

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2007 Том XII №1

Науковий журнал Дніпропетровської державної медичної академії

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

Адреса редакції

49044, м. Дніпропетровськ
вул. Дзержинського, 9
редакція журналу
"Медичні перспективи"
Дніпропетровська державна
медична академія

Телефон/факс

(056) 370-96-38

Телефон

(0562) 31-22-78

E-mail

medpers@dma.dp.ua
www.dsma.dp.ua

Засновник
Дніпропетровська державна медична академія

Реєстраційне свідоцтво
серія КВ №1721 від 24.10.1995р.
Періодичність 4 рази на рік

Видається згідно з постановою вченої ради
Дніпропетровської державної медичної академії
(протокол № 9 від 22.03.2007р.)

Постановою президії ВАК України журнал
"Медичні перспективи" включено до переліку
видань, в яких можуть публікуватися основні
результати дисертаційних робіт
(Бюл. ВАК України №4, 1999р.)

Підписано до друку 22.03.2007р.
Формат 60x84/8. Друк офсетний.
Папір офсетний.
Умовн. друк. арк. 6,2
Зам. № 53. Тираж 500 примірників.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор

Г.В. ДЗЯК

Науковий редактор

О.В. ЛЮЛЬКО

Е.М. Білецька (відповідальний редактор),
К.Д. Дука, **В.О. Козлов** (куратор розділу
"Теоретична медицина"), **В.М. Лехан** (куратор
розділу "Профілактична медицина"),
О.Є. Лоскутов, **О.В. Люлько** (заступник
головного редактора), **І.С. Мащенко**,
Т.О. Перцева, **Л.В. Усенко** (куратор розділу
"Клінічна медицина")

Склад редакційної ради

В.В. Абрамов (Дніпропетровськ), **К.М. Амосова**
(Київ), **В.О. Бобров** (Київ), **І.М. Бондаренко**
(Дніпропетровськ), **О.З. Бразалук**
(Дніпропетровськ), **Л.А. Дзяк**
(Дніпропетровськ), **В.М. Коваленко** (Київ),
Г.М. Кременчуцький (Дніпропетровськ),
В.Й. Мамчур (Дніпропетровськ), **Е.Л. Насонов**
(Москва), **П.О. Неруш** (Дніпропетровськ), **Радд**
Полік (Великобританія), **В.О. Потапов**
(Дніпропетровськ), **А.М. Сердюк** (Київ),
Ю.М. Степанов (Дніпропетровськ),
І.М. Трахтенберг (Київ), **Ю.І. Фещенко** (Київ),
Тоні Хью Меррі (Великобританія),
М.Г. Шандала (Москва),
Л.Р. Шостакович-Корецька (Дніпропетровськ),
Х.-В. Шпрингорум (Німеччина),
К. Штайнбрюк (Німеччина),
Л.М. Юр'єва (Дніпропетровськ)

Літературні редактори **Т.А. Крищенко**,
І.М. Клименко

Комп'ютерний дизайн та оригінал-макет
Л.М. Григорчук

Макетування та друкування

виконано ВТК "Редактор" та "Друкар" ДДМА

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2007 Том XII №1

Науковий журнал Дніпропетровської державної медичної академії

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

ЗМІСТ

CONTENTS

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

THEORETICAL MEDICINE

Мамчур В.Й., Журавель Н.В., Жилюк В.І., Кравченко К.О. Аналіз впливу засобів із церебропротективними властивостями на мнестичні процеси та поведінкові реакції щурів в умовах гострої ішемії головного мозку

4 **Mamchur V.I., Zhuravel N.V., Zhylyuk V.I., Kravchenko K.O.** Analysis of impact of means with cerebroprotective features on mnestic processes and behavioral reactions of rats in conditions of acute cerebral ischemia

Дроздов О.Л., Вяткін О.К., Качанов С.О., Гайдаш О.М., Кітенко Н.В., Шалапута Т.М., Чорна В.І. Динаміка активності катепсинав В, L, H у медіальній частині таламуса під час формування умовної реакції активного уникнення

8 **Drozdov O.L., Vyatkin O.K., Kachanov S.O., Haidash O.M., Kitenko N.V., Shalaputa T.M., Chorna V.I.** Dynamics of cathepsin B, L, H activity in medial part of thalamus during formation of conventional reaction of active avoidance

Риженко С.А., Вальчук С.І., Степанський Д.О., Хілько Л.В., Кондратієв А.Ю. Вплив галогенів на антагоністичну активність продуцентів відновлених форм кисню

12 **Ryzhenko S.A., Valchuk S.I., Stepansky D.O., Khilko L.V., Kondratyev A.Yu.** Impact of halogenes on antagonistic activity of producents of oxygen restored forms

Погорєлов О.В. Принципи роботи і можливості медичної системи підтримки прийняття діагностичного рішення при церебральному атеросклерозі

16 **Pohoreylov O.V.** Principles of work and possibilities of medical system of support of making diagnostic decision in cerebral atherosclerosis

КЛІНІЧНА МЕДИЦИНА

CLINICAL MEDICINE

Коваль С.М., Маловичко Г.М. Зміни рівнів інтерлейкінів-1 β , IL-4 та фактора некрозу пухлин- α у хворих на гіпертонічну хворобу в залежності від її перебігу та факторів ризику

20 **Koval S.M., Malovichko H.M.** Changes of interleukines-1 β , IL-4 and tumor- α necrosis factors in patients with hypertension depending on its course and risk factors

Кричун І.І. Характеристика змін вмісту в плазмі крові білка p53, маркерів апоптозу II типу, активності каспаз I рівня sCD117 у хворих на вегето-судинну дистонію

24 **Krychun I.I.** Characteristics of changes of protein p53 content in blood plasma, markers of apoptosis II type, kaspases I activity of sCD117 level in patients with vegeto-vascular dystonia

Крутіков Є.С. Рівень тропоніну I, як маркера пошкодження міокарду у хворих на хронічному гемодіалізі

28 **Krutikov Eu.S.** Troponin I level as a marker of myocardium damage in patients on chronic hemodialysis

Дроздова І.В. Акцентуації характеру хворих на артеріальну гіпертензію

31 **Drozdova I.V.** Character accentuations in patients with arterial hypertension

Суховерша О.А. Оверекспресія Her2/neu як незалежний фактор прогнозу для недрібноклітинного раку легенів

36 **Sukhoversha O.A.** Her2/neu overexpression as an independent prognosis factor for non-small cell lung cancer

Гуменюк М.І. Обґрунтування застосування гіперосмолярного інфузійного розчину сорбітолу у хворих із декомпенованим хронічним легеневим серцем

41 **Humeniuk M.I.** Justification of hypersmolar infusion solution of sorbitol usage in patients with decompensated chronic pulmonary heart

Горач Н.В., Крижанівська С.І., Полякова Л.В., Кіхтенко Т.В., Осипчук І.М., Крашановський А.П. Патогенетичні підходи до антигіпертензивної терапії жінок у перименопаузі з клімактеричним синдромом: досвід доказової медицини і загальної клінічної практики

44 **Horach N.V., Kryzhanivska S.I., Polyakova L.V., Kikhtenko T.V., Osypchuk I.M., Krashanovsky A.P.** Pathogenetic approaches to antihypertensive therapy of women in perimenopause with climacteric syndrome: experience of evidence medicine and general clinical practice

Щербіна О.В., Сакало В.С. Простатичний специфічний антиген в прогнозуванні метастатичного ураження скелету у хворих на рак передміхурової залози

49 **Shcherbina O.V., Sakalo V.S.** Prostatic specific antigen in prognosis of metastatic skeleton lesion in patients with prostate cancer

Мунтян С.О., Асєєв О.І. Хронічна дуоденальна непрохідність – особливості діагностики та лікування у хворих на жовчокам'яну хворобу, калькульозний холецистит

51 **Muntyan S.O., Aseyev O.I.** Chronic duodenal impassability – peculiarities of diagnostics and treatment in patients with cholelithiasis, calculous cholecystitis

Македонський І.О. Використання хоріонічного гонадотропіну людини у реконструктивній хірургії статевого органу при екстрофії сечового міхура та тотальній епіспадії у дітей

55 **Makedonsky I.O.** Usage of human chorionic gonadotropin in reconstructive surgery of a penis in urinary bladder extrophy and total epispadia in children

МЕДИЧНІ ПЕРСПЕКТИВИ

2007 Том XII №1

Науковий журнал Дніпропетровської державної медичної академії

Виходить 4 рази на рік
Заснований у 1996 році

Юр'єва Л.М., Носов С.Г. Прояви специфічних змін особистості у хворих на епілепсію

59

Yurieva L.M., Nosov S.H. Manifestations of specific changes of personality in epileptic patients

Гудар'ян О.О. Оцінка імунобіохімічних взаємозв'язків з клінічним проявом генералізованого пародонтиту у хворих з різною тяжкістю цукрового діабету 2 типу

64

Hudarian O.O. Assessment of immunobiochemical interrelations with clinical manifestation of generalized parodontitis in patients with different severity of diabetes mellitus type 2

Пешкова О.В. Вплив кінезо-комбінаційних вправ і медикаментозної корекції на регулюючу роль центральної нервової системи при перетренованості I-II ступеню у баскетболістів

67

Pyeshkova O.V. Impact of kinetic-combinational exercises and drug correction on regulating role of central nervous system in overtraining syndrome, stage I-II in basketball players

Ширалієва Р.К., Гасанов Р.Л. Применение Милдроната у больных с когнитивными расстройствами при мозговом инсульте

71

Shyrallyeva R.K., Hasanov R.L. Mildronat usage in patients with cognitive disorders in ischemic stroke

Дука К.Д., Іванусь С.Г. Енергометаболическі порушення міокарда при рецидивних та хронічних захворюваннях органів дихання у дітей

74

Duka K.D., Ivanus' S.H. Energy-metabolic disorders of myocardium in recurrent and chronic diseases of respiratory organs in children

ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

Білецька Е.М., Зубик Н.М., Плачков С.Ф., Риженко С.А., Переярченко П.В. Мікроелементний склад пшеничного борошна Дніпропетровської області та його залежність від природно-антропогенних факторів

81

Biletska E.M., Zubyk N.M., Plachkov S.F., Ryzchenko S.A., Perejarchenko P.V. Microelemental content of wheat flour of Dnipropetrovsk region and its dependence on natural-anthropogenic factors

Моргачова В.І., Штепа О.П. Питання без відповідей

86

Morhachova V.I., Shtepa O.P. Questions without answers

НАШІ ЮВІЛЯРИ

Яків Соломонович Березницький
(до 60-річчя від дня народження)

90

Yakiv Solomonovych Bereznyskyi
(his 60-th birthday)

Реєстр з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проводитимуться в Україні у I кварталі 2007 року

92

Register of congresses, symposiums and scientific-practical conferences which will take place of Ukraine in the 2-nd quarter of the year 2007

УДК: 616.831-005.4:615.21:616-071.2-092.9

**В.Й. Мамчур,
Н.В. Журавель,
В.І. Жилюк,
К.О. Кравченко**

АНАЛІЗ ВПЛИВУ ЗАСОБІВ ІЗ ЦЕРЕБРОПРОТЕКТИВНИМИ ВЛАСТИВОСТЯМИ НА МНЕСТИЧНІ ПРОЦЕСИ ТА ПОВЕДІНКОВІ РЕАКЦІЇ ЩУРІВ В УМОВАХ ГОСТРОЇ ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра фармакології, клінічної фармакології та технології ліків
(зав.-д.мед.н., проф. В.Й. Мамчур)

Ключові слова: судинні когнітивні розлади, експериментальна цереброваскулярна патологія, нейротропні засоби
Key words: vascular cognitive impairments, experimental cerebrovascular pathology, neurotropic drugs

Резюме. Рассматривается действие нейротропных препаратов с церебропротективными свойствами при экспериментальном ишемическом инсульте. У лабораторных животных (белых крыс) с односторонней окклюзией общей сонной артерии изучались мнестические функции и поведенческие реакции, а также изменения этих показателей под действием ноотропов. Моделирование ишемии головного мозга путём односторонней перевязки общей сонной артерии у крыс сопровождалось характерными для данной патологии когнитивными нарушениями. Для изучения влияния церебропротекторов на функционирование мозга при ишемии были выбраны препараты: пирацетам, тиоцетам, фезам, винпоцетин, билобил. Выявлены особенности действия препаратов разных групп в условиях одинаковой патологии мозга. Исследуемые препараты способствуют значительному уменьшению когнитивного дефицита, однако в сравнении с другими препаратами тиоцетам проявляет наиболее выраженные эффекты в условиях нарушения мозгового кровообращения.

Summary. Action of neurotropic drugs with cerebroprotective properties in experimental ischemic stroke is considered. Mnestic functions and behavioral reactions of laboratory animals (white rats) with unilateral general carotid occlusion and changes of these findings under nootropic drugs action were studied. Modeling of cerebral ischemia in rats by unilateral bandaging of general carotid was accompanied by characteristic violations of mnestic and behavioral reactions. To study an impact of neurotropic preparations on brain functioning in ischemia, piracetame, tiocetame, phezame, vinpocetine, bilobil were chosen. The features of action of preparations of different groups in conditions of identical brain pathology were revealed. The drugs researched favor a considerable decrease of cognitive deficit. Tiocetame as compared to other drugs shows the most expressed effects in conditions of violation of cerebral blood circulation.

Судинна патологія мозку є однією із значних проблем сучасної медицини, пов'язаних з високим відсотком інвалідності та смертності не тільки серед людей похилого, але, що відзначається в останні роки, і серед осіб середнього та молодого віку, що пов'язано з несприятливою економічною та екологічною ситуаціями, частим неадекватним лікуванням початкових форм цієї патології [5, 10]. Цереброваскулярні розлади закономірно з'являються внаслідок атеросклерозу магістральних артерій, артеріальної гіпертензії та інших захворювань серцево-судинної патології. Ці фактори можуть призводити як до повторних порушень моз-

кового кровообігу, так і до хронічної ішемії мозку [13].

Слід відмітити, що, мабуть, найчастішими проявами судинної недостатності мозку є когнітивні розлади (увага, пам'ять, спроможність до аналізу ситуації та прийняття рішень, просторова орієнтація), що являють собою традиційно основний об'єкт вивчення для лікарів та науковців. У 90-х роках 20-го сторіччя світовим товариством ангіоневрологів був запропонований термін «судинні когнітивні розлади» (англ. vascular cognitive impairment, VCI) для визначення порушень вищих мозкових функцій цереброваскулярної патології, таких як судинна

деменція, а також менш виражені порушення пам'яті, внаслідок судинної патології [3, 5]. Важливою ознакою судинних когнітивних розладів є те, що їх необхідно диференціювати від аналогічних порушень нейродегенеративної природи (хвороба Альцгеймера та ін.).

Порушення пізнавальної функції та пам'яті при судинній мозковій патології розвивається в результаті повторних інсультів, хронічної ішемії мозку або поєднання вказаних чинників. Розрізняють два варіанти судинних когнітивних розладів. Перший розвивається при патології великих судин (атеросклероз, кардіогенна тромбоемболія), другий - при пошкодженні судин малого калібру (артеріальна гіпертензія) [13].

Перший варіант судинних когнітивних розладів являє собою досить різноманітну за характером та вираженням групу нейропсихологічних синдромів, що виникають внаслідок обширних інфарктів мозку коркової локалізації, в той час коли в результаті патології невеликих судин страждають глибокі відділи білої речовини головного мозку та підкіркові ядра, зокрема базальні ганглії [13, 15]. Базальні ганглії є досить важливими інтегративними утвореннями для когнітивної діяльності, завдяки яким зв'язуються між собою асоціативні зони передніх та задніх відділів кори головного мозку [13, 17]. Ураження білої речовини також викликає когнітивну дисфункцію, тому що призводить до деаферентації лобних півкуль головного мозку («феномен відокремлювання»). Таким чином, результатом пошкодження глибоких відділів білої та сірої речовини є вторинна дисфункція передніх відділів головного мозку, яка відіграє ключову роль у формуванні когнітивних розладів при патології судин малого калібру [13, 14, 16].

Вищезазначене зумовлює необхідність максимально раннього проведення різнопланового реабілітаційного лікування з урахуванням стану хворого. І одним із найважливіших напрямів є цілеспрямована медикаментозна терапія, що передбачає призначення препаратів, які покращують кровообіг та стан метаболічних процесів у мозковій тканині, – ноотропів, які, згідно з визначенням ВООЗ, є засобами, що виявляють прямий активуючий вплив на процеси навчання, покращують пам'ять та розумову діяльність у цілому та підвищують стійкість головного мозку до агресивних чинників – гіпоксії, травми, інтоксикації [4, 10, 12].

Мета роботи – встановлення впливу тіоцетаму, пірацетаму, білобілу, вінпоцетину і фезаму на стан мнестичних процесів та поведінкові реакції тварин в умовах порушеного мозкового кровообігу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження мнестичних процесів та поведінкових реакцій проводили на 70 білих нелінійних щурах обох статей масою 160-180 г, які утримувались на стандартному раціоні віварію [12], розподілених на групи по 10 тварин у кожній: I – інтактні щури; II – тварини з ішемією без лікування (контроль); III – ішемія+ тіоцетам у дозі 500 мг/кг; IV – ішемія+пірацетам у дозі 400 мг/кг; V – ішемія+білобіл у дозі 40 мг/кг; VI – ішемія+вінпоцетин у дозі 10 мг/кг; VII – ішемія+фезам у дозі 200 мг/кг. Експериментальною моделлю судинної патології головного мозку служив патологічний процес, який розвивається у тварин в умовах незворотної односторонньої оклюзії загальної сонної артерії до місця її біфуркації на зовнішню та внутрішню гілки. Оперативне втручання проводили згідно з методичними рекомендаціями [12] під натрій-тіопенталовим наркозом (40 мг/кг). Препарати вводили внутрішньошлунково зазначеними дозами 1 раз на добу протягом 7 діб, після операції.

Характер відтворення енграм пам'яті у тварин вивчався нами за умовною реакцією пасивного уникнення (УРПУ), яку здійснювали на основі одноразового електрошкірного підкріплення (до оперативного втручання) за методикою Я.Буреша та співавторів [13], у модифікації Ю.С.Бородкіна, Ю.В.Зайцева [1].

Дослідження рухово-дослідницької активності експериментальних тварин проводили в тесті “відкрите поле” [8].

Ефект препаратів оцінювався по збереженню умовної навички та по латентному періоду УРПУ, а також здатності препаратів покращувати рухово-дослідницьку діяльність.

Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики з використанням t-критерію Стьюдента [9].

Усі експериментальні процедури та оперативні втручання здійснювали згідно з “Положенням про використання тварин у біомедичних дослідках” [17].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідженнями встановлено, що через 7 діб після моделювання гострої ішемії головного мозку в 50% випадків у експериментальних тварин наставала амнезія виробленої навички умовної реакції пасивного уникнення. У контрольній групі щурів за цей проміжок часу природна амнезія спостерігалася тільки в 20 % випадків (табл. 1).

Таблиця 1

Вплив гострої ішемії головного мозку на збереження навичку УРПУ у щурів в експерименті

Умови експерименту	Кількість тварин	Втрата навичку, %
Контроль (ішемія)	10	50
Тіоцетам 500 мг/кг	10	20
Пірацетам 400 мг/кг	10	20
Вінпоцетин 10 мг/кг	10	30
Білобіл 40 мг/кг	10	30
Фезам 200 мг/кг	10	30
Інтактні тварини	10	20

Показано, що вплив курсового внутрішньошлункового застосування досліджених засобів із ноотропними властивостями, здатного запобігати прискореному згасанню відтворення реакції пасивного уникнення, у порівнянні із контрольною групою тварин був не таким значним. Відновлення виробленого рефлексу в групі амнезованих щурів не мало вірогідно значущих відмінностей від аналогічного показника в контрольній групі тварин.

Також слід відмітити, що при курсовому призначенні препаратів із церебропротективними властивостями реєструвалося достовірно значуще збільшення латентного часу пасивно-оборонного рефлексу (табл. 2).

При цьому у групі тварин, яким протягом 7 днів внутрішньошлунково вводився тіоцетам у дозі 500 мг/кг, цей показник був найвищим і у 2,6 раза перевищував аналогічний показник групи контролю (табл. 2).

Дослідженнями орієнтовно-дослідницької діяльності у тесті «відкрите поле» встановлено значне зниження активності поведінкових реакцій тварин контрольної групи (ішемія). Так, на 7 добу експерименту рухова активність тварин з ішемією головного мозку знижується практично вдвічі у порівнянні з інтактними щурами ($p < 0,05$), показники дослідницької активності та рухової активності (табл. 3). У цих щурів відмічалось зниження кількості перетнутих квадратів на 72,5% ($p < 0,05$), вертикальних підйомів на 65,7% ($p < 0,05$) та кількості заглядань у нірки – на 72,5% ($p < 0,05$) (табл.3). Отримані резуль-

тати свідчать про те, що у щурів з ішемією мозку на 7-у добу спостереження відмічаються різко виражені порушення загальної рухової активності та дослідницької активності.

Таблиця 2

Вплив препаратів із церебропротективними властивостями на показники збереження пам'ятного сліду в умовах ішемії головному мозку щурів на 7 добу експерименту (M ± m)

Умови експерименту	Латентний період рефлексу при відтворенні УРПУ
Контроль (ішемія)	33,4 ± 5,3
Тіоцетам 500 мг/кг	86,5 ± 15,5*
Пірацетам 400 мг/кг	75,0 ± 7,0 *
Вінпоцетин 10 мг/кг	59,6 ± 10,0*
Білобіл 40 мг/кг	68,3 ± 10,6*
Фезам 200 мг/кг	67,6 ± 8,0*
Інтактні тварини	51,5 ± 9,5

Примітка: * - $p < 0,05$ (у порівнянні с контролем).

У тварин, які отримали тіоцетам (500 мг/кг), усі досліджені показники горизонтальної рухової та дослідницької активності вірогідно не відрізнялися від аналогічних показників вихідного стану. Відмічалася помірна тенденція до пригнічення вертикальної рухової активності у тварин із патологією церебрального кровообігу, яка проявлялася зниженням числа вертикальних підйомів на 36,9% ($p > 0,05$) (табл. 3). Однак у цей час показники горизонтальної активності та кількість заглядань тваринами у нірки були достовірно вищими від аналогічних показників контрольної групи щурів (табл. 3).

Направленість дії пірацетаму (400 мг/кг) характеризувалася переважно впливом на горизонтальну та вертикальну рухові активності, дані компоненти поведінки тварин вірогідно були нижчими у порівнянні з вихідним станом на 31,9% та 46,6% ($p < 0,05$) відповідно, однак показники горизонтальної та дослідницької активності у цей час були достовірно вищими аналогічних значень контролю ($p < 0,05$) (табл. 3).

Вплив церебропротекторів на поведінку щурів із порушеним мозковим кровообігом у тесті “відкрите поле” ($M \pm m$)

Умови експерименту	Показники поведінкових реакцій			
	рухова активність	дослідницька активність		
	горизонталі	вертикалі	пірки	
Контроль (ішемія)	В	31,4±2,57	10,5±1,23	5,1±0,78
	Д	15,3±1,47#	3,6±0,68#	1,4±0,34#
Тіоцетам 500 мг/кг	В	27,8±2,07	9,2±1,24	5,9±0,75
	Д	23,7±2,97*	5,8±1,21	3,5±0,87*
Пірацетам 400 мг/кг	В	31,0±2,59	10,5±1,13	5,5±0,65
	Д	21,1±2,11*#	5,6±1,01#	3,9±0,58*
Вінпоцетин 10 мг/кг	В	28,5±3,17	8,1±0,69	4,2±0,55
	Д	16,6±2,14#	3,5±0,73#	2,9±0,62*
Білобіл 40 мг/кг	В	30,8±1,6	9,8±1,46	4,4±0,76
	Д	18,8±1,32#	3,1±0,69#	3,3±0,51*
Фезам 200 мг/кг	В	33,4±2,46	9,8±0,84	5,0±0,88
	Д	20,6±1,95#*	3,0±0,42#	2,5±0,56#
Інтактні тварини	В	31,8±2,67	7,9±1,3	3,7±0,33
	Д	26,8±2,22*	6,3±0,81*	3,1±0,43*

Примітки: * – $p < 0,05$ – вірогідні відмінності по відношенню до відповідного показника контролю; # – $p < 0,05$ – вірогідні відмінності по відношенню до відповідного показника вихідного стану; В – показники вихідного стану; Д – показники дослідження

При внутрішньошлунковому застосуванні вінпоцетину (10 мг/кг) також спостерігалось значне пригнічення локомоторної діяльності, яке характеризувалося обмеженням горизонтальної та вертикальної активності на 41,7% та 56,8 ($p < 0,05$) відповідно. Слід відмітити, що вказані показники достовірно не відрізнялися від аналогічних даних контрольної групи тварин. У цей же час препарат запобігав зниженню показника дослідницької активності, що проявлялося достовірно вищим показником кількості обстежених отворів у 2 рази у порівнянні з контрольною групою (табл. 3).

Тенденція змін показників поведінкових реакцій, схожа з попереднім засобом, спостерігалася при застосуванні білобілу (40 мг/кг). Препарат переважно чинив вплив на дослідницьку активність, показники якої значно перевищували результати контролю.

У свою чергу фезам у дозі 200 мг/кг, на відміну від попередніх засобів, не запобігав зниженню дослідницької та вертикальної активності щурів, а переважно запобігав зниженню локомоторної діяльності у порівнянні з контролем.

Отже, за результатами досліджень виявлено,

що досліджені церебропротективні засоби, окрім фезаму, запобігають пригніченню дослідницької активності та не сприяють відновленню вертикальної рухової активності. Пірацетам, фезам і, в більшій мірі, тіоцетам запобігають вираженому зниженню горизонтальної рухової активності у щурів з експериментальною патологією мозкового кровообігу.

Таким чином, підводячи підсумок проведених досліджень, можна зробити висновок, що досліджені нами засоби з ноотропними та церебропротективними властивостями в різній мірі здатні запобігати мнестичним та поведінковим дисфункціям у тварин із порушеним церебральним кровообігом.

ВИСНОВКИ

1. Моделювання ішемії головного мозку у щурів шляхом односторонньої перев'язки загальної сонної артерії супроводжується розвитком порушень мнестичних та поведінкових реакцій у експериментальних тварин.

2. Тіоцетам, пірацетам, вінпоцетин, білобіл та фезам сприяють усуненню когнітивного дефіциту за умови експериментальної церебральної судинної патології.

3. Тіоцетам, у порівнянні з іншими церебропротективними засобами, в рівно ефективних дозах виявляє найбільш виражений ефект по

здатності запобігати мнестичним та поведінковим розладам в умовах порушення мозкового кровообігу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бородкин Ю.С., Зайцев Ю.В. Нейрохимические механизмы исследования памяти. - Л.: Наука, 1986. - 150 с.
2. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. - М.: Высшая шк., 1991. - С. 175 - 188, 119 - 122.
3. Бурчинский С.Г. Высокодозовые лекарственные формы пирасетама: возможности и перспективы применения// Здоров'я України. - 2004. - № 4. - С. 28 - 29.
4. Бурчинський С.Г. Новые перспективы применения ноотропов в психиатрической практике // Арх. психиатрии. - 2003. - Т.9, №3. - С. 139 - 143.
5. Гусев Е.А., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. - М.: Медицина, 2001. - 328 с.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів: (Метод. рекомендації)/ За ред. Стефанова О.В. -К.: Вид. дім "Авіцена", 2002.- 527с.
7. Етика лікаря та права людини: положення про використання тварин у біомедичних дослідках // Експерим. та клініч. фізіологія і біохімія. - 2003. - №2. - С. 108-109.
8. Калувев А.В. Проблемы изучения стрессового поведения. - К.: CSF, 1999. - 132 с.
9. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. - К.: МОРИОН, 2001.- 408с.
10. Мушко З., Кондакова С. Маркетингові дослідження ринку лікарських засобів ноотропної дії // Ліки України. - 2005. - №10. - С. 96-99.
11. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю.М. Кожемякін, О.С. Хромов, М.А. Філоненко, Т.А. Сайретдінова. - К.: 2002. - 155 с.
12. Нетрусова С. Патогенетичні та симптоматичні складові клінічного ефекту ноотропів // Ліки України. - 2005. - №10. - С. 84 - 87.
13. Яхно Н.Н., Захаров В.В. Сосудистые когнитивные расстройства // Рус. мед. журн. - 2005. - Т.13, №12. - С. 789-793.
14. Cummings J.L. Vascular subcortical dementias: clinical aspects // Vascular dementia. Ethiological, pathogenetic, clinical and treatment aspects / Ed. By L.A. Carlson, C.G. Gottfries, B. Winblad. - Basel: S. Karger, 1994. - P.49-52.
15. Hachinski V.C., Lassen M.A., Marshall J. Multi-infarct dementia. A case of mental deterioration in the elderly // Lancet. - 1974. - Vol. 2. - P.207-210.
16. Hershey L.A., Olszewski W.A. Ischemic vascular dementia // Handbook of Demented Illnesses / Ed. by J.C. Morris. - New York: Marcel Dekker, Inc, 1994. - P.335-351.
17. Rosvold H.E. The frontal lobe system: cortical-subcortical interrelationships // Acta Neurobiol. Exp. - 1972. - Vol.32. - P.49-460.



УДК 612.843:576.311.34:612.821.2

О.Л. Дроздов*,
О.К. Вяткін**,
С.О. Качанов**,
О.М. Гайдаш***,
Н.В. Кітенко***,
Т.М. Шалапута***,
В.І. Чорна****

*ЦНДЛ Дніпропетровської державної медичної академії**
*ДП «Дніпростандартметрологія»***
*Клініка сімейної медицини****
*Дніпропетровський національний університет*****

Ключові слова: лізосоми,
катепсини, пам'ять

Key words: lysosomes,
cathepsins,
memory

ДИНАМІКА АКТИВНОСТІ КАТЕПСИНІВ В, L, Н У МЕДІАЛЬНІЙ ЧАСТИНІ ТАЛАМУСА ПІД ЧАС ФОРМУВАННЯ УМОВНОЇ РЕАКЦІЇ АКТИВНОГО УНИКНЕННЯ

Резюме. *Известно, что таламус с колечатыми телами находится на пути импульсов всех видов чувствительности, которые направляются к коре головного мозга, и непосредственно связан с гипоталамусом, красными ядрами и ретикулярной формацией. Ретикулярная формация является важным центром головного мозга, которая участвует в инте-*

гративных функций мозга, одной из которых является процесс консолидации памяти. О способности ретикулярной формации участвовать в регуляции нервных процессов свидетельствует тот факт, что в ее составе имеются тормозные нейроны, а также она обладает высокой чувствительностью к воздействию гуморальных факторов. В результате исследований была установлена динамика активности катепсина В, L, H, которая показала, что на 3-21 дни формирования УРАИ в медиальном таламусе, который служит проводником между корой и гиппокампом, по мере уменьшения новизны раздражителя снижается активность катепсина В, L, при увеличении активности катепсина H, что может свидетельствовать об активации биосинтетических процессов в медиальном таламусе.

Summary. It is known that thalamus with cranked bodies is on the way of impulses of all types of sensitivity which pass to the cortex, that is directly related to hypothalamus, red nuclei and reticular structure. A reticular formation is an important cerebrum center, which participates in the memory functions of the brain, one of which is the process of memory consolidation. In the structure of reticular formation there are inhibitory neurons, it has a high sensitivity to humoral factors action, all this testifies to its ability to participate in regulation of nervous processes. As a result of research it was established the dynamics of cathepsins B, L, H activity that showed that on 3-21 days of CRAS formation in medial thalamus which serves as a conductor between cortex and hippocampus while novelty of irritant reduces, the activity of B, L, cathepsins drops, that of cathepsin H increases. This testifies to activation of biosynthetic processes in medial thalamus.

У наш час до найбільш вивчених лізосомальних ферментів належать внутрішньоклітинні цистеїнові пептидгідролази: катепсин В (КФ 3.4.22.1), катепсин L (КФ 3.4.22.15) та катепсин H (КФ 3.4.22.16) [2, 3]. Катепсин В, що має молекулярну масу 25-30 кДа [9], в мозку людини складається з двох субодиниць і має декілька форм з рІ в інтервалі рН 4,75-6,80 [4,6]. Катепсин В належить до ендопептидаз із властивостями діпептидилкарбоксіпептидази і здатен гідролізувати основний білок мієліну, з утворенням багатьох фрагментів з оптимумом дії при рН 6,0, гістони, протамін [1,4], β-ліпотропін і β-ендорфін [7,9], гемоглобін і азоказеїн [11]. Катепсин H, який має молекулярну масу 28-30 кДа, характеризується наявністю множинних форм з рІ при рН 6,5-7,5 та виявляє амінопептидазну і ендопептидазну активність [10]. Важливим є високий ступінь гомології між катепсинами В, H і папаїном як в N-, так і в C-кінцевих частинах молекул. Катепсин L має молекулярну масу 30 кДа, існує також у вигляді множинних форм з рІ в інтервалі рН 5,5-6,4 [5,8,10], але виявляє лише ендопептидазну активність. Ще однією особливістю останньої пептидгідролази є те, що вона в головному мозку існує в латентній формі, тобто в зв'язаному з інгібіторами, на разі, сімейства цистатинів стані [7]. Катепсин L виявляє високу активність по відношенню до таких білкових субстратів, як колаген, еластин, альдолаза, піруватдегідро-

геназа [9], і регуляторних пептидів (ангіотензин II, брадикінін, люліберин та інш.).

У зв'язку з цим важливим є визначення змін активності цистеїнових пептидгідролаз В, H, L при перебігу інтегративних функцій головного мозку (сприйняття, емоції, пам'ять тощо). Відповідно до цього, метою цієї роботи було визначення змін активності катепсинів В, L, H у тканині медіальної частини таламуса щурів під час формування умовної реакції активного уникання (УРАУ).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Досліди були проведені на 63 білих щурах масою 180-210 г, яких поділяли на контрольну та експериментальну групи. Формування УРАУ проводили з використанням У-подібного лабіринту за класичною методикою, що була нами описана раніше [3]. Для визначення ферментативної активності у головному мозку тварин під легким наркозом декапітували і на холоді виділяли медіальну частину таламуса (МТ). Активність катепсинів В, L, H досліджували в 10% гомогенатах (на 0,25 мМ тріс-НСl-буфері, рН 7,4, який містив 0,15 М NaCl і 1мМ EDTA) МТ щурів обох груп через 3, 7, 14 та 21 день після початку виробки УРАУ. Активність катепсину В оцінювали за розщепленням N-бензоїл D,L-аргінін-паранітроаніліду і вимірювали в мкМ р-нітроаніліну, катепсину L-1% азоказеїну, денатурованого 3М сечовиною, і вимірювали в од. опт. щільності на 1 мг білка при 366 нм та темпе-

ратурі 37 °С. Активність катепсину Н визначали по гідролізу 2-нафтіламіду-L-лейцину („Koch-Light Laboratories” (Велика Британія), активність вимірювали в мкМ нафтіламіду на 1мг білка [7].

Питому активність оцінювали в 1,0 мл інкубаційної суміші (з 15 хв. преінкубацією) в присутності 2мМ 2-меркаптоетанолу і 2мМ Na₂-EDTA. Кількість загального білка в пробах визначали за методом Лоурі [7]. Результати досліджень математично обчислювали з використанням t-критерію Стьюдента [4].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведені дослідження показали, що у контрольних тварин загальна активність катепсинів В і L в медіальній частині таламуса була рівною і становила 0,080±0,001 відповідних одиниць, тоді як для катепсину Н цей показник дорівнював

0,040±0,002 мкМ/мг білка. Вільна активність складала для катепсинів В і L - 68,8%, а катепсину Н – 52,5% від обсягу загального параметра. Отримані показники відповідали рівню, властивому цьому виду ссавців.

Досліди показали, що під час формування УРАУ в медіальному таламусі щурів відбуваються істотні і неоднакові зміни показників функціонування досліджуваних пептидгідролаз.

Загальна активність катепсину В у МТ піддослідних тварин на всіх етапах спостережень, за винятком 7 доби, була (рис. 1) істотно знижена. За цих умов на 3 і 7 дні дослідів вірогідно зростала активність мембранозв'язаної форми цього ферменту, що супроводжувалося активацією солюбілізованої форми на 7, а вільної - на 14 день.

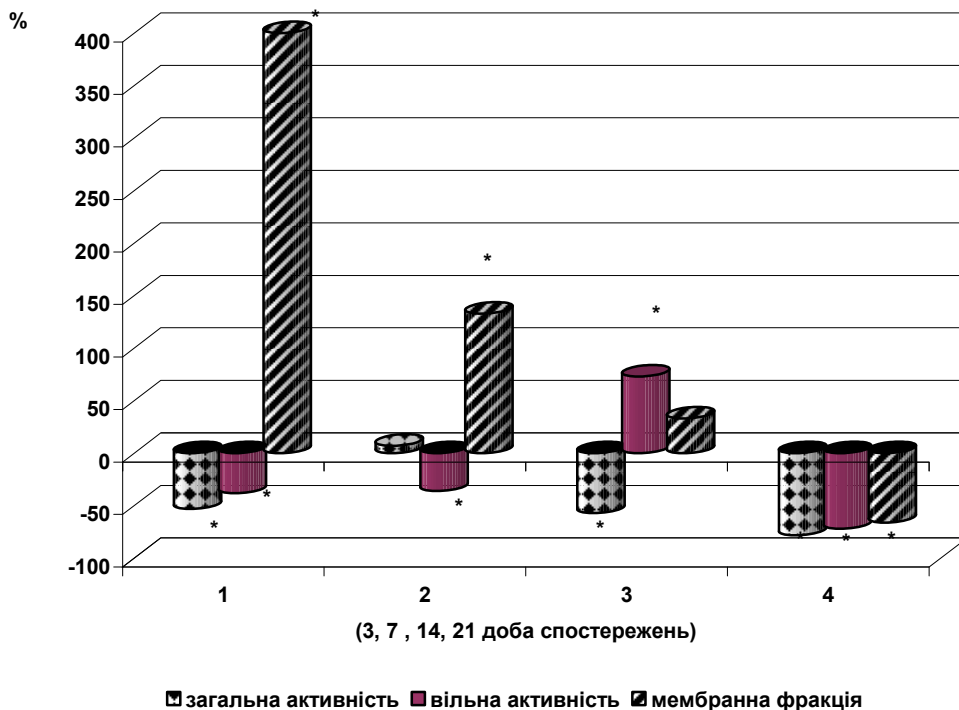


Рис.1. Динаміка змін катепсину В в медіальному таламусі в умовах формування УРАУ

Примітка: * p < 0,05 в порівнянні з контролем

Інші зміни в наших дослідях спостерігалися при вивченні катепсину L (рис. 2), коли загальна його активність істотно зростала на 3 добу, досягала свого максимуму на 7, після чого (на 14 і 21 добу) поступово зменшувалася. Такий приріст показника, імовірно, був зумовлений підвищенням рівня функціонування його мембранозв'язаної (на 3 і 7 дні) та розчинної (на 7 день) форм, тоді як вільна активність катепсину

L протягом усіх спостережень, окрім 7 доби, була, навпаки, істотно зменшена.

Катепсин Н (рис. 3) в умовах наших спостережень мав вірогідно пригнічену загальну і мембранозв'язану активність, тоді як вільно розташовані в цитоплазмі форми ферменту через 21 день суттєво (майже в 2,5 рази) підвищували інтенсивність свого функціонування.

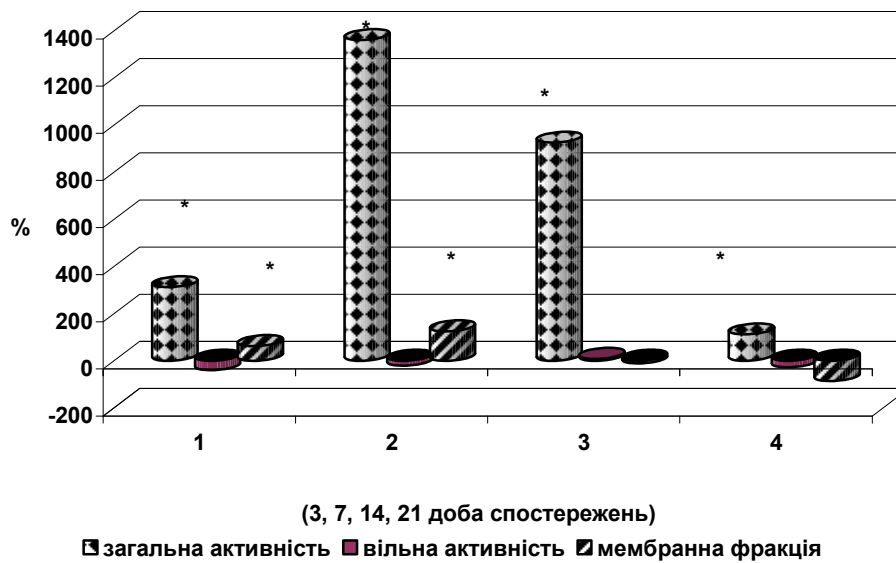


Рис. 2. Зміни катепсину L у медіальному таламусі в умовах формування УРАУ

Примітка: * $p < 0,05$ у порівнянні з контролем

Узагальнюючи наведені результати, можна прийти до висновку, що активація катепсину L, який знаходиться в клітині в синтезованому, але в зв'язаному з інгібіторами [6,11] стані, спостерігається на початку (на 3 і 7 дні) формування УРАУ з подальшим її зменшенням. Для катепсину В, для якого приріст активності пов'язаний

як із синтезом нових, так і з підвищенням функціонування наявних молекул, характерним було збільшення активності на 7 і 14 дні, тоді як для катепсину Н, активація якого зумовлена, в першу чергу, біологічним синтезом, підвищення реестрованих показників спостерігалось лише в період завершення дослідів.

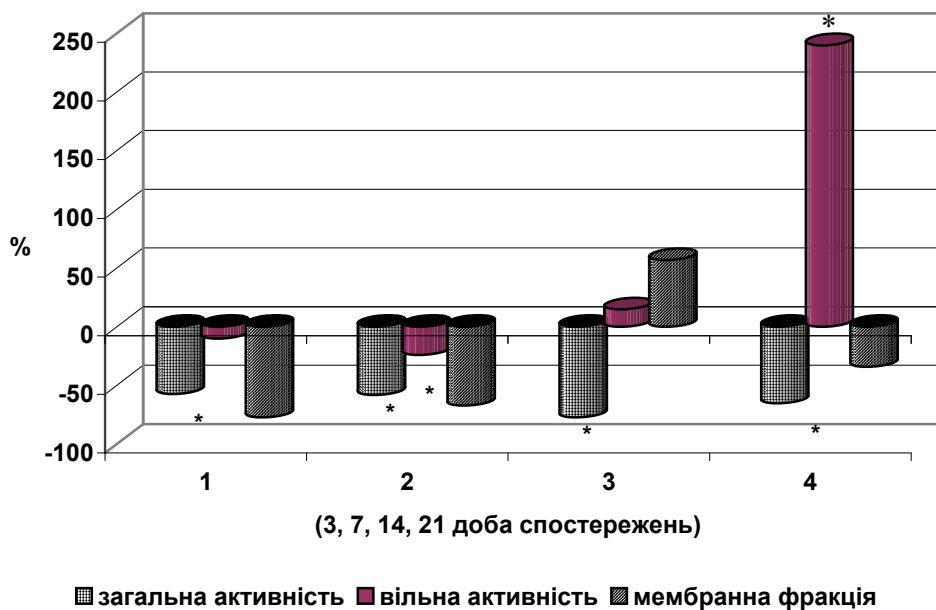


Рис.3. Зміни катепсину Н у медіальному таламусі в умовах формування УРАУ

Примітка: * $p < 0,05$ у порівнянні з контролем

ПІДСУМОК

При аналізі отриманих результатів нашу увагу привернув той факт, що до медіальної частини таламуса належить передньовентральне ядро, яке є проекцією мамілярних тіл і служить передатковою ланкою на шляху аферентації від гіпокампу і великих півкуль. Взаємодія між гіпокампом і корою великих півкуль являє собою необхідну умову [2] для цілеспрямованої уваги, перебігу орієнтувальної реакції, оцінки новітності сигналу та формування нових енграм пам'яті (в нашому випадку – умовної активності захисної навички). Таким чином, на 3-21 дні

формування УРАУ в медіальному таламусі, який служить провідником імпульсів між корою великих півкуль і гіпокампом, по мірі зменшення новітності і поєднання умовного (світло) і безумовного (електрошкірне подразнення) [1] знижується активність катепсинів В і L. Зростання активності катепсину Н, з нашої точки зору, пояснюється інертністю біосинтетичних реакцій у медіальному таламусі, поштовхом до активації яких було поєднання подразників, які суперечать інстинктивній поведінці шурів, наразі, поєднання освітленого простору і безпеки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения.- М.: Высшая шк., 1991. - 400с.
2. Дроздов О.Л., Козлов В.О., Дзяк Л.А. Анатомія пам'яті: Учбово – метод. посібник. – Дніпропетровськ: Арт-прес, 2004. – 125с.
3. Кругликов Р.И. Нейрохимические механизмы обучения и памяти.- М.: Наука, 1981. - 211с.
4. Лакин Г.Ф. Биометрия. – М.: Высшая шк., 1990.- 352 с.
5. Локшина Л.А., Дилакян Э.А. Тиоловые пептидгидролазы животных тканей. Их структура и функции // Молекулярная биология. – 1999. – Т. 20, №5. – С. 1157-1175.
6. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. – М.: Медицина, 1960. – 146с.
7. Чорна В.І. Динаміка зміни активності цисте-

інового катепсину L мозку під впливом рентгєнівського випромінєння // Укр. радіол. журн. – 2000. - №8 – С. 269-271.

8. Berdovska I., Zhon J., Gall C. Cysteine proteases in brain lysosomes occur in the transition from young adulthood to middle age in rats // Clinica Chemica. - 2004. – Vol. 97, N 2. – С. 395-404.

9. Bradley A., Whitaker J. Isolation and characterization of cathepsin B from bovine brain // Neurochem. Res. – 2001. - Vol. 11, N 6. – P. 851-867.

10. Regionally selective changes in brain lysosomes occur in the transition from young adulthood to middle age in rats / Turk D., Zhon J., Gall C., Lunch G. // Neuroscience. - 2000. – Vol. 97, N 2. – С. 395-404.

11. Suhar A., Marks N. Purification and properties of brain cathepsin B // Eur. J. Biochem. - 2001 - Vol. 101. - P. 23-30.



УДК: 616.363:546.12:546.21

**С.А. Риженко,
С.І. Вальчук,
Д.О. Степанський,
Л.В. Хілько,
А.Ю. Кондратієв**

*Дніпропетровська обласна санітарно-епідеміологічна станція
(гол. лікар – д. мед. н., проф. С.А.Риженко)*

Ключові слова: *аніони, антагонізм, аерокок, водню пероксид, гіпоїодид, калію йодид, пероксидаза*

Key words: *anions, antagonism, aerococcus, hydrogen peroxide, hypoiodide, potassium iodide, peroxidase*

ВПЛИВ ГАЛОГЕНІВ НА АНТАГОНІСТИЧНУ АКТИВНІСТЬ ПРОДУЦЕНТІВ ВІДНОВЛЕНИХ ФОРМ КИСНЮ

Резюме. *Антиоксидантная защита клеток аэрококков осуществляется функционированием глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы, а также с помощью химической реакции между пировиноградной кислотой и водород пероксидом. Задачей исследования было выяснение влияния солей йода на антагонистическую активность аэрококков, продуцирующих восстановленные формы кислорода, которые используются в реакциях пероксидации галогенов и образовании более антагонистически активных форм метаболитов. Нами впервые установлено*

стимулирующее влияние калия йодида (KJ), добавленного в питательную среду, на антагонистичную активность аэрококков, продуцирующих водород пероксид. По аналогии с приведенными механизмами использования анионов на тканевом и клеточном уровне макроорганизма, нами высказано предположение, что аэрококки владеют KJ-пероксидазной активностью и, используя продуцируемый водород пероксид, окисляют KJ в гипойодид, который имеет значительно большее бактерицидное действие, чем водород пероксид.

Summary. *Antioxidative defence of aerococci cells is carried out by functioning of glutathionperoxidase, superoxidismutase and also by chemical reaction between pyruvic acid and hydrogen peroxide. A research task was to find out influence of iodine salts on antagonistic activity of aerococci, which produce recovered forms of oxygen, used in the reactions of peroxidation of galogens and formation of more antagonistically active forms of metabolites. For the first time we established the stimulating influence of potassium iodide (PI), added into a nutrient medium on antagonistic activity of aerococci, which produce hydrogen peroxide. By analogy with mentioned mechanisms of anions use on tissue and cellular level of macroorganisms, we suggested, that aerococci have PI-peroxidase activity and using produced hydrogen peroxide oxidize PI into hypoiodide which has considerably more bactericidal action than hydrogen peroxide.*

У макроорганізмі відомі дві основні системи, що перетворюють галогени (аніони) йоду (J) та хлору (Cl) в біологічно активні гіпогалогіди з різним біологічним значенням [8]. По-перше, це органний рівень - щитоподібна залоза, в якій у процесі окиснювання НАДН₂ утворюється водню пероксид, що використовується KJ-пероксидазою для окиснювання калію йодиду (KJ) та утворення ді-, трийодтирозину і тироксину. По-друге, клітинний рівень - фагоцити, в яких при реакції окиснювання НАДФН₂ утворюється водню пероксид, який використовується хлор-пероксидазою для отримання бактерицидного гіпохлориду [3].

У наших попередніх дослідженнях [2, 7] було показано, що представники нормальної мікрофлори організму людини - аерококи, що мешкають на слизових оболонках порожнини рота, тонкого і товстого кишечника, продукують водню пероксид в результаті окиснювання молочної кислоти [2], піровиноградної кислоти [5] і α-гліцерофосфату [4]. Будучи мікроаерофілами, аерококи позбавлені гем-вмісних каталази та пероксидази [6].

Антиоксидантний захист клітин здійснюється функціонуванням глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази, а також за допомогою хімічної реакції між піровиноградною кислотою і водню пероксидом [1]. Оскільки, крім глутатіонпероксидазної активності, мікроаерофіли володіють і іншими видами пероксидазної активності, по типу Cl-, J - пероксидазної активності, нами було поставлено завдання: з'ясувати вплив солей йоду на антагоністичну активність

мікроорганізмів, продукуючих відновлені форми кисню (аерококів), які використовують продукуваний водню пероксид для пригнічення росту інших мікроорганізмів та глутатіонпероксидазу для захисту від ендогенного водню пероксиду.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Вивчено 18 штамів аерококів, виділених із різних джерел та селекціонованих з результатного 167 штаму аерококів. Антагоністична активність штамів аерококів вивчалася методом відстроченого посіву тест-культури через 24 години вирощування антагоністів. Основною тест-культурою служив штам *Vibrio NAG p-6078* - культура, позбавлена каталазної і пероксидазної активності, отже, чутлива до H₂O₂. Окиснювання KJ визначалося на індикаторному середовищі по кольоровій реакції окисненого йоду з розчинним крохмалем. Зони окиснювання KJ порівнювалися із зонами пригнічення зростання *Vibrio NAG p-6078*.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У таблиці 1 проведено зіставлення зон пригнічення росту *Vibrio NAG p-6078* з діаметрами зон індикаторного забарвлення, що виникають при продукції різними штамми аерококів H₂O₂.

При аналізі даних встановлено повний збіг зон пригнічення росту *Vibrio NAG p-6078* з діаметрами зон індикаторного забарвлення, що виникають при продукції різними штамми аерококів H₂O₂.

Зіставлення зон пригнічення росту *Vibrio NAG p-6078* з діаметрами зон індикаторного забарвлення (M±m)

Культури аерококів	Антагоністична і оксидазна активність аерококів на середовищі "IC"	
	діаметр зони пригнічення росту <i>Vibrio NAG p-6078</i> (мм) (мм (мм))	діаметр зони індикаторного забарвлення (мм)
167	25,3±1,2	25,6±0,8
201	31,5±1,2	29,0±1,2
79	15,3±1,2	13,0±0,8
87	28,6±2,5	29,6±2,6
89	22,0±2,9	19,3±2,6
90	30,6±2,6	27,0±2,6
93	19,6±1,2	18,6±1,2
77	17,8±0,8	17,0±0,8
80	24,0±2,2	21,6±0,8
81	30,3±2,1	28,6±2,4
118	29,0±1,6	28,6±1,8
94	28,3±2,8	28,0±2,8
95	16,6±2,2	16,2±2,4
127	27,3±0,9	26,6±0,5
128	32,6±1,2	31,3±3,3
123	25,0±0,8	24,6±1,2
124	17,3±1,2	17,0±0,8
125	21,0±1,6	20,3±1,2

За даними літератури встановлено, що аерококи однаково добре окиснюють D- і L-ізомери молочної кислоти [4]. Нами було вивчено вплив різних концентрацій молочної кислоти на окиснення аерококами основного субстрату. Показником окиснювання молочної кислоти служили зони індикаторного забарвлення на

середовищі, що містить KJ і крохмаль, під впливом продукованої H₂O₂.

У таблиці 2 представлені дані по діаметру забарвлених зон, які ініціюються різними штамми аерококів залежно від концентрації лактату, що вводиться.

Діаметр забарвлених зон, які ініціюються різними штамами аерококів залежно від концентрації лактату, що вводиться (M±m)

Культури аерококів	Діаметри зон індикаторного забарвлення залежно від концентрацій лактату (мм)		
	90	9	0,9
167	58,5±2,5	35,1±1,7	11,2±0,7
167 /окс.вар./	78,3±3,5	47,8±2,5	18,8±1,5
87	61,4±1,5	39,5±2,1	15,6±1,8
87 /окс.вар./	87,5±2,4	51,6±3,5	21,4±2,4
308 /окс.вар./	85,6±1,7	47,4±1,9	20,0±1,8
201	62,5±2,8	40,1±1,7	17,5±2,5
79	27,2±1,1	14,3±0,5	0
6K	59,8±1,7	37,2±8,3	13,2±1,7
7K	58,1±2,1	35,5±1,5	10,2±1,1
167	58,5±2,5	35,1±1,7	11,2±0,7
167 /окс.вар./	78,3±3,5	47,8±2,5	18,8±1,5

Примітка: окс.вар. – штам аерокока з підвищеною активністю окиснювання

Наступним етапом нашого дослідження стало вивчення впливу різних концентрацій калію йодиду на антагоністичну активність початкового штаму аерококів *Aerococcus viridans* №167 відносно різних тест-культур. Дані цього дослідження наведені в таблиці 3.

Таблиця 3

Вплив різної концентрації йодиду калію на антагоністичну активність *A. viridans* №167. Зона затримки зростання тест-мікроорганізму (мм) (M±m)

Найменування мікроорганізму	n	Контроль без КJ	Концентрація КJ в МПА, мкг/мл					
			10	100	200	400	800	1000
<i>E. coli</i> P	10	6,11±0,26	6,11 ±0,26 >0,05	6,0 ±0,25 >0,05	6,0 ±0,25 >0,05	19,60 ±0,16 <0,01	27,0 ±0,21 <0,01	44,10 ±0,23 <0,01
<i>K. pneumonia</i> P	10	5,44±0,24	5,44 ±0,24 >0,05	5,10 ±0,17 >0,05	5,44 ±0,24 >0,05	18,20 ±0,24 <0,01	19,60 ±0,16 <0,01	43,90 ±0,23 <0,01
<i>S. typhimurium</i> P	10	9,40±0,22	9,40 ±0,22 >0,05	9,40 ±0,22 >0,05	9,40 ±0,22 >0,05	24,10 ±0,27 <0,01	44,70 ±0,15 <0,01	44,70 ±0,15 <0,01
<i>S. flexneri</i> P	10	7,50±0,22	7,50 ±0,22 >0,05	7,20 ±0,37 >0,05	7,50 ±0,22 >0,05	44,10 ±0,23 <0,01	44,80 ±0,13 <0,01	44,80 ±0,13 <0,01
<i>S. aureus</i> P	10	11,90±0,23	11,90 ±0,23 >0,05	11,60 ±0,38 >0,05	11,90 ±0,23 >0,05	20,70 ±0,15 <0,05	26,50 ±0,15 <0,05	44,80 ±0,13 <0,01
<i>Vibrio NAG P6078</i> P	10	28,30±0,26	28,30 ±0,26 >0,05	29,0 ±0,20 >0,05	28,30 ±0,26 >0,05	34,0 ±0,30 <0,05	44,50 ±0,16 <0,01	44,50 ±0,16 <0,01
<i>P. aeruginosa</i> P	10	7,0±0,21	7,0 ±0,21 >0,05	7,20 ±0,22 >0,05	7,20 ±0,22 >0,05	8,80 ±0,13 >0,05	9,70 ±0,21 <0,05	9,70 ±0,21 <0,05
<i>C. albicans</i> P	10	3,50±0,16	3,50 ±0,16 >0,05	3,70 ±0,21 >0,05	3,70 ±0,21 >0,05	5,50 ±0,26 >0,05	6,20 ±0,20 <0,05	6,80 ±0,23 <0,05

Як видно, починаючи з концентрації КJ 400 мкг/мл, який був доданий у живильне середовище, різко підвищується антагоністична активність *Aerococcus viridans* №167.

Нами вперше встановлено стимулюючий вплив КJ, доданого в живильне середовище, на антагоністичну активність аерококів, що продукують водню пероксид. За аналогією з наведеними вище механізмами використання аніонів на тканинному і клітинному рівні макроорганізму, нами висловлено припущення, що аерококи володіють КJ-пероксидазною активністю і, використовуючи продукований водню пероксид, окисню КJ до гіпйодиду, який володіє значно більшою бактерицидною дією, ніж водню пероксид.

ВИСНОВКИ

1. Антагоністична активність аерококів зумовлена продукцією речовини, що окиснює калію йодид у молекулярний йод з появою забарвлення в індикаторному середовищі.

2. Аерококи володіють КJ-пероксидазною активністю з продукцією гіпйодиду, що дозволяє їм мати підвищену антагоністичну активність при додаванні в живильне середовище йодиду калію.

3. Окиснювальна здатність аерококів забезпечується лактатоксидазною активністю клітин із продукцією водню пероксиду, який використовується КJ-пероксидазною системою.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кременчуцкий Г.Н. Біологічні властивості і перспективи практичного використання аерококів-антагоністів: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1989.-34с.

2. Кременчуцкий Г.Н., Аренов П.Я. Лактатооксидазна активність культур *Aerococcus viridans* // Мікробіол. журн.-1989.- Т.51, № 5.-С.17-20

3. Панченко А.Ф., Герасимов А.М., Антоненков В.Д. Роль пероксисом в патології клітки.- М: Медицина, 1981.-207 с.

4. Риженко С.А. Ефективність пробіотиків на базі аерококів в боротьбі з гнійно-запальними захворюваннями: Автореф дис. ... канд.мед.наук.-Харків, 2000.-24с.

5. Черняев С.А. Гетерогенність бактерій роду *Aerococcus* та її роль в розробці нових пробіотиків і контролю їх автентичності: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Харків, 2002.-22с.

6. Evans J.B. Genus *Aerococcus* Williams, Hirsch and Cowan 1953 // *Bergey's Manual of Systematic Bacteriology*.-1986.- N 2.-P.1080.

7. Kremenchutsky G. Biochemical basis of antagonistic activity of *Aerococcus viridans* // *FEBS: Abstracts*. - 1990.- Vol. 397. - P.313.

8. *Harpers Biochemistry* / Murray R.K., Granner D.K., Mayes P.A. et al. – 22 Edition. – Norwalk: Appleton & Lange, 1990.- 720p.



УДК 616.831-004-071

О.В. Погорелов

ПРИНЦИПИ РОБОТИ І МОЖЛИВОСТІ МЕДИЧНОЇ СИСТЕМИ ПІДТРИМКИ ПРИЙНЯТТЯ ДІАГНОСТИЧНОГО РІШЕННЯ ПРИ ЦЕРЕБРАЛЬНОМУ АТЕРОСКЛЕРОЗІ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра неврології та офтальмології
(зав. – д.мед. н., проф. В.М.Школьник)*

Ключові слова: *нейромережа, медична експертна система, неявна інформація, церебральний атеросклероз*

Key words: *neuronet, medical expert system, hidden information, cerebral atherosclerosis*

Резюме. *Описаны принципы построения и диагностические возможности медицинской экспертной системы поддержки принятия диагностического решения. Результаты медико-математического эксперимента по тестированию возможностей распознавания системой получены в группе больных с церебральными ишемическими событиями, диагнозы которых были уточнены клинически по международной классификации болезней 10 пересмотра. Установлено, что принцип построения систе-*

мы в виде нейросети и использование значений вероятностей симптомов как весовых коэффициентов «нейронов» эффективны при дифференциальной диагностике. Использование принципа "прецедента" требует значительного количества наблюдений, но повышает диагностические возможности в нетипичных случаях. Сделаны выводы о возможности получения новых диагностических критериев, которые находятся в виде неявной, скрытой диагностической информации и представляют собою сочетания семиотики.

Summary. Principles of derivation and diagnostic possibilities of medical expert system of support of solving diagnostic problems are described. Results of medical-mathematic experiment on testing possibilities of recognizing by the system are obtained in the group of patients with cerebral ischemic events, their diagnoses were made clear clinically according to International Diseases Classification of 10-th revision. It was established that principle of system derivation in the neuronet form and use of meanings of probabilities of symptoms as weight efficiencies of "neurons" is effective in differential diagnostics. The use of "precedent" principle requires a great number of observations but increases diagnostic possibilities in atypical cases. There were drawn conclusions on possibilities of obtaining new diagnostic criteria which lie in the form of unevident, hidden diagnostic information and represent combinations of semiotics.

Спроби побудови систем штучного інтелекту відомі людству з часів початку історії. На сучасному етапі розвитку виключені неясності з приводу "штучної свідомості, розуму", під терміном «Artificial Intelligence» мається на увазі програма, "здатна міркувати розумно" чи пропонувати обґрунтовані тим чи іншим способом рішення задачі [4]. Обов'язковими (мінімальними) складовими експертної системи (ЕС) вважаються: база даних (БД), база знань (БЗ), способи, правила, алгоритми прийняття рішень, блок, що надає можливість контролю всіх кроків рішення з поясненням "чому так" [2, 4]. Тенденції розвитку ЕС зумовлені вимогами підвищення ефективності керування і прийняття рішень в усіх галузях, включаючи медицину [1, 2, 4]. При рішенні проблем, що мають чітку структуру, формалізацію знань і правил побудови висновків, системи подібного роду працюють максимально ефективно [3, 4].

Мета проведеної нами роботи - розробка експертної медичної системи діагностики та оцінка її ефективності в ділянці нечіткої структури даних із використанням клінічно уточнених діагнозів пацієнтів з ішемічними церебральними подіями при церебральному атеросклерозі (ЦА).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для вирішення поставлених завдань у рамках медико-математичного експерименту була розроблена система (інтерфейс наведено на рис. 1), яка базується на математичній побудові нейромережі [1-5], де "нейрони", з'єднані послідовно, по черзі одержували значення імовірності зустрічі симптому при даному діагнозі й імовірності відсутності симптому при даному діагнозі, при цьому на виході нейромережі одержували імовірності діагнозу, обчислені за відомою формулою Байєса [5]. Обчислення вагових коефіцієнтів проведено за формулою 1.

$$P(DS:e)=P(e:DS)*P(DS)/P(e:DS)+ P(e:notDS)*P(notDS) \quad (1),$$

де $P(DS:e)$ - апіорна імовірність діагнозу, $P(e:DS)$ - імовірність зустрічі симптому при даному діагнозі/прогнозі, $P(DS)$ - апіорна імовірність діагнозу/прогнозу, $P(e:DS)$ - імовірність симптому при даному діагнозі/прогнозі, $P(e:notDS)$ - імовірність зустрічі симптому при будь-якому іншому діагнозі/прогнозі, $P(notDS)$ - імовірність того, що діагноз/прогноз не є вірним.

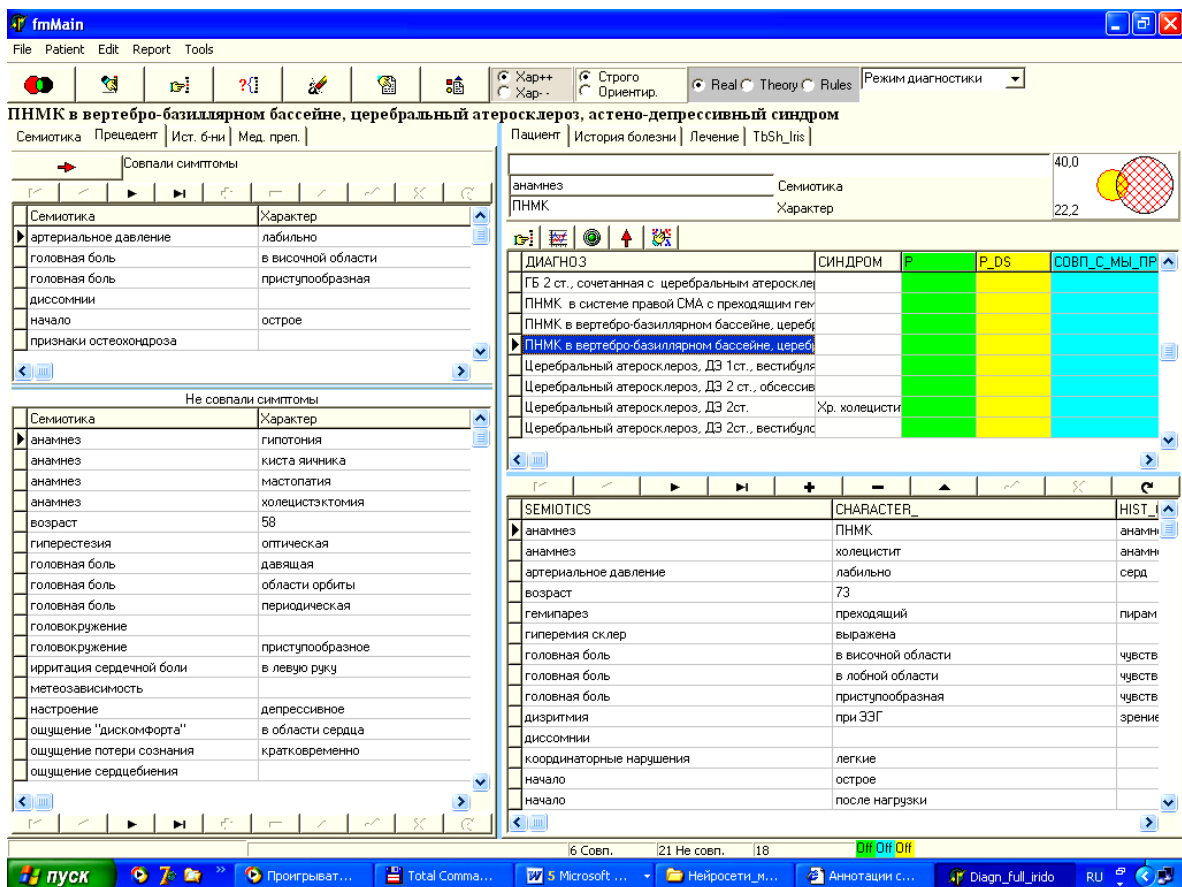
Було оцінено імовірності діагностичної гіпотези теоретично (за відомими ймовірностями присутності симптомів), за цифровими значеннями ознак уточнених нозологій реальних па-

цієнтів (при наступному перерахуванні значень у з'єднанні з алгоритмами обробки ця інформація являє собою базу знань), оцінено ефективність діагностики за принципом «прецеденту» пошуком входжень і перетинань симптоматики пацієнта із симптомами прецеденту та за визначеними правилами форми "якщо ..., то ..." (даний підхід є найбільш розповсюдженою формою побудови ЕС).

Практичне наповнення БД семіологією виконано в групі 42 пацієнтів із ЦА, які переносили гострі порушення мозкового кровообігу (ОНМК)

у вигляді транзиторних ішемічних атак (ТІА, 26 пацієнтів) і ішемічних інсультів (16). Усім хворим проведено поглиблене клініко-неврологічне обстеження, виконані нейрофізіологічні дослідження, ультразвукове доплерографічне сканування магістральних артерій голови. Також враховувалися показники згортання крові, вміст ліпопротеїдів високої і низької щільності, коефіцієнт атерогенності і міжнародне стандартизоване відношення. Ефективність розпізнавання станів пацієнтів системою оцінена за диференційно-діагностичними критеріями рубрик міжнародної класифікації хвороб 10 перегляду (МКБ-10) G 45.0-45.1 та 46.0 - 46.8. Розрізнялись ТІА і «судинні мозкові синдроми». Синдром середньої мозкової артерії зустрічався у 23 (54,7%) пацієнтів, з них 9 (21,4%) – із клінікою розвинутого ішемічного інсульту в термінах від 4 до 15 днів, синдром вертебро-базиллярної артеріальної системи - у 19 (45,2 %) пацієнтів, з них із синдромом інсульту в стовбурі головного мозку - 7 (16,6 %). Результатом наповнення БД і перерахування вагових коефіцієнтів симптомів

пацієнтів був як масив ознак, які мають числове вираження діагностичної імовірності зустрічі симптому при даному діагнозі (синдромі), так і масив прецедентів, попередньо уточнених за стандартними методами діагностики та збережений у БД як індивідуальне для кожного пацієнта сполучення симптомів. Кількість повторюваних симптомів і ознак, отриманих при додатковому дослідженні і введених у БД, становила 880, неповторюваних ознак - 12. До неповторюваних клінічних ознак півкульових і вертебро-базиллярних ішемічних подій віднесені симптоми, що мали переважно характер відчуттів, виявлені тільки в одного пацієнта групи, наприклад, характеристика аури при епіквівалентах, що супроводжували ТІА у пацієнтки з ЦА і виявленою на етапі діагностики менінгіоною скроневої кістки. Оцінка діагностичної значущості таких рідких симптомів може мати подвійне трактування - від високої специфічності симптому до нульової при приналежності симптому до супутньої патології.



Інтерфейс системи в діагностичному режимі

Верифікація ефективності розрізнення системою патологій проведена наступним чином: усі симптоми одного довільно обраного пацієнта з кожної нозологічної групи тимчасово видалялися з БД, у такий спосіб система не мала ніякої інформації про даного пацієнта, потім усі симптоми цього ж пацієнта вводилися в стандартні поля в режимі діагностики, і активувалася математично змодельована нейромережа. Результати діагностики у вигляді значень імовірності діагнозів заносилися у зведену таблицю. Дана процедура повторювалася для кожного наступного пацієнта.

Імовірності розпізнавання ознак ТІА без диференціювання судинного басейну становили не менше 0,9 (верхнє значення імовірності було програмно обмежене максимальним значенням 0,9). Значення імовірності діагнозу ТІА в басейні середньої мозкової артерії становило від 0,72 до 0,9 (значення менше 0,8 відзначені в 7 хворих із 14). Розпізнавання приналежності кола семіотики до стовбурових інсультів було більш стабільним із розкидом показників імовірності діагнозу від 0,84 до 0,9 за рахунок наявності при даній патології подібних симптомів, виявлених у більшості обстежених. Це відносилось і до пацієнтів, які переносили ТІА у вертебро-базиллярному басейні. Особливістю даного підходу до діагностики була також та обставина, що повного збігу симптоматики в розпізнаних діагностичних випадках не було, і значну діагностичну вагу здобували сполучення ознак патології, що можна оцінювати як додаткову чи

приховану діагностичну інформацію, яка виявляється з використанням спеціалізованих способів обробки.

ВИСНОВКИ

1. Система медичної діагностики, побудована на принципах моделювання нейромережі з ваговими коефіцієнтами «нейронів» як значень ймовірностей симптомів, ефективно розрізняє близькі за симптомами нозології за умови наявності в базі знань цієї системи декількох верифікованих та описаних діагнозів.

2. При використанні принципу «прецеденту» підвищується ефективність у нетипових випадках, але потребується збільшення чисельності спостережень та зростає вага специфічності семіології.

3. Окреслений діагностичний підхід дозволяє здійснити виділення стійких зв'язків семіологічних ознак та формування синдромів у групі однотипних нозологій на масиві накопичуваної в часі діагностичної інформації, яка являє собою набір логічно залежних чисельних і смислових даних.

4. Внаслідок системної обробки діагностичних ознак досягається виявлення стійких сполучень симптомів, зв'язки між якими до цього знаходились у вигляді неявної, прихованої інформації.

5. Застосування даної діагностичної системи або принципів її побудови можливе для підвищення ефективності клінічної діагностики та оптимізації диференційно-діагностичної тактики в умовах стаціонару або поліклініки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гаврилова Т.А., Хорошевский В.Ф. Базы знаний интеллектуальных систем.-СПб.: Питер, 2000.-384 с.
2. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных.-М.: МедиаСфера, 2002.-312 с.
3. Россиев Д. А. Самообучающиеся нейросетевые экспертные системы в медицине: теория, методология, инструментарий, внедрение.-Красноярск: ИКУ, 2000.-120с.

4. Шульман Е. И. Об одном подходе к использованию нейросетевых алгоритмов для поддержки принятия врачебных решений // Информ. технологии. - 2005. - №8- С.66 – 71.

5. MacKay D.J.C. Bayesian framework for backpropagation networks // Neural Computation.-1992. - N3.- P. 448 – 472.



УДК 616.12-008.331.1-036:616-006-002.4

С.М. Коваль*,
Г.М. Маловічко**

**ЗМІНИ РІВНІВ ІНТЕРЛЕЙКІНІВ-1В, ІЛ-4 ТА
ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН-А У ХВОРИХ
НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В
ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЇЇ ПЕРЕБИГУ ТА
ФАКТОРІВ РИЗИКУ**

*Інститут терапії АМН України ім. Л.Т. Малої
м. Харків**

(дир. – д. мед. н., проф. О.Я. Бабак)

*Український державний науково-дослідний інститут медико-соціальних проблем інвалідності
м. Дніпропетровськ***

(дир. – к. мед. н., проф. А.В. Іпатов)

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, інтерлейкіни, фактор некрозу пухлин, серцева недостатність, фактори ризику
Key words: arterial hypertension, interleukines, tumor necrosis factor, heart failure, risk factors

Резюме. В статті приведені результати дослідження стану показателів системи цитокінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4 та TNF- α) у хворих з артеріальною гіпертензією II ст. Установлено, що активація системи цитокінів у таких хворих являється важливим прогностичним признаком, котрий свідчить про прогресування захворювання, присоединення ІБС і серцевої недостатності, що потребує особливої фармакотерапевтичної тактики ведення цих хворих. Обнаружено, що дисбаланс системи цитокінів залежить від тривалості артеріальної гіпертензії і наявності спадкової передраположеності. Даліше дослідження рівнів ІЛ-1 β і ІЛ-4 дозволить прогнозувати характер патологічних змін, що відбуваються в серцево-судинній системі при гіпертонічній хворобі.

Summary. In the article the results of investigation of state of cytokines system (IL-1 β , IL-4 and TNF- α) in the patients with hypertension II stage are given. It is established that activation of cytokines system in these patients is an important prognostic sign, which testifies to disease progressing, apposition of IHD and heart failure; this demands special medicinal tactics of these patients management. Imbalance of the cytokines system depends on duration of hypertension and inheritable predisposition. Further study of IL-1 β and IL-4 levels will allow to prognosticate character of pathological changes occurring in the cardiovascular system in hypertension.

У більшості країн світу артеріальна гіпертензія (АГ) є вагомою медичною та соціальною проблемою, а також основним фактором ризику розвитку серцево-судинних ускладнень і смертності [5,18]. Поширеність АГ становить 20-40% серед дорослого населення багатьох промислово розвинених країн, а серед осіб літнього віку її частота перевищує 50% [3].

В Україні стандартизований за віком показник поширеності АГ серед працездатного населення становить 34,1%, підвищений артеріальний тиск, за даними досліджень, проведених інститутом кардіології ім. акад. М.Д. Стражеска, мають майже 44% дорослого населення [9].

У зв'язку з цим актуальним є поглиблення знань щодо патогенезу гіпертонічної хвороби (ГХ) та ефективних методів її лікування. Незважаючи на значну кількість досліджень, ціла низка питань, зокрема ураження артеріальних судин при ГХ внаслідок розвитку атеросклерозу і

запалення інтими судин, залишається на сьогодні невирішеною [9, 13, 14, 156, 17].

Останнім часом інтенсивно вивчається біологічна роль цитокінів (ЦК) у патогенезі хвороб системи кровообігу. В ушкодженні ендотеліального бар'єра судин при АГ беруть участь лейкоцити, які, поряд із протеолітичними ферментами, виділяють ЦК.

Також слід відзначити, що дослідження останніх років виявили істотний внесок імунних, а також цитокін-опосередкованих механізмів у патогенез серцевої недостатності (СН) [7, 10].

У ряді робіт відмічено підвищення вмісту в крові таких хворих прозапальних ЦК, головним чином фактора некрозу пухлин- α (TNF- α) [12, 15], який зараз вважають відповідальним за індукцію апоптозу кардіоміоцитів, розвиток кахексії, дисфункції ендотелію та ремоделювання серця [4, 8, 14]. Значно менше вивчена роль інших ЦК, зокрема інтерлейкіну-4 (ІЛ-4).

Метою цієї роботи є встановлення взаємозв'язків між показниками системи про- та протизапальних інтерлейкінів (ІЛ-1 β , ІЛ-4 та TNF- α) і характером перебігу ГХ та їх взаємовідносин при наявності факторів ризику.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

На базі відділу артеріальної гіпертонії інституту терапії АМН України ім. Л.Т. Малої (керівник відділу – д. мед. н., професор С.М. Коваль) обстежено 130 хворих на ГХ II стадії. Тривалість захворювання становила від 5 до 15 років. Середній вік пацієнтів становив 42 \pm 4 роки. Всім хворим проводилось загальне клініко-лабораторне обстеження. Вміст у сироватці крові ЦК: ІЛ-1 β , ІЛ-4 та TNF- α визначали методом твердофазного імуно-ферментного аналізу, з використанням наборів реактивів фірми "Протеїновий контур" (виробництва Росії) згідно з інструкцією, що надається до наборів. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб, середній вік – 45 \pm 5 років, з рівнем артеріального тиску нижче 130/80 мм рт.ст. Статистична обробка результатів проводилася за загальноприйнятими математичними методами на персональному комп'ютері типу "Pentium-IV" з використанням пакету прикладної статистичної програми "Microsoft Excel 2003". Обчислювались значення середньої величини (M), середньоквадратичного відхилення (SD), помилки середньої величини (m), критерію достовірності (t) і значення достовірності (p). Для оцінки значущості відмінностей одержаних результатів у різних групах хворих були використані критерій Стьюдента та кореляційний аналіз для встановлення взаємозалежностей між показниками [2].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Багаторічні наукові та практичні дослідження підтверджують тісний кореляційний зв'язок між спадковими факторами та наявністю підвищеного АТ у найближчих родичів. У нашому дослідженні, згідно з даними анамнезу, спадковість по лінії ГХ виявлено у 51 особи.

При порівнянні кореляційних зв'язків між показниками ІЛ-1 β , ІЛ-4, TNF- α та наявністю спадкових факторів виявлено достовірний (p<0,05) кореляційний зв'язок між підвищенням рівня TNF- α та спадковістю по лінії ГХ у цих хворих (r=+0,36). Було встановлено, що у хворих із наявністю спадкового фактора по ГХ рівень підвищення TNF- α є статистично достовірним (p<0,05) у порівнянні з контролем та з групою хворих без наявності спадкового фактора (табл 1).

При дослідженні змін рівнів ІЛ-1 β , ІЛ-4 та TNF- α у хворих у залежності від ступеня ГХ

були отримані наступні дані: при «м'якій» АГ (n=52) відмічено підвищення рівня TNF- α у порівнянні з контролем на 34,5%; ІЛ-4 на 16,8%; ІЛ-1 β на 19,1%, але отримані дані мають значну варіабельність і не відзначаються достовірністю (p>0,05). При «помірній» АГ (n=78) відмічено підвищення рівнів досліджених показників у порівнянні з контролем – на 82,4%, 38,4% та 34,6% відповідно (p<0,05).

Таблиця 1

Рівень TNF- α у хворих на ГХ у залежності від фактора спадковості

Показник	Контроль, n=20	ГХ, n=79	ГХ з наявністю фактора спадковості, n=51
рівень TNF- α	41,28 \pm 4,43	62,21 \pm 8,01	84,46 \pm 7,64 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05

Примітки: p₁<0,05 – достовірність різниці показників у порівнянні з контролем; p₂<0,05 – достовірність між групами порівняння

У хворих на ГХ при наявності ІХС (I група) з тривалістю захворювання до 5 років відмічено лише тенденційне підвищення рівня TNF- α (p>0,05). При збільшенні тривалості хвороби від 5 до 10 років та більше 10 років виявлено статистично достовірне (p<0,05) підвищення рівня TNF- α . При подальшому аналізі динамічних змін TNF- α виявлено, що у хворих на ГХ з СН I стадії (II група) та ІА стадії (III група) незалежно від терміну тривалості захворювання відмічено статистично достовірне підвищення його рівня (p<0,05; p<0,01) (табл. 2).

При порівнянні рівнів ІЛ-1 β та ІЛ-4 залежно від тривалості захворювання було виявлено, що їх динаміка істотно змінювалась у всіх групах і перевищувала таку в контрольній групі (табл. 3).

Середньогрупові статистичні дані варіювання рівня TNF- α , ІЛ-4 та ІЛ-1 β у хворих на ГХ в усіх трьох групах наведені у таблиці 4.

Середньогрупова динаміка показників активації TNF- α у хворих I групи відносно контролю становила 63,1%, (p<0,05); у хворих II групи – 96,5%, (p<0,01); у хворих III групи – 98,4%, (p<0,01).

Аналіз ступеня активності протизапального ІЛ-4 у визначених групах хворих на ГХ виявив аналогічну динаміку зростання його показників,

пропорційно відповідним рівням TNF- α , та показав між ними позитивну кореляційну залежність: $r=+0,42$ ($p<0,05$).

Середньогрупова динаміка показників ІЛ-4 у хворих всіх трьох груп у порівнянні з контролем становила: у I групі – 23,3%, ($p<0,05$); у II групі –

37%, ($p<0,01$); та у хворих III групи – 81,4%, ($p<0,01$).

Достовірний ($p<0,05$) приріст рівнів TNF- α та ІЛ-4 у хворих III групи у порівнянні з II групою хворих, очевидно, асоційований безпосередньо з прогресуванням серцевої недостатності.

Таблиця 2

Рівень TNF- α у хворих на ГХ з ІХС та ГХ із СН у порівнянні з контрольною групою ($M\pm m$)

Тривалість захворювання	TNF- α , пг/мл		
	I група	II група	III група
контроль	41,28 \pm 4,64	41,28 \pm 4,64	41,28 \pm 4,64
до 5 років	48,21 \pm 9,42	64,74 \pm 12,00*	84,82 \pm 8,38*
від 5 до 10 років	66,12 \pm 8,14*	83,28 \pm 10,22**	90,14 \pm 22,10**
більше 10 років	68,16 \pm 10,20*	82,16 \pm 11,44**	85,10 \pm 19,40**

Примітки: * $p<0,05$; ** $p<0,01$ – достовірність змін показників у порівнянні з контролем

Середньогрупова динаміка рівня ІЛ-1 β досягла максимальних значень лише у III групі. На відміну від TNF- α , зростання його концентрації у хворих на ГХ не носило характеру надмірно високої синергічної активності.

Отримані дані свідчать про збільшення рівня ІЛ-1 β у хворих на ГХ з ІХС відносно контролю ($p<0,05$), що пояснюється деструкцією клітинних мембран і підтверджує наявність подальшого прогресування атеросклеротичного процесу і активацію клітинного імунітету. Слід зазначити, що відносно контролю у хворих III групи підвищення сироваткової активності ІЛ-1 β було статистично більш значущим ($p<0,01$), ніж при ГХ з СН I стадії ($p<0,05$). Тобто, запальний компонент не є обов'язковою умовою гіперекспресії TNF- α , що призводить до дисфункції і ремоделювання міокарда при ГХ II стадії.

При кореляційному аналізі у хворих I групи встановлена позитивна кореляція між прозапальним ІЛ-1 β і протизапальним ІЛ-4 ($r=+0,48$, $p<0,01$). У хворих II та III групи позитивно співвідносилися концентрації TNF- α та ІЛ-1 β ($r=+0,41$, $p<0,05$). Слід також зазначити, що рівні обох цих цитокінів позитивно корелювали з рівнем протизапального цитокіну ІЛ-4: у хворих II групи – TNF- α ($r=+0,52$, $p<0,01$) та ІЛ-1 β ($r=+0,49$, $p<0,01$) відповідно; у

хворих III групи – TNF- α ($r=+0,54$, $p<0,01$) та ІЛ-1 β ($r=+0,48$, $p<0,01$) відповідно.

Таблиця 3

Сироваткові рівні ІЛ-1 β та ІЛ-4 у хворих на ГХ в залежності від тривалості захворювання ($M\pm m$)

Тривалість захворювання	n	ІЛ-1 β , пг/мл	ІЛ-4, пг/мл
контроль	20	28,32 \pm 4,38	43,18 \pm 4,52
до 5 років	36	37,23 \pm 6,86*	52,42 \pm 7,23*
від 5 до 10 років	52	39,18 \pm 11,86	66,61 \pm 18,14
більше 10 років	42	32,18 \pm 19,26	49,23 \pm 19,78

Примітка: * $p<0,05$ – достовірність змін показників у порівнянні з контролем

Вплив цитокінів на прогресування СН при ГХ реалізується шляхом прямої пошкоджувальної дії TNF- α на кардіоміоцити і периферичні тканини організму людини, модуляції активності нейрогуморальної системи [8, 15].

Середньогрупові показники рівня TNF- α , ІЛ-4 та ІЛ-1 β у хворих на ГХ (M \pm m)

Група обстежених	n	TNF- α , пг/мл	ІЛ-4, пг/мл	ІЛ-1 β , пг/мл
контроль	20	41,28 \pm 4,64	43,18 \pm 4,52	28,32 \pm 4,38
I група	54	67,32 \pm 6,80*	53,24 \pm 5,32*	38,26 \pm 5,47*
II група	81	81,12 \pm 5,24**	59,16 \pm 6,72**	39,18 \pm 4,86*
III група	42	88,22 \pm 4,43**	78,32 \pm 6,84**	39,32 \pm 6,40*

Примітки: * p<0,05; ** p<0,01 – достовірність змін показників у порівнянні з контролем

Таким чином, отримані дані вказують не тільки на кількісну, але й на якісну перебудову цитокінової ланки при нестабільному перебігу ГХ, а також на вагоме значення в її патогенезі і в прогресуванні СН протизапального цитокіну – ІЛ-4.

ВИСНОВКИ

1. Результати дослідження свідчать про значну участь ІЛ-4 та TNF- α в патогенезі ГХ при наявності ІХС, а також в прогресуванні СН, тобто визначається їх роль в ураженні серцево-судинної системи при ГХ.

2. Встановлений взаємозв'язок між показниками ІЛ-1 β , ІЛ-4 та спадковим фактором свідчить про вірогідність спадково зумовленого дисба-

лансу цитокінової ланки імунітету, що може бути однією з причин запуску прогресування та патологічних змін в організмі хворого на ГХ. Подальше вивчення їх рівнів дозволить прогнозувати перебіг змін серцево-судинної системи.

3. Тривалий термін захворювання (понад 10 років) виступає додатковим несприятливим фактором для порушення продукції ІЛ-4. У сукупності з підвищенням рівнів прозапальних ЦК це істотно погіршує прогноз і подальший перебіг ГХ.

4. Активація системи цитокінів у хворих на ГХ є маркером прогресування захворювання, що може вимагати особливої фармакотерапевтичної тактики ведення цих хворих.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Визир В.А., Березин А.В. Роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании артериальной гипертензии. Прогностическое значение и перспективы лечения // Укр. мед. часопис. – 2000. – №1. – С. 23-33.
2. Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459с.
3. Диуретики в современной терапии артериальной гипертензии: какой препарат выбрать? / Д.В. Преображенский, И.М. Шатунова, А.В. Маренич и др. // Артериальная гипертензия – 2005. – Т. 11, №3. – С. 41-45.
4. Изменение содержания цитокинов в сыворотке у больных с диастолической сердечной недостаточностью / Амосова Е.Н., Шпак Я.В., Недождий А.В., Продусевич Л.В. // Укр. кардіол. журн. – 2003. – №4. – С. 62-64.
5. Кобалава Ж.Д., Виллевальде С.В. Диуретики – краеугольный камень современной антигипертензивной терапии // Артериальная гипертензия. – 2005. – Т. 11, № 4. – С. 23-26.
6. Муталова Э.Г., Булгакова А.Д., Галимова Г.Г. Иммунологические показатели при заболеваниях сердечно-сосудистой системы // Материалы науч.-практ. конф. к 50-летию МСЧ больницы №13. – Уфа, 1991. – С. 165-166.
7. Насонов Е.Л., Самсонов М.Ю. Новые аспекты патогенеза сердечной недостаточности: роль фактора некроза опухоли // Сердечная недостаточность – 2000. – №1(4). – С. 139-143.
8. Ольбинская Л.И., Игнатенко С.Б. Роль цитокінової агресії в патогенезі синдрому серцевої кахексії у больових с хронічної серцевої недостаточністю // Сердечная недостаточность – 2001. – Т. 2, №3. – С. 64-67.
9. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. – 3-є вид., підготовлене робочою групою з артеріальної гіпертензії Української асоціації кардіологів. – К., 2004. – 96с.
10. Серик С.А., Волков В.И., Саламех Х.Н. Система цитокинов при хронической сердечной недостаточности – новая терапевтическая мишень? // Укр. терапевт. журн. – 2002. – №4. – С. 14-18.
11. Содержание провоспалительных цитокинов интерлейкина-2, интерлейкина-8 и растворимого рецептора интерлейкина-2 в крови больных ишемической болезнью сердца / Мазуров В.И., Столов С.В., Линецкая Н.Э., Балдуева И.А. // Терапевт. арх. – 2001. – №12. – С. 14-17.
12. Токаренко И.И. Состояние системы цитокинов у больных гипертонической болезнью (работников

металлургического предприятия) // Запорож. мед. журн. – Материалы науч.-практ. конф. "Сучасні аспекти клініки, діагностики та лікування серцево-судинної недостатності". – 2003. – Т. 1, №6 (21). – С. 113-114.

13. Функциональное состояние эндотелия у больных артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца / Д.А. Затеищikov, Л.О. Минушкина, О.Ю. Кудряшова и др. // Кардиология –2000. – №6. – С. 14-17.

14. Чабанна О.С. Метаболізм ліпідів і цитокінів та ефективність ліпідкоригуючої терапії у хворих на гіпертонічну хворобу // Запорож. мед. журн. – 2004. – №5 (26). – С. 10-13.

15. Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure / B. Levin, J. Kalman, L. Mayer et al. // New Engl. J. Med. – 1990. – Vol. 323. – P. 236-241.

16. Gurard M., London G.M., Manhes F.H. Arterial structure and function // J. Hypertens. – 1999. – Vol. 17, Suppl.3. – P. 233.

17. Li S., Wang O.D., Pemow J. Protective effects of nonpeptide endothelin receptor antagonist bosentan on myocardial ischaemic and reperfusion injury in the pig // Cardiovasc. Res. – 1995. – Vol. 29. – P. 805-812.

18. Sympathetic hyperactivity and coronary risk in hypertension / P.M. Kearney, M. Whelton, K. Reynolds et al. // Lancet – 2005. – Vol. 365, N 217. – P. 23.



УДК 616.839-008.6:611.018.54:612.398

І.І. Кричун

ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН ВМІСТУ В ПЛАЗМІ КРОВІ БІЛКА p53, МАРКЕРІВ АПОПТОЗУ ІІ ТИПУ, АКТИВНОСТІ КАСПАЗ І РІВНЯ sCD117 У ХВОРИХ НА ВЕГЕТО-СУДИННУ ДИСТОНІЮ

Буковинський державний медичний університет

кафедра нервових хвороб, психіатрії та медичної психології ім. С.М.Савенка

(зав. – д. мед. н., проф. В.М.Пашковський)

м. Чернівці

Ключові слова: вегето-судинна дистонія, апоптоз, білок p53, TNF- α , sTRAIL, sCD117, каспази

Key words: vegeto-vascular dystonia, apoptosis, protein P53, TNF- α , sTRAIL, sCD117, caspases

Резюме. Установлено, що у больных вегето-сосудистой дистонией по гипертоническому типу содержание в плазме крови белка p53 уменьшается на 27%, уровень в крови sTRAIL возрастает на 22%, sCD117 – на 44%, что сопровождается повышением активности каспазы-1, однако активность каспаз-3 и -8, а также содержание в крови TNF- α не изменяются. При вегето-сосудистой дистонии по гипотоническому типу концентрации в плазме крови белка p53, TNF- α , sTRAIL и активность каспаз-1 -3, -8 отвечают контрольным величинам на фоне почти двукратного повышения плазменного уровня sCD117. Для смешанного типа вегето-сосудистой дистонии характерным является значительное повышение содержания в крови факторов апоптоза II типа: уровень белка p53 возрастает в 2,4 раза, TNF- α – в 1,9 раза, sTRAIL – в 2,3 раза, что сопровождается увеличением активности каспазы-1 в 4,1 раза, каспазы-3 – в 3,3 раза, каспазы 8 – в 3,8 раза и повышением плазменной концентрации sCD117 – в 3,5 раза.

Summary. It was established that in patients with vegeto-vascular dystonia of hypertonic type content of p53 in the blood plasma diminishes by 27%, level of sTRAIL in the blood increases by 22%, sCD 117 level – by 44%. This is accompanied by an elevation of caspase-1 activity, however the activity of caspases-3 and -8 and content of TNF- α in the blood do not change. In vegeto-vascular dystonia of hypotonic type sTRAIL and the activity of caspase-1,-3,-8 correspond to the control values against a background of almost twofold elevation of the plasma level of sCD 117. A considerable elevation of apoptotic factors of type II in the blood is typical for the mixed type of vegeto-vascular dystonia: the blood level of p53 increases by 2,4 times, TNF- α – by 1,9 times, sTRAIL – by 2,3 times; this is accompanied by an increased activity of caspase-1 – by 4,1 times, caspase-3 – by 3,3 times, caspase-8 – by 3,8 times and an increase of plasma concentration of sCD 117 – by 3,5 times.

Останніми роками встановлено, що апоптоз є не тільки фізіологічним процесом, що регулює об'єм клітинної маси та її форму в організмі, що розвивається, але за певних умов включається у механізми патогенезу багатьох захворювань, пов'язаних із порушенням клітинного поділу [3]. У дорослому організмі найбільша інтенсивність апоптозу спостерігається в клітинах, які постійно поділяються. До таких належать клітини кісткового мозку, ентероцити, епітеліальні клітини шкіри, а також ендотеліоцити [7, 8]. Апоптоз реалізує функцію фізіологічної регенерації – замість старіючих клітин, що зазнають апоптозу, із стовбурових ресурсів утворюються нові клітини, які поновлюють функцію тканин і органів [2]. Порушення апоптозу, що проявляються або його пригніченням, або, навпаки, підсиленням, лежать в основі онкологічної патології, уроджених вад, гіперпроліферативних процесів, аутоімунної патології та хвороб системи крові [9]. Не виключено, що у патогенезі вегето-судинної дистонії певну роль також відіграють порушення апоптозу, зокрема на рівні ендотеліальних клітин, що внаслідок гіпер- або гіпофункції ендотеліоцитів може призвести до розвитку відповідно до гіпо- або гіпертонічного типу вегето-судинної дистонії. Проте даний аспект ймовірних механізмів розвитку вегето-судинної дистонії залишається нез'ясованим.

Мета роботи – з'ясувати зміни вмісту в плазмі крові p53, TNF- α , sTRAIL, sCD117 і активності каспаз-1, -3, -8 при різних типах вегето-судинної дистонії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Обстежено 48 хворих на вегето-судинну дистонію (чоловіків – 17, жінок – 31) віком від 14 до 30 років (у середньому 22,8). Серед них у 18 пацієнтів діагностовано гіпертонічний тип, у 12 – гіпотонічний та у 18 – змішаний тип захворювання.

Пацієнти були розподілені на три групи. Першу групу склали хворі на гіпертонічний тип вегето-судинної дистонії (середній вік – 22, чоловіків – 11, жінок – 7), другу – пацієнти з гіпотонічним типом (середній вік – 26,2, чоловіків – 1, жінок – 11) і третю – зі змішаним типом (середній вік – 24,5, чоловіків – 5, жінок – 13) захворювання.

Обстеження хворих включало: клінічне соматичне та неврологічне обстеження з детальним вивченням вегетативного тону, вегетативної реактивності та вегетативного забезпечення діяльності в поєднанні з комплексом параклінічних інструментальних методів дослідження (екстра- та інтракраніальна доплерографія, яку проводили

на апараті “Сономед-330” за стандартними методиками з використанням тестів на виявлення судинної реактивності та гемодинамічного резерву судин головного мозку; ЕКГ, ЕхоЕГ, ЕЕГ, дослідження очного дна та інші).

Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб відповідного віку. Кров із ліктьової вени збирали вранці, натщесерце. У роботі використовували набори реактивів для імуноферментного визначення p53, TNF- α , sTRAIL і sCD117 (Diacclone Res., Франція) та біохімічного дослідження активності каспаз-1, -3, -8 (BioVision, США) з реєстрацією на ридері “Уніплан-М” (Росія).

Статистичну обробку отриманих результатів виконували за програмою “BioStat” з визначенням t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як свідчать результати дослідження, що наведені в таблиці, у хворих на вегето-судинну дистонію за гіпертонічним типом вміст у крові білка p53 був на 27,3% меншим за контрольні показники і не відрізнявся від контролю у пацієнтів із гіпотонічним типом захворювання. При змішаному типі вегето-судинної дистонії концентрація p53 у плазмі крові перевищувала таку у практично здорових осіб у 2,4 раза. Рівень у крові TNF- α у хворих на вегето-судинну дистонію за гіпер- і гіпотонічними типами не відрізнявся від контрольних величин, тоді як у пацієнтів зі змішаним типом захворювання плазмова концентрація TNF- α перевищувала контроль на 90,2%. Вміст у плазмі крові sTRAIL при вегето-судинній дистонії за гіпертонічним типом був на 22,0% більшим, ніж у практично здорових осіб, відповідав контрольним показникам у пацієнтів із гіпотонічним типом захворювання й у 2,3 раза перевищував контроль при змішаному типі вегето-судинної дистонії.

За результатами порівняльного аналізу, у пацієнтів із гіпотонічним типом вегето-судинної дистонії вміст у крові p53 на 64,0% перевищував такий у хворих на вегето-судинну дистонію за гіпертонічним типом. Водночас плазмові концентрації TNF- α і sTRAIL у зазначених групах хворих достовірно не відрізнялись. При змішаному типі захворювання вміст у крові білка p53 був у 3,3 раза більшим, ніж при гіпертонічному типі, та вдвічі перевищував відповідні показники у хворих на вегето-судинну дистонію за гіпотонічним типом. Плазмова концентрація TNF- α виявилась на 55,2 і 65,9% більшою, ніж відповідно при гіпо- і гіпертонічному типах захворювання. Вміст у крові sTRAIL також був

максимальним при змішаному типі вегето-судинної дистонії і перевищував показники у

пацієнтів з гіпо- і гіпертонічним типами захворювання у 1,9 і 2,4 раза, відповідно.

Вміст p53, TNF- α , sTRAIL, sCD117 і активність каспаз-1, -3, -8 у плазмі крові хворих на різні типи вегето-судинної дистонії ($x \pm Sx$)

Показники	Групи хворих			
	контроль (практично здорові волонтери) n=15	хворі на вегето-судинну дистонію за гіпертонічним типом, n=18 1 група	хворі на вегето-судинну дистонію за гіпотонічним типом, n=12 2 група	хворі на вегето-судинну дистонію за змішаним типом n=18 3 група
p53 од./мл	26,64 \pm 2,64	19,36 \pm 1,70 p<0,05	31,75 \pm 4,47 p>0,3 p1-2<0,01	63,39 \pm 4,60 p<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001
TNF- α , пг/мл	35,97 \pm 3,68	44,07 \pm 3,47 p>0,1	41,23 \pm 4,84 p>0,3 p1-2>0,6	68,41 \pm 4,32 p<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001
sTRAIL, пг/мл	390,80 \pm 16,39	476,90 \pm 30,56 p<0,05	382,80 \pm 37,28 p>0,8 p1-2>0,06	916,70 \pm 61,41 p<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001
Каспаза-1, од./мл	0,049 \pm 0,004	0,077 \pm 0,007 p<0,01	0,041 \pm 0,003 p>0,1 p1-2<0,001	0,199 \pm 0,023 p<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001
Каспаза-3, од./мл	0,080 \pm 0,007	0,098 \pm 0,009 p>0,1	0,063 \pm 0,005 p>0,07 p1-2<0,01	0,265 \pm 0,031 p<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001
Каспаза-8, од./мл	0,102 \pm 0,008	0,139 \pm 0,016 p>0,06	0,087 \pm 0,005 p>0,1 p1-2<0,02	0,390 \pm 0,046 p<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001
sCD117, нг/100 мкл	2,35 \pm 0,32	3,38 \pm 0,33 p<0,05	4,48 \pm 0,36 p<0,001 p1-2<0,05	8,28 \pm 0,71 p<0,001 p1-3<0,001 p2-3<0,001

Примітки: p – ступінь достовірності різниць показників відносно контролю; p1-2, p1-3, p2-3 – ступінь достовірності різниць показників у відповідних групах хворих; n – кількість спостережень

У хворих на вегето-судинну дистонію за гіпертонічним типом активність каспази-1 у плазмі крові перевищувала контроль на 57,1%. Водночас показники активності каспази-3 і каспази-8 не відрізнялись від контрольних величин. У пацієнтів із гіпотонічним типом вегето-судинної дистонії достовірних змін активності каспаз-1, -3 і -8 відносно контролю не було. Найбільших змін досліджувані показники зазнавали при вегето-судинній дистонії за змішаним типом: активність каспази-1 була більшою за таку у практично здорових осіб у 4,1 раза, каспази-3 – у 3,3 раза, каспази-8 – у 3,8 раза.

За результатами порівняльного аналізу, активність каспаз у хворих на вегето-судинну

дистонію за гіпотонічним типом була меншою, ніж у пацієнтів із гіпертонічним типом захворювання: каспази-1 – на 46,8%, каспази-3 – на 35,7%, каспази-8 – на 37,4%. Максимальна активність каспаз спостерігалась у пацієнтів зі змішаним типом вегето-судинної дистонії – показники активності каспази-1, каспази-3 і каспази-8 перевищували такі у хворих на вегето-судинну дистонію за гіпер- і гіпотонічним типами відповідно у 2,6, 2,7 і 2,8 раза та у 4,9, 4,2 і 4,5 раза.

На особливу увагу заслуговують результати визначення вмісту в крові молекул sCD117 – розчинної форми рецептора фактора стовбурових клітин (SCF). У хворих на вегето-судинну

дистонію за гіпертонічним типом рівень у крові sCD117 був більшим за контроль на 43,8%, у пацієнтів із гіпотонічним типом захворювання – на 90,6%, а при вегето-судинній дистонії змішаного типу плазмова концентрація sCD117 у 3,5 раза перевищувала таку у практично здорових осіб.

Порівняльний аналіз показав, що у пацієнтів із гіпотонічним типом вегето-судинної дистонії вміст у крові sCD117 був на 32,5% більшим, ніж у хворих на вегето-судинну дистонію за гіпертонічним типом. При змішаному типі захворювання концентрація в плазмі крові sCD117 виявилась у 2,4 раза вищою за таку при гіпертонічному типі та на 84,8% більшою, ніж при гіпотонічному типі вегето-судинної дистонії.

Відомо, що апоптоз можуть індукувати деякі цитокіни, в першу чергу фактор некрозу пухлини α (TNF- α) [3]. Сигнал на загибель подається через один із двох рецепторів TNF- α (p53, TNFR1), які відповідають за реалізацію різноманітних ефектів TNF- α , але лише TNFR1 має цитоплазматичний домен смерті, через який передається летальний сигнал [6]. У випадку Fas-залежного апоптозу зв'язування Fas-ліганду з тримерним Fas-рецептором призводить до конформаційних змін у цитоплазматичному домені смерті Fas-рецептора, що дає можливість його зв'язування з аналогічним доменом адапторної молекули FADD (Fas-associated death domain), а потім – з таким самим доменом білка RIP (Receptor interacting protein). Комплекс, що утворюється при цьому, активує протеазу FLICE (FADD-like IL-1 β -converting enzyme), що призводить до включення загального шляху розвитку апоптозу [11]. Подібні події відбуваються при впливі TNF- α через рецептор TNFR1, тільки в даному випадку з рецептором взаємодіє адапторний білок TRADD (TNFR-associated death domain), з яким зв'язуються FADD і RIP [5, 9].

У реалізації апоптозу беруть участь ряд транскрипційних факторів, які відповідають за активацію клітин (тобто за їх вихід із фази спокою та залучення до циклу) або рух по циклу. До них перш за все відносять фактори Nur-77 і c-myc. Експресія c-myc в умовах неповноти ростового сигналу призводить до експресії активатора циклінзалежних кіназ – фосфатази cdc 25A. Передчасна експресія останніх у клітинах, не захищених від реалізації програми загибелі клітини, призводить до входу клітини у цикл автоматичного розвитку апоптозу [4]. Реалізація апоптозу детермінована двома генами – *ced-3* та *ced-4*. У ссавців продукти *ced-3* ідентифіковані як цистеїнова протеаза та її гомологи, які

водночас володіють активністю серинових протеаз і складають родину ферментів, названих каспазами. З активацією каспаз пов'язаний масовий протеоліз цитоплазматичних білків при розвитку апоптозу, однак безпосереднє відношення до загибелі клітин через апоптоз мають ядерні мішені каспаз. Інактивація каспаз у результаті мутації генів або дії вірусних білків (наприклад, білка p35 або білка CrmA) запобігає розвитку апоптозу [10].

Отже, апоптоз являє собою складний комплекс генетично детермінованих реакцій, порушення будь-якої ланки якого здатне призвести до розвитку патологічного процесу, пов'язаного зі змінами спеціалізованої клітинної маси у той чи іншій бік.

За результатами нашого дослідження, при гіпер- і гіпотонічному типах вегето-судинної дистонії суттєвих змін ініціальних і ефекторних механізмів апоптозу II типу не спостерігається. Водночас є всі підстави стверджувати про певну патогенетичну роль порушень апоптозу при змішаному типі вегето-судинної дистонії, оскільки різке зростання вмісту в крові проапоптозних чинників p53, TNF- α і sTRAIL не тільки супроводжується значним збільшенням активності каспаз-1, -3 і -8, але й відбувається на тлі суттєвого підвищення плазмової концентрації sCD117 – фактора, який захищає стовбурові клітини від загибелі через апоптоз [1].

Отже, можна припустити, що при змішаному типі вегето-судинної дистонії на ендотеліальному рівні різко зростає інтенсивність як поділу клітин, так й їхнього апоптозу – процес, здатний призвести до неконтрольованого і незбалансованого виділення біологічного активних речовин ендотелію, які володіють потужним і функціонально антагоністичним впливом (наприклад, ендотеліні – ендотеліальний фактор релаксації) на тонус судин резистивного типу. Проте це питання потребує подальшого вивчення.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на вегето-судинну дистонію за гіпертонічним типом вміст у плазмі крові білка p53 зменшується на 27%, рівень у крові sTRAIL зростає на 22%, sCD117 – на 44%, що супроводжується підвищенням активності каспази-1, однак активність каспаз-3 і -8, а також вміст у крові TNF- α не змінюються.

2. При вегето-судинній дистонії за гіпотонічним типом концентрації в плазмі крові білка p53, TNF- α і sTRAIL та активність каспаз-1, -3, -8 відповідають контрольним величинам на тлі

майже дворазового підвищення плазмового рівня sCD117.

3. Для змішаного типу вегето-судинної дистонії характерним є значне підвищення вмісту в крові чинників апоптозу II типу: рівень білка p53

зростає у 2,4 раза, TNF- α - в 1,9 раза, sTRAIL – у 2,3 раза, що супроводжується збільшенням активності каспази-1 у 4,1 раза, каспази-3 – у 3,3 раза, каспази 8 – у 3,8 раза та підвищенням плазмової концентрації sCD117 – у 3,5 раза.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вплив алотрансплантації ембріональних плюрипотентних прогеніторних клітин на динаміку системного артеріального тиску у спонтанно гіпертензивних щурів / Кухарчук О.Л., Радченко В.В., Сирман В.М., Сагач В.Ф. // Фізіол. журн. – 2003. – Т. 49, № 4. – С.68-71.

2. Кухарчук А.Л., Радченко В.В., Сирман В.М. Старение, стволовые пространства и иммунная система // Inter. J. Immunorehabilitation. – 2003. – Т. 5, № 2. – С.134.

3. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). – М.: Медицина, 2001. – 192 с.

4. A novel protein that interacts with the death domain of Fas/APO1 contains a sequence motif related to the death domain / Boldin M.P., Varfolomeev E.E., Panczer Z. et al. // J. Biol. Chem. – 1995. – Vol. 270. – P.7795-7798.

5. Apo2L/TRAIL-dependent recruitment of endogenous FADD and caspase-8 to death receptors 4 and 5 / Kischkel F.C., Lawrence D.A., Chuntharapai A. et al. // Immunity. – 2000. – Vol. 12. – P.611-620.

6. FADD/MORT1 and caspase-8 are recruited to TRAIL receptors 1 and 2 and are essential for apoptosis mediated by TRAIL receptor 2 / Sprick M.R., Weigand M.A., Rieser E. et al. // Immunity. – 2000. – Vol. 12. – P.599-609.

7. Nuclear factor (NF)- κ B-regulated X-chromosome-linked iap gene expression protects endothelial cells from tumor necrosis factor-induced apoptosis / Stehlik C., de Martin R., Kumabashiri I. et al. // J. Exp. Med. – 1998. – Vol. 188. – P.211-216.

8. Overexpression of A1: an NF- κ B-inducible, anti-apoptotic Bcl gene that inhibits endothelial cell activation / Stroka D., Badrichani A., Bach F., Ferran C. // Blood. – 1999. – Vol. 93. – P.3803-3810.

9. Reed J.C. Mechanisms of Apoptosis // Amer. J. Pathol. – 2000. – Vol. 157. – P.1415-1430.

10. Salvesen G.S., Dixit V.M. Caspase activation: the induced-proximity model // Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1999. – Vol. 96. – P.10964-10967.

11. Yuan J. Transducing signals of life and death // Curr. Opin. Cell Biol. – 1997. – Vol. 9. – P.247-251.



УДК: 616.61-008.6-036.1:616.127

Є.С. Крутіков

РІВЕНЬ ТРОПОНІНУ І ЯК МАРКЕРА ПОШКОДЖЕННЯ МІОКАРДА У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНОМУ ГЕМОДІАЛІЗІ

*Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгіївського
кафедра внутрішньої медицини №2
(зав. – д. мед. н., проф. В.О. Білоглазов)
м. Сімферополь*

Ключові слова: хронічний гемодіаліз, міокард, тропонін
Key words: chronic hemodialysis, myocardium, troponin

Резюме. В статті представлені результати обстеження 35 больних с почечною недостаточністю, получающих хроническую гемодиализную терапию. У данных больних проводилось исследование уровня тропонина I, а также его взаимосвязи с маркерами воспалительного процесса, динамикой артериального давления и данными электрокардиографического обследования. В сыворотке крови диализных больных выявлено повышение уровня тропонина I, что указывает на повреждение миокарда. Отмечено, что содержание тропонина I у диализных пациентов слабо коррелирует с динамикой артериального давления, однако при этом отмечается высокая корреляция уровня тропонина с динамикой ишемических событий и активностью воспалительного процесса.

Summary. In the article the results of inspection of 35 patients with kidney insufficiency which receive chronic hemodialysis therapy are presented. In

these patients the research of troponin I level, its interrelation with the markers of inflammatory process, dynamics of arterial pressure and data of electrocardiography inspection was conducted. In the blood serum of patients on dialysis the increase of troponin I level was revealed; this testifies to the damage of myocardium. It was noted that content of troponin I in patients on dialysis poorly correlates with the dynamics of arterial pressure, however a high correlation of troponin level with the dynamics of ischemic episodes and activity of inflammatory process is noted.

За даними сучасної літератури, найбільша кількість ускладнень, що спостерігаються у хворих із хронічною нирковою недостатністю, які одержують замісну терапію гемодіалізом, виявляється з боку серцево-судинної системи [1]. Серед таких ускладнень виділяють кардіоміопатії, перикардит, стенокардію напруги, інфаркт міокарда, інсульт і т.д. [3, 5]. Необхідно відзначити, що дані ускладнення багато в чому визначають життєвий прогноз у діалітичних пацієнтів [1, 7]. Отже, у зв'язку з високою частотою і поширеністю серцево-судинних захворювань, питання їх діагностики серед діалітичної популяції хворих набувають все більшої актуальності.

Кардіальний тропонін І (ТnI) є достовірним маркером пошкодження міокарда [2]. Підвищення ТnI спостерігається у хворих з інфарктом міокарда, нестабільною стенокардією, міокардитом [4]. Згідно з останніми дослідженнями, підвищення рівня ТnI також може бути пов'язане і з порушенням функції діастолі міокарда [6, 7]. Доведено, що діагностична чутливість ТnI в деяких випадках досягає 100%. Така чутливість ТnI при високому ступені специфічності дозволяє розглядати цей міокардіальний маркер як «золотий стандарт» (згідно з рекомендаціями провідних кардіологічних співтовариств Європи і США) діагностики пошкодження серцевого м'яза [2, 4].

Мета даної роботи – дослідження рівня тропоніну І у хворих, що одержують замісну терапію гемодіалізом, а також аналіз його взаємозв'язку з маркерами запального процесу, динамікою артеріального тиску і даними електрокардіографічного обстеження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

У дослідження були включені 35 хворих із термінальною ХНН, що знаходяться на замісній терапії програмним гемодіалізом. Середній вік пацієнтів склав $34,8 \pm 2,1$ року.

Критеріями включення в дослідження стали: наявність у хворих в анамнезі хронічних запальних захворювань нирок, тривалість перебування на гемодіалізі від 1 року, але не більше 3 років.

Критеріями виключення з дослідження були:

вік хворих понад 45 років, наявність у хворих анемії середнього і важкого ступеня (гемоглобін <90 г/л), декомпенсована стадія серцево-легеневої недостатності. Контрольна група складалася з 15 практично здорових людей.

Всі пацієнти одержували хронічний гемодіаліз 3 рази на тиждень, тривалість сеансу становила 4 години. Діаліз проводився на апаратах "штучна нирка" фірми "Gambro" (Швеція) АК-90 і АК-100, з використанням бікарбонатного буфера. Використовувався діалізатор "Gambro" GFS-12 і GFS-16, мембрана - гемофан (Швеція). Необхідно відзначити, що у всіх хворих гемодіаліз був адекватним і всі хворі досягали «сухої» ваги.

При обстеженні всім хворим виконували добове моніторування артеріального тиску (АТ) і ЕКГ на апараті MEDITEX виробництва Угорщини. Вимірювання АТ здійснювали кожні 30 хвилин у години неспання пацієнта і кожні 60 хвилин під час сну. Запис ЕКГ проводили кожні 5 хвилин із тривалістю 2 хвилини і реакцією приладу на епізод. Вивчалися наступні показники добового моніторування: середній (СрАТ) мм рт.ст. і кількість епізодів ішемії за добу.

Вміст ТnI в сироватці крові визначали за допомогою твердофазового ферментнозв'язаного імуносорбційного аналізу. Використовувався тест ELISA KIT виробництва DIAGNOSTIC AUTOMATION INC (USA). Кількісне визначення С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові обстежуваних хворих також проводили за допомогою твердофазового імуноферментного аналізу.

Статистичний аналіз одержаних результатів до і після лікування проводили за допомогою критерію Стьюдента з використанням комп'ютерної програми Microsoft Excel 5,0.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження рівня ТnI в плазмі крові хворих із ХНН, що знаходяться на програмному гемодіалізі, показали достовірне збільшення його в порівнянні з контролем. Так, якщо в контрольній групі рівень ТnI дорівнював $2,81 \pm 0,27$ нг/мл, то серед діалітичної популяції хворих середня кількість ТnI дорівнювала $4,72 \pm 0,33$ нг/мл ($p < 0,01$). Значне збільшення ТnI в сироватці у

хворих на гемодіалізі в першу чергу свідчить про наявність процесів пошкодження міокарда, і тим самим підтверджує те, що серцево-судинні розлади займають провідне місце серед ускладнень, що розвиваються.

Дані, одержані за допомогою холтерівського моніторингування АТ, показали, що у хворих, які одержують гемодіалізу терапію, поширеність артеріальної гіпертензії становила 94,3 % (33 особи). При обстеженні виявлено, що СрАТ у хворих дорівнював 108,9±4,6 мм рт.ст. ($p < 0,02$ в порівнянні з контролем, де СрАТ дорівнював 95,26±2,1 мм рт.ст.). При цьому коефіцієнт парної кореляції між вмістом ТнІ і СрАТ у хворих становив $r = 0,38$.

Обробка даних добового моніторингування ЕКГ продемонструвала те, що в групі діалітичних хворих ішемічна хвороба серця зустрічалася в 68,6% випадків (24 особи), а середня кількість епізодів ішемії при цьому дорівнювала 14,1±0,76 в добу. При аналізі також виявлено, що коефіцієнт парної кореляції між рівнем ТнІ та кількістю ішемічних епізодів був достатньо високим і склав $r = 0,61$.

Відомо, що у хворих, які тривало одержували гемодіалізу терапію, розвивається синдром хронічного запалення [1]. Підтримці і прогресуванню останнього багато в чому сприяє безпосередньо сама процедура гемодіалізу (при контакті з мембраною діалізатора відбувається активація імунокомпетентних клітин крові і системи комплементу). При дослідженні було виявлено достовірне ($p < 0,01$) збільшення вмісту СРБ у 91,4 % обстежених пацієнтів (32 особи). Так, рівень СРБ у діалітичних хворих становив

58,24±3,8 мкг/мл, у контролі вміст СРБ дорівнював 19,79±3,2 мкг/мл. Коефіцієнт парної кореляції при цьому між вмістом ТнІ і СРБ склав $r = 0,55$.

Таким чином, у сироватці крові хворих із нирковою недостатністю, що одержують хронічну гемодіалізу терапію, спостерігається достовірне збільшення рівня ТнІ, що свідчить про пошкодження міокарда. В даному випадку ушкоджувальними чинниками можуть виступати зловісна артеріальна гіпертензія, ішемічні події, а також хронічно перебігаючий запальний процес. Причому, як показують проведені дослідження, вплив процесів ішемії і запалення на пошкодження міокарда більш значний, ніж чинник артеріальної гіпертензії. Проте в цьому випадку не можна не враховувати і вираженість уремичної інтоксикації, що також негативно впливає на серце.

ВИСНОВКИ

1. У хворих із нирковою недостатністю, що одержують хронічну гемодіалізу терапію, в сироватці крові відмічене підвищення рівня тропоніну І, що дозволяє говорити про пошкодження міокарда.

2. Вміст тропоніну І у діалітичних пацієнтів слабо корелює з динамікою артеріального тиску, проте при цьому спостерігається висока кореляція рівня тропоніну з динамікою ішемічних подій і активністю запального процесу, які і пошкоджують міокард.

3. Раціональну кардіопротекцію у хворих із нирковою недостатністю, що одержують хронічну гемодіалізу терапію, необхідно проводити з урахуванням усіх ланок патогенезу.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ермоленко В.М. Хроническая почечная недостаточность // Нефрология / Под ред. И.Е.Тареевой.- М., 2000. – С. 580-595.

2. Нетяженко В. З., Мошковська Ю.Н. Сучасні погляди на роль визначення біохімічних маркерів ушкодження міокарда у хворих із гострим коронарним синдромом без елевації сегмента // Ліки України.- 2004.- №2.- С. 10-14.

3. Особенности течения сердечной недостаточности у пациентов с терминальной хронической почечной недостаточностью, получающих лечение хроническим гемодиализом / Енькина Т.Н., Рябов С.И., Лукичев Б.Г. и др. // Терапевт. арх.- 2001.- №6.- С.44-47.

4. Шалаев С.В., Семухин М.В., Панин А.В. Оп-

ределение компонентов тропонинового комплекса кардиомиоцитов: значение для кардиологической практики // Кардиология.- 2001.-№3.-С. 84-86.

5. Baigent C., Burbury K., Wheeler D. Premature cardiovascular disease in chronic renal failure // Lancet. – 2000. – Vol. 356. – P. 147-152.

6. Cardiac troponin I is associated with impaired hemodynamics, progressive left ventricular dysfunction, and increased mortality rates in advanced heart failure / Horwich T.B., Patel J., MacLellan W.R., Fonarow G.C. // Circulation.- 2003.- Vol. 108, N7. – P.833-838.

7. Gutierrez C., Blanchard D.G. Diastolic heart failure: challenges of diagnosis and treatment // Am. Fam. Physician.- 2004. – Vol. 69, N 11. – P. 2609-2616.

І.В. Дроздова

АКЦЕНТУАЦІЇ ХАРАКТЕРУ ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

*Кримський республіканський НДІ фізичних методів лікування
і медичної кліматології ім. І.М. Сеченова
(дир. – проф., д. мед. н. С.С. Солдатченко)
м. Ялта*

Ключові слова: акцентуації
характеру, артеріальна
гіпертензія, реабілітація
Key words: accentuations of nature,
arterial hypertension, rehabilitation

Резюме. У 180 больных артериальной гипертензией (АГ) при помощи «Опросника Шмишека» изучены акцентуации характера (АХ). Изучение особенностей психических и поведенческих расстройств у больных АГ тесно связано как с личностью, ее взаимосвязями, с условиями существования, с ошибочным восприятием этих условий, так и с историей развития личности. Характер особенностей личности может способствовать нарушению возможностей психологической защиты, увеличению длительности эмоциональных реакций и изменениям процессов адаптации. У 36,7% больных АГ выявлена эмотивная АХ; у 11,6% – застревающая АХ; у 10,6% – тревожная АХ; у 9,6% – гипертимическая АХ; у 9,0% – дистимическая АХ; у 8,5% – демонстративная АХ; у 3,5% – возбудимая АХ; у 2,0% – педантичная АХ. У 8,0% АХ не выявлены. Особенности АХ должны учитываться при реабилитации больных АГ.

Summary. Accentuations of nature (AN) were studied in 180 patients with arterial hypertension (AH) with the help of “Shmishek Questionnaire”. Study of peculiarities of psychic and behavioral disorders in AH patients is closely connected both with personality, his/her interrelations, with conditions of existence, with mistaken perception of these conditions and with history of personality development. Character of personality peculiarities may enhance disorder of possibilities of psychologic defence, prolonged course of emotional reactions and changes of adaptation processes. In 36,7% of patients with AH emotive AN was revealed; in 11,6% – sticking AN; in 10,6% – anxious AN; in 9,6% – hipertimic AN; in 9,0% – distimic AN; in 8,5% – demonstrative AN; in 3,5% – excitable AN; in 2,0% – pedantic AN. In 8,0% of patients AN were not revealed. The peculiarities of AN should be taken into consideration in rehabilitation of patients with AH.

Аналіз проблеми специфічних преморбідних психологічних особливостей у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) визначає декілька напрямків: темпераменту, характеру, особистості, а також окремих психічних функцій [2, 4, 6, 7]. Патогенетичну значущість особливостей вищої нервової діяльності відзначав ще І.П. Павлов [6]. Провідними постачальниками невротичних і психічних порушень є межові варіанти норми, насамперед “слабкий тип”, проте не виключена можливість їх виникнення й у осіб “сильного типу” за умов значного психотравмуючого впливу. Неврастенія виникає у осіб із слабким чи сильним (неврівноваженим) й підвищено-гальмівним типом; істерія – у представників слабого художнього типу із переважанням підкоркової діяльності над корковою; психастенія – у осіб розумового (розмірковуючого) типу із хворобливим переважанням кортикальної діяльності над субкортикальною [3, 5, 6, 7].

У сучасній літературі значну популярність отримало вчення В. Магна про зворотньо пропорційну залежність між вразливістю нервової системи і масивністю психічної травми: чим більш вразливою, більш “невротизованою чи психопатизованою” є нервова система, тим меншої інтенсивності психічна травма необхідна для її ураження [6].

Б.Д. Карвасарський, порівнюючи взаємовідносини особливостей характеру (в нормі й при патології) і неврозів, вважав, що у минулому досить поширеною точкою зору була думка, що “постачальниками” неврозів, як правило, є психопати, а провідні форми неврозів являють собою декомпенсації відповідних їм типів психопатій (істерія – істероїдна психопатія, невроз нав’язливих станів – психопатія психастенічного кола). В сьогоденній психіатрії існує загальноприйняте твердження, що неврози можуть виникати й у осіб, у яких немає психопатії, а також

без будь-яких виразних психопатичних рис характеру [3].

Ю.О. Александровський [1] вважає, що існуюче розмежування неврозів і психопатій на основі притаманних для неврозів “психогенності” й “функціональності”, а для психопатій – “біологічності” й “органічності”, носить досить відносний характер. Таке розмежування має значення лише для зображення клінічних форм і варіантів межових станів, визначення прогнозу їх перебігу, а в той же час не є принциповим для розуміння їх патофізіологічних механізмів [1, 6, 7, 8].

Якщо існують різні погляди на значущість впливу патологічно характерологічного “грунту” на неврозогенез, то роль акцентуацій характеру визначається усіма вченими. Теоретичною основою діагностичного типу акцентуацій особистості є концепція К. Леонгарда “акцентуєваних особистостей”, згідно з якою характерні для особистості риси можна розділити на провідні та додаткові [4]. Провідні риси складають “ядро” особистості. У випадку яскравої виразності провідні риси стають акцентуаціями характеру. Відповідно, особистості, у яких провідні риси визначені яскраво, названі К. Леонгардом “акцентуєваними”. Акцентуєвані особистості не можна розглядати як патологічні, але у випадку впливу несприятливих факторів акцентуації можуть зруйнувати структуру особистості і набути патологічного характеру [4, 10].

Визначені К. Леонгардом 10 типів акцентуєваних особистостей ще інколи розділяють на 2 групи акцентуації характеру (демонстративний, педантичний, застрягаючий, збудливий) і акцентуації темпераменту (гіпертимічний, дистимічний, тривожно-боязкий, циклотимічний, афективний, емотивний) [4, 10].

Окремим типам акцентуацій характеру притаманні певні форми невротичних розладів. Астено-невротичний і лабільний типи акцентуацій є факторами, які сприяють виникненню за певних умов неврастенії; сенситивний, психастенічний і астено-невротичний є сприятливим ґрунтом для розвитку обесивно-фобічного невроту [7, 8].

Істеричний невроз виникає на фоні істероїдного або деяких змішаних з істероїдним типів: лабільно-істероїдного, істероїдно-епілептоїдного, шизоїдно-істероїдного. Оцінюючи значення виділення поняття “акцентуації характеру”, О.Є. Личко відзначає, що від типу акцентуації залежать не тільки особливості клінічної картини невроту, а й вибіркова чутливість до певних психогенних факторів, тому що невротична де-

компенсація може бути викликана психотравматизацією, яка висуває надмірні вимоги до “місця найменшого опору” даного типу акцентуації [5, 6].

У психологічних дослідженнях аналізом особливостей темпераменту й характеру обмежуються дослідження факторів ризику виникнення невротичних порушень [5, 6, 8]. Тому вивчення акцентуацій характеру хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) вкрай необхідне для розуміння причин виникнення психічних і поведінкових розладів у даної категорії хворих [2].

Мета роботи – виявити провідні акцентуації характеру хворих на артеріальну гіпертензію.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Відкрите контрольоване дослідження, що проводилось на базі Кримського республіканського НДІ фізичних методів лікування та медичної кліматології ім. І.М. Сеченова і санаторію “Ай-Петрі” (м. Ялта), після отримання інформованої згоди, охоплювало 180 хворих на есенціальну АГ 1-2 ступеня. Дизайн дослідження: критерії включення – наявність стабільної АГ 1-2 ступеня, вік від 30 до 60 років; критерії виключення – наявність клінічно вагомої супутньої патології або асоційованих станів.

У групу увійшло 89 хворих із м'якою АГ, середній вік яких становить $46,8 \pm 4,3$ року; тривалість захворювання $6,0 \pm 2,8$ року; серед них чоловіків – 40, жінок 49; також у групу увійшов 91 хворий із помірною АГ, середній вік яких становить $52,3 \pm 4,2$ року; тривалість захворювання – $8,6 \pm 2,2$ року; чоловіків – 41; жінок 50. Серцева недостатність I ст. (по NYHA) була у 170 осіб, II ст. – у 10 осіб.

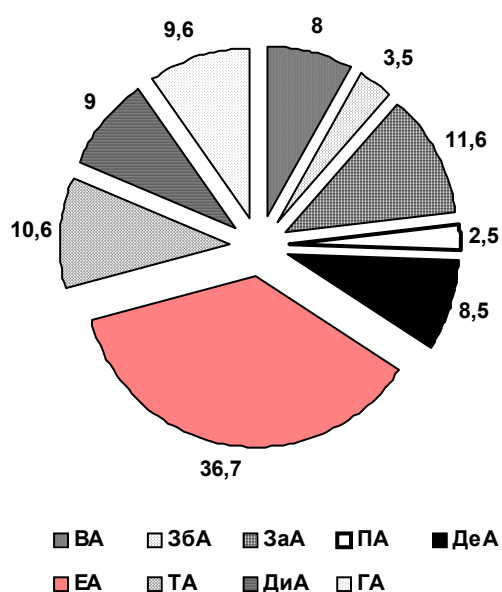
Для визначення акцентуацій характеру використовували “Опитувальник Шмішека”. Тест складається із 10 шкал й 88 запитань у відповідності до 10 виділених К. Леонгардом типів акцентуєваних особистостей. Використання певних ключів дає можливість знайти суму “сирих балів” за кожною шкалою. Добуток “сирого” бала і коефіцієнта дає показник типу акцентуацій. Показник можна вважати виразним, а акцентуєвані риси вірогідними, якщо він >19 балів, хоча за деякими авторами - > 12 балів. Максимальна сума балів після множення – 24. Сума балів від 14 до 19 свідчить лише про тенденцію до того чи іншого типу акцентуацій, і лише при сумі балів > 19 можна з певною вірогідністю говорити про акцентуацію особистості певного типу [4, 9, 10].

Статистичну обробку проводили після створення комп'ютерної бази даних у системі Microsoft Excel та Access за допомогою персональної

ЕОМ із обчисленням t-критерію Стьюдента для порівняння середніх величин та критерію χ^2 для порівняння відносних величин.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

К. Леонгардом було виділено 10 типів акцентуацій [4, 10]; емотивна (ЕА), застрягаюча (ЗаА), тривожна (ТА), гіпертимічна (ГА), дистимічна (ДиА), демонстративна (ДеА), збудлива (ЗбА), педантична (ПА), циклотимічна (ЦА), екзальтована (ЕкА).



Акцентуації характеру хворих на АГ

У 36,7% хворих на АГ виявляється емотивна акцентуація (ЕА) характеру. Особам з ЕА притаманні чутливість і глибокі реакції у ділянці тонких емоцій, це вразливі, чутливі, як їх ще називають, м'якосерді люди. Вони люблять природу, захоплюються творами мистецтва, легко плачуть, як від радощів, так і від прикрощів. Духовні потрясіння у них призводять до хворобливого глибокого впливу, можуть викликати реактивну депресію і навіть призвести до самогубства. На емотивну особистість впливає лише саме переживання, викликаючи безпосередньо емоційну реакцію без скороминущого настрою. Тому людина з ЕА не може відчувати безпричинних радощів; вони будь-які життєві події сприймають набагато серйозніше, ніж інші люди.

У 11,6% хворих на АГ виявляється застрягаюча акцентуація (ЗаА) характеру. Найбільш характерною рисою осіб з ЗаА є патологічна стійкість афекту. У нормі, як відомо, афект через

деякий час минає, тоді як у застрягаючої особистості дія його скінчується дуже повільно і навіть через тривалий час легко поживляється. Афект у такої особистості тримається досить довго, незважаючи на відсутність нових емоцій. Застрягання афекту найчастіше всього виявляються, якщо порушуються особисті інтереси акцентуйованої особистості. Афект у цих випадках відображає відповідь на вразливу гордість, зачеплене самолюбство, різні форми гноблення, хоча об'єктивно моральна шкода може бути мінімальною. Порушення власних інтересів ніколи не забувається застрягаючими особистостями, вони злопам'ятні та мстиві.

У 10,6% хворих на АГ виявляється тривожна акцентуація (ТА) характеру. Провідною рисою тривожних особистостей є нерішучість, в якій присутні елементи покірливості, принизливості. У дитинстві їх часто охоплювало почуття страху, нерідко сильне (вони боялися темряви, грози, інших дітей, тварин). Іноді у них спостерігається гіперкомпенсація у вигляді самовпевненої, а інколи навіть зухвалої поведінки, її невідповідність одразу впадає у вічі. Часом у тривожних особистостей до принизливості приєднується полохливість, яка носить рефлекторний характер, але може бути й проявом страху. Страх нерідко супроводжується соматичною реакцією, яка в свою чергу підсилює почуття страху.

У 9,6% хворих на АГ виявляється гіпертимічна акцентуація (ГА) характеру. Людей цього типу відрізняють підвищені жвавість, товариськість, балакучість, виразність міміки, жестів, надмірна самостійність, схильність до жартів, іноді відсутність почуття дистанції по відношенню до інших. Вони всюди створюють багато галасу, люблять і намагаються керувати. Вони майже завжди мають хороший настрій, високий життєвий тонус, часто квітучий вигляд, хороший апетит, здоровий сон, любов до всіх життєвих втіх. Це люди із завищеною самооцінкою, веселі, безтурботні, поверхові, та разом з цим – ділові, винахідливі, яскраві співбесідники; люди, які вміють розвеселити інших, енергійні, ініціативні. Велике прагнення до самостійності може бути у них причиною конфліктів. Їм притаманні спалахи гніву, роздратованості, особливо якщо вони зустрічають сильний опір, зазнають невдачі. Вони схильні до аморальних вчинків, підвищеної роздратованості, позування. Часто вони дуже важко витримують умови жорсткої дисципліни, монотонну кропітку діяльність, вимушену самотність.

У 9,0% хворих на АГ зустрічається дистимічна акцентуація (ДиА) характеру. Особам із

ДиА притаманні песимізм, постійно знижений настрій, вони бачать в усьому лише негативні сторони, завжди похмурі, всім незадоволені, не здатні до вольових зусиль, впадають у відчай від незначних труднощів. У той же час, ці особистості почувають себе у всьому винними, чекають від оточуючих лише поганого. Як правило, вони просинаються вранці розбитими, втомленими, часто відчують себе нікчемними. Особам із ДиА властиві пасивність у діях та уповільнене мислення.

У 8,5% хворих на АГ виявляється демонстративна акцентуація (ДеА). Особи із ДеА не витримують байдужості по відношенню до себе, намагаються бути у центрі уваги, потребують захоплення собою. Вони говірливі, люблять розповідати і розмовляють тим більш, чим їх із більшою зацікавленістю слухають. Вважають, що вони хороші артисти, фантазують про високий соціальний статус, який викликає заздрощі. У дружбі цінують лише увагу до себе і вважають, що не можуть знайти надійного друга. Людей із ДеА приваблює не секс, а лише флірт.

У 3,5% хворих на АГ виявлено збудливу акцентуацію (ЗБА) характеру. Особам із ЗБА притаманні запальність, нестримна шаленість, образливість, злопам'ятність, намагання розрахуватися за образи. У той же час, вони дуже вимогливі до оточуючих, не вибачають будь-яку їх провину. Вважають своїм обов'язком давати поради іншим і не витримують їх по відношенню до себе. Іноді у осіб із ЗБА буває знижений настрій, і вони стають більш дратівливими. У роботі такі особи виявляють старанність і акуратність.

У 2,0% хворих на АГ виявлено педантичну акцентуацію (ПА) характеру. Провідними рисами при ПА є нерішучість, боязкість, постійні сумніви, страх прийняття рішення. Постійні сумніви роблять будь-яку роботу для таких осіб тортурями. Вони завжди шукають підтримки, стурбовані станом свого здоров'я і проблемами близьких людей; тривога, страхи, стурбованість – їх постійний стан. Вони ніяковіють, коли на них звертають увагу; намагаються уникнути фізичної праці, бо вважають себе незграбними; вони люблять самоаналіз і ні до чого не зобов'язуючі балачки на загальні теми.

У 8,0% хворих на АГ акцентуації характеру не виявлені, їм були притаманні такі особистісні особливості, як підвищена активність, нетерплячість, схильність до суперництва. Вони легше адаптувалися, без жодної проблеми поверталися до роботи і виконували свої виробничі й

суспільні обов'язки, а також сімейні функції у повному обсязі.

Ще В.М. М'ясищев [6, 7] пропонував оцінювати ступінь психотравмуючого впливу ситуації в залежності від системи взаємовідносин особистості і ціннісних орієнтацій людини. Працями А.П. Федорова і Л.Д. Малкової [6] було відзначено, що навіть у осіб без значних патологічних розладів і акцентуацій характеру є особливий ступінь виразності деяких преморбідних особливостей – темпераменту, характеру і особистості.

Для хворих на неврастенію характерними є підвищена відповідальність й сумлінність у поєднанні із високою чутливістю до критики. Вони відзначаються хорошою працездатністю й активністю при наявності високої інтенсивності й тривалості емоцій та певної виразності тривожності. Поряд із цим, у характері хворих на неврастенію виявляються низькі показники поступливості, при середньому ступені виразності таких якостей, як рішучість, фрустраційна толерантність та адаптивність [1, 6, 7].

Хворі на істерію у преморбіді відзначаються завищеною самооцінкою, егоїстичністю й егоцентричністю, відносно високою активністю у поєднанні із такими рисами, як низька рішучість й цілеспрямованість; значним ступенем навіюваності та самонавіюваності. У них часто виявлялись поєднання виразної сенситивності й тривожності з лабільністю та імпульсивністю. Висока потреба у контактах і лідерстві поєднувалась у них із середнім ступенем поступливості [1, 6, 7].

У преморбіді хворих на неврози нав'язливих станів – низька активність, впевненість у собі, рішучість, цілеспрямованість у поєднанні із виразною тривожністю й помисливістю – риси, притаманні психастеничному типу. Характерними для частини хворих є поєднання підвищеної вразливості й надмірної чутливості (при тенденції до затримки зовнішніх проявів емоційних реакцій), а у зв'язку із цим – постійна фіксація хворих на значущих для них життєвих ситуаціях, чому сприяє також підвищена схильність до навіювань [1, 6, 7].

Розуміння суті психічних і поведінкових розладів при АГ передбачає встановлення зв'язку між сьогодишньою клінічною картиною, процесом її виникнення й причиною, що призвела до неї. Якщо найближчі причини захворювання полягають в особистості, її взаємозв'язках із умовами існування, в неправильному сприйнятті цих умов, то віддаленою причиною психічних розладів є умови історії розвитку особистості.

Історія вивчення особистості хворих на АГ свідчить про патогенетичне значення різних за характером особливостей структури особистості, які сприяють порушенням можливостей психологічного захисту, подовженню тривалості емоційних реакцій й змінам процесів адаптації. Поєднання цього неспецифічного особистісного синдрому із довготривалим впливом факторів професійного, побутового, соціального планів створює стан застійного емоційного перенавантаження, яке реалізується при наявності біологічної спадковості підвищенням артеріального тиску [2, 3, 6, 7, 8].

Намагання розмежувати преморбідні особливості особистості й психологічні, у тому числі патопсихологічні (психопатологічні) реакції на захворювання, що сприяють розвитку АГ, дають можливість виділити виразну афективну лабільність (часто виникаючу на фоні довготривалої психотравмуючої ситуації), тривожність, помиливість, підвищену вразливість й збудливість, ригідність у знищенні неприємних вражень та обмежену здатність до відчуття позитивних емоцій (схильність до песимізму, фобій, спастичних явищ, відлюдкуватість, підозрілість по відношенню до оточуючих) [2, 6].

У той же час слід відзначити, що такі характеристики, як емоційна невірноваженість і постійна афективна напруженість, притаманні хворим на АГ, повинні розглядатися не лише як преморбідні особливості особистості, а й у аспекті порушень психофізіологічної регуляції

на фоні спочатку психогенної, а у подальшому – все більш соматогенної астенії [1, 2, 3, 6, 8].

Президент Нідерландського товариства психосоматичних досліджень К. Musaph використав сюрреалістичну символіку для зображення на обкладинці книги “Психосоматика при есенціальній гіпертензії” узагальнюючого портрету хворого [6]: “Его грудь служит основанием вулкана; зияющая пасть кратера извергает глыбы камней, бомбардирующих мозг; один глаз представлен циферблатом часов, другой – листком календаря; силуэты самолетов, кораблей, поездов формируют черты лица ... Образ впечатляет концентрированным выражением зависимости патологии и от вулкана страстей, и от потока времени, и от вереницы событий”.

ВИСНОВКИ

1. Вивчення акцентуацій характеру хворих на АГ є важливою основою для розуміння особливостей і поширеності серед них психічних та поведінкових розладів.

2. Найбільш поширеними серед хворих на АГ є емотивна (36,7%), застрягаюча (11,6%), тривожна (10,6%) акцентуації характеру.

3. Ефективність лікування хворих на АГ значною мірою залежать як від самого хворого, так і від вміння лікаря розпізнавати психічні і поведінкові розлади, активної співпраці із психотерапевтом, суворого диференційованого медикаментозного і немедикаментозного лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Александровский Ю.А. Пограничные психические расстройства. – М.: 2000. – 496 с.
2. Банников Г.С. Роль личностных особенностей в формировании структуры депрессии и реакций дезадаптации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1998. – 22 с.
3. Карвасарский Б.Д. Неврозы. – М.: Медицина, 1990. – 576 с.
4. Леонгард К. Акцентуированная личность / Пер. с нем. В.М. Лецинской. – К.: Вища шк., 1981. – 389 с.
5. Личко А.Е. Подростковая психиатрия. – Л.: Медицина. Ленингр. отд-ние, 1985. – 416с.
6. Менделевич В.Д., Соловьева С.М. Неврология и психосоматическая медицина. – М.: МЕДпресс-информ, 2002. – 608 с.
7. Мясищев В.Н. Личность и неврозы. – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1960. - 426с.
8. Тополянский В.Д., Струновская М.В. Психосоматические расстройства. – М.: Медицина, 1986. – 384 с.
9. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации / Под ред. А.М. Беловой, О.Н. Щепетова. - М.: Антидор, 2002. - 440 с.
10. Leonhard K. Akzentuieric Personallichkeiten. – 2-e Auflage. – Berlin: Volk.u. Cresundheit, 1976. – 328s.



УДК 616.24-006:615.277-037

О.А. Суховерша

ОВЕРЕКСПРЕСІЯ HER2/NEU ЯК НЕЗАЛЕЖНИЙ ФАКТОР ПРОГНОЗУ ДЛЯ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНІВ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра онкології та медичної радіології
(зав. – д. мед. н., проф. І.М.Бондаренко)
Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня №4
(гол. лікар – к. мед. н., доц. К.О. Чебанов)

Ключові слова:

недрібноклітинний рак легенів,
фактори прогнозу, Her2/neu

Key words: non-small cell lung
cancer, Her2/neu, prognostic factors

Резюме. Целью исследования было изучение распространенности и прогностической ценности сверхэкспрессии Her2/neu при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ). Представлены результаты лечения 55 больных IIIA ст. НМРЛ и их анализ в зависимости от молекулярно-генетических особенностей опухолей на этапах комплексного лечения с индукционной химиотерапией. Установлено, что сверхэкспрессия Her2/neu наблюдается в 22-37% случаев НМРЛ и сочетается с местной распространенностью процесса, низкой степенью дифференцирования и высокой пролиферативной активностью опухоли, минимальной степенью ее химиотерапевтического повреждения. Гиперэкспрессия Her2/neu часто сочетается с мутацией p53 и отсутствием экспрессии Bcl-2. Пациенты с сверхэкспрессией Her2/neu имеют низкие показатели операбельности, безрецидивного периода и выживаемости. Определено, что гиперэкспрессия Her2/neu может служить маркером химиорезистентности и независимым негативным прогностическим фактором для НМРЛ.

Summary. The purpose of the study was to investigate the spreading and prognostic value of Her2/neu overexpression in non-small cell lung cancer (NSCLC). Results of a complex treatment of 55 patients with NSCLC, stage IIIA with chemotherapy induction and their analysis depending on molecular-genetic peculiarities of the tumors are presented. Her2/neu overexpression is observed in 22-37% of NSCLC and is combined with local spread of the process, low differentiation, high proliferation activity and minimal stage of chemotherapeutic damage. Her2/neu overexpression often correlates with mutation of p53 oncogene and absence of Bcl-2 expression. Patients with Her2/neu-positive tumor have a low level of operability, recurrence-free interval and survival rate. It was defined that Her2/neu overexpression may serve as a chemoresistance marker and independent negative prognostic factor for NSCLC.

Проблема раку легенів (РЛ) є актуальною через високу захворюваність та значну смертність як в Україні, так і в інших розвинутих країнах. Щорічно у світі реєструється близько 1,4 млн. нових випадків РЛ, що становить 11,8% від загальної кількості злоякісних пухлин, а рівень смертності до року досягає 90%. У більшості хворих (до 80%) реєструється недрібноклітинний рак легенів (НДРЛ), серед якого переважають генералізовані та місцево-поширені форми (МПФ) захворювання. Доцільним при лікуванні хворих на МПФ НДРЛ є застосування комплексних та комбінованих підходів з індукційною хіміо- або хіміопроменевою терапією на основі препаратів платини, що дозволяє підвищити 5-річну виживаність до 25-30% [1,5,11]. В останнє десятиліття в арсенал онкологів увійшли

хіміопрепарати третього покоління (паклітаксел, доцетаксел, вінорельбін, гемцитабін), які демонструють певні покращення результатів лікування [2,8,15]. Перспективним напрямком протипухлинного впливу уявляється «терапія молекулярної дії» (target therapy, ТМД), основою якої є сучасні погляди на молекулярні та біологічні аспекти канцерогенезу. Створені і проходять вивчення десятки препаратів «молекулярної дії» (ПМД), активних у відношенні до НДРЛ (інгібітори рецепторів факторів росту, тирозинкіназ, ангиогенезу і т.д.).

Для індивідуального прогнозування перебігу захворювання, розробки ефективної лікувальної тактики, визначення потенційної ролі окремих факторів мішеней терапевтичного впливу в онкології використовуються фактори прогнозу

(ФП). Основою прогнозування перебігу НДРЛ є розповсюдженість процесу (TNM). На прогноз також впливають загальний стан хворого і його імунної системи, спадкова схильність, гістотип та диференціювання пухлини, її васкуляризація, оксигенація, хіміорезистентність і т.д. Наразі як ФП для НДРЛ розглядається більше сотні клінічних, біологічних, патоморфологічних і молекулярно-генетичних факторів. На жаль, жоден з існуючих ПФ не може служити основою для достовірного індивідуального прогнозу [6,9,17]. Проводиться пошук нових ФП, які б допомогли у формуванні груп пацієнтів, чутливих до препаратів індивідуального впливу. Інформація про молекулярно-генетичні особливості пухлини може бути критичним фактором у виборі лікувальної тактики.

Яскравим прикладом реалізації теоретичних та експериментальних розробок у клінічній практиці є дослідження, пов'язані з сімейством онкогенів *erbB* (*Her*), які часто оверекспресовані при РЛ [10,16,19]. Серед них найважливішими є *EGFR* та *HER2/neu*, які кодують утворення тірозинкіназних рецепторів, важливих для автокринної регуляції росту при РЛ [7,10,20]. Крім того, *HER2/neu* бере участь у регуляції, диференціації та проліферації епітелію, відіграє важливу роль у рухомості клітин, інвазії, адгезії, ангиогенезі, забезпечує паракринну стимуляцію росту [13,19,21]. Оверекспресія *Her2/neu* у пухлині супроводжується різким зниженням апоптозу з одночасним посиленням проліферації клітин, що може бути одним із механізмів хіміорезистентності.

При НДРЛ гіперекспресія *Her2/neu* спостерігається у 4-54% випадків і характерна насамперед для аденокарцином, низькодиференційованих та активно проліферуючих пухлин, часто корелює з генералізацією хвороби, високим метастатичним потенціалом та низькою виживаністю [10,14,18,19]. Деякі онкологи асоціюють оверекспресію *Her2/neu* з короткою тривалістю безрецидивного періоду і вважають негативним ФП для радикально оперованих хворих НДРЛ [12,14,18]. Загальноновизнаним, однак остаточно не доведеним, є також припущення, що гіперекспресія *Her2/neu* є маркером хіміорезистентності [4,12,13,19].

Метою нашого дослідження є вивчення поширеності та прогностичного значення оверекспресії *Her2/neu* у хворих IIIA ст. НДРЛ на етапах комплексного лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Дослідження з включенням 55 хворих із верифікованим діагнозом IIIA ст. НДРЛ про-

ведено на базі Дніпропетровського міського онкоторакального центру в 2000-2006 рр. Клінічну групу склали 26 пацієнтів (19 з плоскоклітинним раком (ПР), 7 – з аденокарциномами (АК), 22 чоловіки, 4 жінки). Індукційну хіміотерапію (ІХТ) проводили за схемою EP (цисплатин 70 мг/м² Д1, етопозид 120 мг/м² Д1-3) – 2 курси з 3-тижневим інтервалом. У контрольній групі було 29 хворих (14 – з ПР, 15 – з АК, 26 чоловіків, 3 жінки) без методів індукційного впливу. Обидві групи були схожі за віковим складом (57,8 та 56,1 року відповідно), загальним станом (статус ECOG 0-1) та супутньою патологією.

Хворі проходили клініко-лабораторне, рентгенологічне (включно з КТ), ендоскопічне та сонографічне обстеження до лікування та через 2 тижні після ІХТ. Патоморфологічні дослідження біопсійного матеріалу, операційних препаратів проводили стандартними гістологічними та імуногістохімічними (ІГХ) методами. На депарафінованих зрізах операційних препаратів пухлин імуногістохімічно досліджувалась експресія рецепторів епідермального фактору росту *Her2/neu*, *EGFR*, проапоптичного онкобілка *p53(wT)*, антиапоптичного протеїну *Bcl-2*, *PCNA* (як маркера клітинної проліферації). Для визначення рівня експресії *Her2/neu* як первинні моноклональні антитіла (мкАТ) використовували *Santa Cruz F11*, для оцінки активності *p53* – мкАТ *Santa Cruz FL-393 wT*; *Bcl-2* – мкАТ *Santa Cruz Bcl-2 (100)*; *PCNA* - мкАТ *Dako-PCNA (клон PC10)*. Дослідження проводили на мікроскопі *Axioplan (Zeiss)* з системою відеовводу та аналізу зображень, оснащених програмою *ImagePro*. На препаратах, забарвлених гематоксилін-еозинном, вивчали особливості патоморфології та лікарського патоморфозу пухлин із використанням схеми Лавникової Г.А. (1976), визначали частку пухлинної паренхіми без морфологічних ознак пошкодження.

На препаратах, забарвлених за допомогою ІГХ методів, рецептори *Her2/neu* визначали в цитоплазмі та на поверхні онкоцитів з оцінкою за *Herсер-тестом*. Для характеристики *p53* використовували частку позитивно забарвлених онкоцитів (ядерна, або цитоплазматична локалізація), *bcl-2* досліджували в цитоплазмі ракових клітин. Критерієм інтенсивності проліферації служила частка *PCNA*-позитивних ядер онкоцитів. При вивченні ІГХ-параметрів частку позитивно забарвлених клітин розраховували після вивчення 1000 ракових клітин. Отримані результати аналізувались з використанням класичних статистичних методів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Розповсюдженість оверекспресії Her2/neu при НДРЛ

Згідно з нашими даними, оверекспресія Her2/neu^{2+/3+} (за Негсер-тестом) спостерігалась у 30,9% випадків НДРЛ (у 17 з 55 пацієнтів). У контрольній групі показники оверекспресії вищі, у порівнянні з клінічною (37,9% проти 23,1%) (табл.1).

Таблиця 1

Оверекспресія Her2/neu для НДРЛ (%)

	n	Контроль	Клінічна група	Разом
Плоскоклітинний рак	33	42,9	21,1	30,3
Аденокарциноми	22	33,3	22,2	31,8
НДРЛ	55	37,9	23,1	30,9

Враховуючи дані щодо хіміорезистентності онкоцитів з оверекспресією Her2/neu, цей факт можна пояснити власне не цитотоксичним впливом ІХТ, а навпаки – низькою чутливістю до неї «позитивних» форм новоутворень. Саме через це у клінічну групу потрапили насамперед хворі з відсутністю експресії Her2/neu і тому – більш ефективною ІХТ, яка допомогла «позитивити стадію» і зробила можливим оперативне втручання у пацієнтів. У випадку АК ця різниця у показниках експресії між контрольною і клінічною групами менша, що, ймовірно, залежить від нижчої чутливості АК до ІХТ.

Маючи на увазі існуючу точку зору відносно недосконалості методології Негсер-тесту, доцільним є аналіз відсотку пухлинних клітин з гіперекспресією Her2/neu (ВПКГ) і його динаміки в залежності від індукційного впливу. Результати дослідження випадків ПР показали, що ВПКГ у контрольній групі становив 22,9%, а у клінічній – лише 11,2%. Порівнюючи показники ВОО з даними Негсер-тесту, ми вважаємо, що вони більш точно відображають молекулярно-біологічні характеристики пухлини, особливо у випадку індукційного лікування.

Демографічні характеристики НДРЛ у залежності від експресії Her2/neu

Не було відмічено різниці між віком хворих у всіх вивчених групах. Переважну більшість хворих як контрольної, так і клінічної груп складала чоловіки (89,7% і 84,6%). Однак, якщо серед чоловіків оверекспресія Her2/neu спостерігалась

у 29,2% (у 14-ти з 48), то серед жінок – у 42,8% (у 3-х з 7). Серед хворих 37 (67,3%) були курцями, причому у випадку оверекспресії палили 61,5% пацієнтів, а при її відсутності – 74,2%. Дану різницю можна пояснити частково за рахунок більшого відсотку жінок у першій групі.

Патоморфологічні відмінності Her2/neu-позитивного НДРЛ

Наявність оверекспресії Her2/neu асоціювалась із більшою розповсюдженістю захворювання. Так, відсоток місцево-поширених форм (T3-4N2) серед пухлин з оверекспресією Her2/neu становив 47,1%, а у випадку Her2/neu-негативних новоутворів – лише 31,6%. Не відмічено суттєвої різниці в наявності оверекспресії Her2/neu у залежності від гістотипу пухлини (серед ПР - 30,3%, АК – 31,8%, табл. 1).

Не було також зареєстровано відмінностей показників експресії Her2/neu у залежності від зони пухлини (центр-периферія). Показники експресії Her2/neu у пухлині і її межистінних метастазах у цілому відповідали один одному. Лише в 3 випадках з 22 (13,6%) рівень експресії був різним: у 2 випадках оверекспресія в пухлині супроводжувалась її відсутністю у метастазах, а в 1 випадку рівень оверекспресії по ВПКГ у пухлині був нижчим (71% та 82% відповідно).

Для пухлин з оверекспресією Her2/neu характерним був низький ступінь диференціювання (82,4%), в той час як у випадку відсутності експресії ці форми були у 47,4%. Показник проліферативної активності (PCNA) пухлин з оверекспресією Her2/neu не знижувався під впливом ІХТ (31,0% і 36,0%). Для Her2/neu-негативних новоутворень цей показник зменшувався з 33,9% до 24,5%, причому це зниження зумовлене насамперед реакцією ПР (29,0% до 19,0%). Проліферативна активність АК під впливом ІХТ практично не змінювалась, що дотично свідчить на користь їх відносної хіміорезистентності.

Терапевтичний патоморфоз НДРЛ у залежності від експресії Her2/neu

Загальні показники пошкодження пухлин у клінічній групі були схожими для обох гістотипів: близько половини пухлин (53,8%) мали помірні і високі ступені лікувального патоморфозу (ЛПЗП). Однак очевидною була залежність ЛПЗП від диференціювання пухлин. Найбільш «чутливими» до ІХТ були низькодиференційовані раки (як ПР, так і АК), у яких ЛПЗП помірного та високого ступеня (2-3) спостерігався у 68,7% випадків, що вдвічі більше, ніж у пухлин з G1-2 (30,0%). З метою

визначення лікувального ефекту нами було проведено вивчення частки життєздатної паренхіми в новоутворенні (табл. 2).

Таблиця 2

Частка життєздатної пухлинної паренхіми в залежності від експресії Her2/neu для НДРЛ (%)

	Her2/neu 2+/3+	Контроль	Клінічна група	Разом
ПР	+	28,7	30,3	29,4
	-	65,8	27,5	41,1
АК	+	18,0	8,0	13,0
	-	53,8	37,0	48,2
НДРЛ	+	41,3	38,0	43,2
	-	54,0	27,6	35,8
Разом		50,5	29,4	

Для НДРЛ відсоток життєздатної пухлинної паренхіми (ПП) коливається в межах 30-60%. У пухлин із гіперекспресією Her2/neu частка ПП дещо вища (43,2% проти 35,8%). Показовою є динаміка ПП під впливом ІХТ: він знижувався в цілому для НДРЛ до 29,4%, однак за рахунок пухлин із відсутністю оверекспресії Her2/neu. У випадку оверекспресії Her2/neu об'єм ПП під впливом ІХТ не змінювався, що є чіткою ознакою хіміорезистентності пухлин і обґрунтуванням цього показника як маркера хіміорезистентності.

ІГХ-характеристика НДРЛ з урахуванням експресії по Her2/neu

Мутації проапоптичного онкогену p53 мають негативне прогностичне значення. Згідно з нашими даними, мутація p53 (експресія у >10% онкоцитів) у випадку оверекспресії Her2/neu спостерігалась частіше, ніж при її відсутності (82,4% проти 71,1%). Серед ПР 90,0% «позитивних» по Her2/neu пухлин мали мутацію p53, у той час як у групі Her2/neu -«негативних» - 78,2%. У випадку АК з оверекспресією Her2/neu 71,4% хворих мали мутацію p53, а серед «негативних» - 66,7%. Аналогічно ПР при відсутності експресії p53 чутливість пухлини до ІХТ була достатньо високою (1-2 ст. ЛПЗП), навіть при оверекспресії Her2/neu. У клінічній групі у всіх 4 випадках з відсутністю мутації p53 і експресії Her2/neu спостерігалась висока (2-3 ст.) ЛПЗП.

Vcl-2 є антиапоптичним маркером і має самостійне позитивне прогностичне значення

при наявності його експресії в онкоцитах. Для пухлин з оверекспресією Her2/neu відсоток випадків з позитивним статусом Vcl-2 був нижчий, ніж у Her2/neu-негативних – 17,6% проти 26,3%. Найвищі показники експресії Vcl-2 були характерні для ПР: в групі «позитивних» у відношенні Her2/neu пухлин відсоток випадків з позитивним статусом Vcl-2 становив 30,0%, у «негативних» - 26,1%. Серед АК експресія Vcl-2 досягала 20% для Her2/neu-негативних пухлин і була відсутньою у випадках з оверекспресією Her2/neu.

Проведене дослідження EGFR-статусу НДРЛ показало наявність експресії у 28 з 41 випадків (60,1%). Мультигенні порушення (Her2/neu/EGFR-позитивний статус) були притаманні насамперед пухлинам із низьким ступенем диференціювання.

Операбельність та виживаність хворих

Аналіз результатів лікування хворих у залежності від показників експресії Her2/neu показав, що дещо кращі показники операбельності були в групі пацієнтів з відсутністю оверекспресії (83,8% проти 76,5%). Відповідно у контрольній групі – 77,8% проти 72,3%, у клінічній – 90,0% і 83,3%.

Тривалість безрецидивного періоду (БП) і медіана виживаності (МВ) радикально оперованих хворих як у контрольній, так і у клінічній групі залежала від експресії Her2/neu. Достовірно кращі показники спостерігались у випадку відсутності оверекспресії Her2/neu.

Так, БП у випадку оверекспресії Her2/neu становив 18,8 міс., при її відсутності - 31,8 міс (р <0,05, табл. 3). Кращі показники МВ також були в групі пацієнтів з відсутністю оверекспресії Her2/neu (37,1 проти 22,0 міс.).

Таблиця 3

Безрецидивний період (БП) і медіана виживаності (МВ) для хворих НДРЛ залежно від експресії Her2/neu

	Her2/neu 2+/3+	Контроль	Клінічна група	Разом
БП (міс.)	+	9,0	23,3	18,8
	-	15,7	36,6	31,8
	Разом	13,7	34,0	31,2
МВ (міс.)	+	9,3	28,2	22,0
	-	21,8	39,4	37,1
	Разом	18,4	36,3	33,5

Окремо слід відмітити достовірну різницю між показниками БП (34,0 і 13,7 міс.) і МВ (36,3 і

18,4 міс.) у клінічній і контрольній групах, що є вагомим аргументом на користь доцільності застосування ІХТ у комплексному лікуванні МРФ НДРЛ.

ВИСНОВКИ

1. Оверекспресія Her2/neu спостерігається у 22 - 37% випадків НДРЛ, частіше у жінок, і не залежить від гістотипу пухлини, віку хворого та відношення до паління. Для оцінки експресії Her2/neu поряд з Нерсер-тестом доцільно використовувати і показник відсотку пухлинних клітин з гіперекспресією (ВПКГ).

2. Пухлини з оверекспресією Her2/neu у більшості випадків належать до місцево-поширених

форм із масивним медіастінальним метастазуванням, низькою диференціацією та високим проліферативним потенціалом. Не відмічено суттєвої різниці у показниках експресії Her2/neu всередині пухлини (центр-периферія) і у її метастазах.

3. Оверекспресія Her2/neu часто поєднується з мутацією p53 і відсутністю експресії Bcl-2.

4. Наявність підвищеної експресії Her2/neu корелює з хіміорезистентністю пухлин.

5. Для пацієнтів з оверекспресією Her2/neu характерними є нижчі показники резектабельності, безрецидивного періоду і довготривалої виживаності, а відтак – гірший прогноз.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Розповсюдженість злоякісних новоутворень в популяції України в 2002р. – К.: МОЗ України, УНДІОР та національний канцер-реєстр України, 2003. – 46с.
2. Современные взгляды на хирургическое лечение больных немелкоклеточным раком лёгкого III стадии / Б.Е.Полоцкий, М.И.Давыдов, И.С.Стилиди и др. // Вест. РОНЦ РАМН. – 2003. – №1. – С. 37-44.
3. Химиотерапевтический патоморфоз злокачественных опухолей / К.А.Галахин, О.Г.Юринов, Е.Г.Курик и др. // Укр. химиотерапевт. журн. –2000. – №8. – С. 8-12.
4. A biological staging model for operable nonsmall cell lung cancer / G. Cox, J.L. Jones, A. Andi et al. // Thorax. – 2001. – N 56. – P.561-566.
5. Alberg A.J., Brock M.V., Samet J.M. Epidemiology of Lung Cancer: Looking to the Future // J. Clin. Oncol. – 2005. – N 23. – P. 3175-3185.
6. Apoptosis, tumor cell proliferation and angiogenesis as prognostic factor in lung cancer / E.A. Kogan, S.A. Demoura, S.I. Swets, V.L. Kovalenko // Eur. Resp. J. – 2004. – N 24, Suppl. 48. – P.78s.
7. Beerli R.R., Hynes N.E. Epidermal growth factor-related peptides activate distinct subsets of ErbB receptors and differ in their biological activities // J. Biol. Chem. – 1996. – N 271. – P.6071-6076.
8. Bonomi Ph. Current Strategies in the Management of Lung Cancer // Oncology. – 2005. – N 19. – P. 1667-1668.
9. Bunn PA. To treat or not to treat non-small cell lung cancer patients? Current perspectives // Oncology. – 1999. – N 13, Suppl. 4. – P.9-15.
10. Expression of Her-2/neu in Human Lung Cancer Cell Lines by Immunohistochemistry and Fluorescence in Situ Hybridization and its Relationship to in Vitro Cytotoxicity by Trastuzumab and Chemotherapeutic Agents / P.A. Bunn, B. Helfrich, A.F.Soriano et al. // Clin. Cancer Res. – 2001. – N 7. – P. 3239-3250.
11. Greil R. Рак легких – глобальная проблема // Онкол. обозрение. – 2006. - №1. – С. 2-4.
12. Langer C., Adak S., Thor A. Phase II Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) pilot study of paclitaxel, carboplatin and trastuzumab in HER2/neu-advanced NSCLC: preliminary analysis // Lung Cancer. – 2000. – N 29, Suppl. 2. – S.142.
13. Moghal N., Sternberg P.W. Multiple positive and negative regulators of signaling by the EGF-receptor // Curr. Opin.Cell Biol. – 1999. –N 11. – P.190-196.
14. Molecular biology of lung cancer: clinical Implications / K.M. Fong, Y. Sekido, A.F. Gazdar, J.D. Minna. // Thorax. – 2003. – N 58. – P.892-900.
15. Movsas B. Will Future Progress in Non-Small-Cell Lung Cancer Be Step by Step ... or by Leaps and Bounds? // J. Clin. Oncol. – 2005. – N 25. – P. 5859-5861.
16. Multiple molecular marker testing (p53, c-Ki-ras, c-erbB-2) improves estimation of prognosis in potentially curable resected non-small cell lung cancer / P.M. Schneider, H.W. Praeuer, O.Sroeltzing et al. // Br. J. Cancer . – 2000. – N 83. – P. 473-479.
17. Prognostic factors in nonsmall cell lung cancer / J.Vansteenkiste, G. Buccheri, D. Carney et. al. // Eur. Resp. Rev. – 2002. – N 84. – P.156-171.
18. Rosell R. Toward Customized Trastuzumab in HER-2/neu-Overexpressing Non-Small-Cell // Lung Cancers. – 2004. – N 22. – P.1171-1173.
19. Sekido Y., Fong K.M., Minna J.D. Molecular genetics of lung cancer // Ann. Rev. Med. – 2003. – N 54. – P. 73-87.
20. The normal erbB-2 product is an atypical receptor-like tyrosine kinase with constitutive activity in the absence of ligand / F. Lonardo, E. DiMarco, C.R. King et al. // New Biol. – 1990. – N 2. – P.992-1003.
21. Zhou B.P., Li Y., Hung M.C. HER-2/Neu signaling and therapeutic approaches in breast cancer // Breast Dis. – 2002. – N 15. – P.13-24.



М.І. Гуменюк

ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ ГІПЕРОСМОЛЯРНОГО ІНФУЗІЙНОГО РОЗЧИНУ СОРБИТОЛУ У ХВОРИХ ІЗ ДЕКОМПЕНСОВАНИМ ХРОНІЧНИМ ЛЕГЕНЕВИМ СЕРЦЕМ

*Інститут фтизіатрії і пульмонології ім. Ф.Г. Яновського
АМН України
клініко-функціональне відділення
(зав. – д. мед. н., проф. В.К. Гаврисюк)*

Ключові слова: *хронічне легеневе
серце, діуретична терапія,
фуросемід, гіперосмолярний
розчин сорбітол*
Key words: *chronic pulmonary
heart, diuretic therapy, furosemide,
hyperosmolar solution sorbitol*

Резюме. *Исследовано влияние фуросемида на состояние гемоконцентрации у 22 больных (ХОЗЛ – 18, идиопатический фиброзирующий альвеолит – 2, первичная легочная гипертензия – 2). У большинства пациентов (73 %) после введения фуросемида в дозе 20 мг наблюдалось повышение уровня гематокрита, что подтверждает данные литературы о негативном влиянии салуретиков на жидкостные свойства крови. Проведено сравнительное изучение диуретического эффекта и влияния на гематокрит гиперосмолярного раствора сорбитола (сорбилакта) и фуросемида у 15 больных ХОЗЛ, осложненным декомпенсированным хроническим легочным сердцем. Сорбилакт в дозе 200 мл уступает фуросемиду в дозе 20 мг по выраженности диуретического эффекта. Вместе с тем, если фуросемид вызывает увеличение степени гемоконцентрации, то сорбилакт, наряду с диуретическим эффектом, оказывает гемодилузионное действие. Результаты исследований позволяют рекомендовать применение сорбилакта в комплексном лечении больных с декомпенсированным хроническим легочным сердцем.*

Summary. *There was studied the effect of furosemide on hemoconcentration state in 22 patients (COPD — 18, idiopathic pulmonary fibrosis — 2, primary pulmonary hypertension — 2). In the majority of patients (73 %) after 20 mg furosemide injection there was registered an increase of hematocrit, confirming the literature data on negative influence of saluretics on fluid properties of blood. There was conducted a comparative study of diuretic effect and influence of hyperosmolar solution of sorbitol (sorbilact) and furosemide on hematocrit in 15 COPD patients, complicated by decompensated cor pulmonale. Sorbilact in dose of 200 ml was inferior to furosemide in dose of 20 mg in terms of diuretic effect. At the same time, sorbilact caused diuretic and hemodilution effects, while furosemide increased the grade of hemoconcentration. Results of the study allow to recommend sorbilact usage in a complex treatment of patients with decompensated cor pulmonale.*

Центральне місце в лікуванні хворих із декомпенсованим хронічним легеневим серцем (ХЛС) займають діуретики [2, 4].

Лікувальний ефект салуретиків (фуросемід, етакринова кислота, гідрохлортіазид та ін.) при серцевій недостатності, зумовленій захворюваннями серця й судин, заснований на зменшенні об'єму циркулюючої крові (його секвестрації), за рахунок чого поліпшується гемодинамічна функція серця, знижується венозний тиск. У зв'язку із цим рідина з набряклих тканин за рахунок зміни градієнта тиску пасивно повертається у судинне русло.

У хворих із ХЛС підвищення венозного тиску зумовлене в більшій мері не порушенням іно-

тропної функції серця, а збільшенням внутрішньогрудного тиску [1, 5]. При цьому застосування салуретиків може сприяти зниженню венозного тиску й зменшенню ознак застою крові тільки у випадку досягнення гіповолемії, яка при наявності у хворих поліцитемії, збільшення гематокриту поєднана із погіршенням реологічних властивостей крові та збільшенням ризику мікротромбоутворення [3, 5]. Описані випадки тромбоемболії в системі легеневої артерії, які зумовлені зменшенням об'єму позаклітинної рідини й згущенням крові під впливом салуретиків [4].

Із цих позицій, з метою ліквідації явищ застою крові у великому колі у хворих із ХЛС більш обґрунтованим є застосування осмо-

тичних діуретиків. Ці препарати, на відміну від салуретиків, зумовлюють активну дегідратацію тканин за рахунок підвищення осмолярності крові.

Варто також урахувати, що лікування петльовими та тіазидними діуретиками часто супроводжується розвитком таких побічних явищ, як порушення електролітного балансу (гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпохлоремічний алкалоз, гіперкальціємія), підвищення концентрації в крові сечової кислоти, ототоксичність, порушення зору, фасцикуляції м'язів, іноді нейтропенія та тромбоцитопенія [4, 8].

Перспективним у лікуванні хворих із декомпенсованим ХЛС є препарат сорбілакт, створений на основі гіперосмолярного (20 %) розчину шестиатомного спирту сорбітолу. Результати проведених нами раніше досліджень [3] свідчать, що сорбілакт володіє помірними діуретичними властивостями. Разом із тим, препарат впливає й на інші ланки патогенезу ХЛС: містить лактат натрію, який володіє здатністю коригувати кислотно-основний стан крові при ацидозі; впливає як дезагрегант, у його складі міститься збалансований комплекс електролітів.

Мета дослідження – порівняльне вивчення діуретичного ефекту й впливу на рідинні властивості крові гіперосмолярного інфузійного розчину сорбітолу та фуросеміду у хворих із декомпенсованим хронічним легенеvim серцем.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Першим етапом роботи було вивчення впливу на рідинні властивості крові (показник гемоконцентрації - гематокрит) салуретику фуросеміду. Обстежено 22 хворих (чоловіків - 17, жінок - 5) у віці від 44 до 70 років. Із них хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ) діагностовано у 18 хворих (II стадії - 7, III стадії - 11), ідіопатичний фіброзуючий альвеоліт - у 2, первинна легенева гіпертензія - у 2. Недостатність кровообігу - НК (за класифікацією Асоціації фтизіатрів і пульмонологів України [6]) I стадії мала місце у 12 пацієнтів, II стадії - у 10. Досліджувалася динаміка гематокриту до й через 2 години після внутрішньовенного введення 20 мг фуросеміду.

Визначення гематокриту (Ht) проводили із використанням гематокритної центрифуги СМ - 70 (Латвія).

У 15 хворих на ХОЗЛ (II стадії - 5, III стадії - 10) проведено порівняльне вивчення діуретичного ефекту й впливу на Ht сорбілакту та фуросеміду. НК I стадії спостерігалася у 8 випадках, II стадії - у 7.

У перший день дослідження хворому про-

водили інфузію 200 мл глюкозо-інсулін-калієвої суміші (ГК), що складається із 5 % розчину глюкози, 4 ОД інсуліну та 30 мл 3 % розчину калію хлориду, і визначали добовий діурез (вихідний показник). У другий день внутрішньовенно крапельно вводили 200 мл сорбілакту із визначенням добового діурезу, а також Ht до та через 2 години після інфузії. Аналогічне дослідження із фуросемідом проводили через 2 дні після проби із сорбілактом (для виключення слідового ефекту сорбілакту). Фуросемід (20 мг) вводили внутрішньовенно струйно після інфузії 200 мл ГК. Протягом двох днів між пробами із сорбілактом і фуросемідом хворому вводили ГК у дозі 200 мл.

Результати оброблені класичним методом варіаційної статистики із використанням критерію Стьюдента (t). Перевірка відповідності закону нормального розподілу варіант здійснювалася за спрощеною методикою із використанням «правила трьох сигм».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як показали результати вивчення впливу внутрішньовенного введення фуросеміду на Ht, через 2 години після введення препарату у 16 із 22 хворих (73 %) показник збільшився. При цьому у всіх пацієнтів із вихідно високими цифрами Ht (> 50 %, 9 хв.) після введення фуросеміду відзначалося ще більше згущення крові.

У таблиці 1 представлені середньостатистичні дані вивчення динаміки Ht після введення фуросеміду.

Таблиця 1

Динаміка гематокриту після введення фуросеміду у хворих із ХЛС (M ± m, n = 22)

Показник	Вихідний	Через 2 години після фуросеміду	t
Ht (%)	48,7±1,7	50,5±2,0	0,69
(Ht (%))	-	+1,8±0,4	4,50*

Примітка: * - розходження статистично достовірні

З огляду на значну варіабельність вихідного показника гематокриту (від 31 до 68 %) і, як наслідок, значну величину помилки середньої (m), при обробці результатів, поряд із традиційним методом варіаційної статистики, використали метод оцінки розходжень сполучених варіант. У результаті встановлено, що після введення фуросеміду показник Ht вірогідно (p < 0,001) збільшився на (1,8 ± 0,4) %.

Отримані результати підтверджують дані літератури [6, 8] про негативний вплив салу-

ретикув на рідинні властивості крові і є додатковим обґрунтуванням доцільності вивчення ефективності осмотичних діуретиків.

У таблиці 2 представлені дані порівняльного вивчення впливу на стан гемоконцентрації фуросеміду та сорбілакту.

Таблиця 2

Динаміка гематокриту після введення фуросеміду та сорбілакту (M ± m, n = 15)

Показник	Вихідний	Через 2 години після інфузії	t
ГІК (200,0 мл) + фуросемід (20 мг)			
Ht (%)	48,9±1,4	51,3±1,5	1,17
ΔHt (%)	-	+2,4±0,6	4,00*
Сорбілакт (200,0 мл)			
Ht (%)	49,9±1,5	48,7±1,6	0,55
ΔHt (%)	-	-1,2±0,5	2,40*

Примітка: * - розходження статистично достовірні, p<0,05

Після внутрішньовенного крапельного введення 200 мл ГІК із наступним струйним уливанням 20 мг фуросеміду відзначене достовірне (p<0,001) зростання Ht, що свідчило про збільшення згущення крові. Після інфузії сорбілакту спостерігалось достовірне (p<0,05) зменшення величини Ht. Таким чином, незважаючи на діуретичну властивість сорбілакту, результатом якого повинно стати зменшення об'єму циркулюючої крові, препарат за рахунок

активної дегідратації тканин впливає як гемодилуційний засіб.

Вихідний показник добового діурезу (у день з інфузією ГІК) склав (804,6 ± 85,0) мл. У день дослідження впливу фуросеміду із ГІК добовий об'єм діурезу зріс до (1575,0 ± 150,5) мл (p<0,001). Після введення сорбілакту добовий діурез збільшився в меншій мірі (1105,0 ± 101,9), (p<0,05), при цьому добовий об'єм після фуросеміду вірогідно (p<0,05) був більшим, ніж після інфузії сорбілакту.

Препарат відрізнявся доброю переносністю - клінічно небажаних проявів після інфузії у жодному випадку не спостерігалось.

ВИСНОВКИ

1. Внутрішньовенне струйне введення фуросеміду у дозі 20 мг у більшості хворих із декомпенсованим хронічним легенеvim серцем збільшує ступінь гемоконцентрації. У хворих із гематокритом понад 50 % фуросемід викликає ще більше згущення крові.

2. Сорбілакт у дозі 200 мл поступається фуросеміду у дозі 20 мг за проявами діуретичного ефекту. Разом із тим, якщо фуросемід викликає збільшення ступеня гемоконцентрації, то сорбілакт, поряд із діуретичною дією, впливає і як гемодилуційний засіб.

3. Препарат сорбілакт при внутрішньовенному крапельному введенні відрізняється доброю переносністю.

4. Результати досліджень дозволяють рекомендувати застосування сорбілакту в комплексному лікуванні хворих із декомпенсованим хронічним легенеvim серцем.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Александров А.Л., Перлей В.Е. Значение экстракардиальных факторов в патогенезе декомпенсации кровообращения у больных хронической обструктивной болезнью легких // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – № 2. – С. 66 – 67.
2. Амосова Е.Н., Коноплева Л.Ф. Хроническое легочное сердце: сущность понятия и гетерогенность патогенеза, морфофункционального состояния сердца и сосудов, клинического течения различных форм // Укр. пульмонол. журн. – 2002. – № 1. – С. 29 – 33.
3. Гаврисюк В.К. Лечение больных с хроническим легочным сердцем // Укр. пульмонол. журн. – 2004. – № 1. – С. 5 – 8.
4. Глезер Г.А. Диуретики: Руководство для врачей. – М.: Интербук – бизнес, 1993. – 325 с.
5. Егурнов Н. И. Легочное кровообращение в норме и патологии // Болезни органов дыхания: Руководство для врачей / Под ред. Н. Р. Палева. – М.: Медицина, 1989. – Т. 3. – С. 177 – 192.
6. Клиническая классификация дыхательных и гемодинамических нарушений при заболеваниях легких / Гаврисюк В.К., Ячник А.И., Солдатченко С.С. и др. // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – № 2. – С. 32 – 34.
7. Чепкий Л. П. Современные методы лечения отека-набухания головного мозга // Doctor. – 2003. – № 6. – С. 53 – 55.
8. Brater D. C. Diuretic therapy // N. Engl. J. Med. – 1998. – Vol. 339, N6. – P. 387 – 395.



УДК616.12-008.331.1:618.173-06.08:615.22

**Н.В. Горач,
С.Й. Крижанівська,
Л.В. Полякова,
Т.В. Кіхтенко,
І.М. Осипчук,
А.П. Крашановський**

ПАТОГЕНЕТИЧНІ ПІДХОДИ ДО АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ ЖІНОК У ПЕРИМЕНОПАУЗІ З КЛІМАКТЕРИЧНИМ СИНДРОМОМ: ДОСВІД ДОКАЗОВОЇ МЕДИЦИНИ І ЗАГАЛЬНОЇ КЛІНІЧНОЇ ПРАКТИКИ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра пропедевтики внутрішніх хвороб
(зав. – д.м.н., проф. Т.А. Хомазюк)*

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, перименопауза, лізиноприл, екстракт цимицифуги
Key words: hypertension, perimenopause, lisinopril, cimicifugae extract

Резюме. В статті представлені дані про вплив перименопаузи на перебіг гіпертонічної хвороби. Охарактеризовано застосування різних класів антигіпертензивних препаратів у жінок з гіпертонічною хворобою в перименопаузі. Дана оцінка використання замещаючої гормонотерапії та альтернативних методів лікування у даній категорії пацієнтів. Патогенетично обґрунтовано застосування комплексного лікування з включенням іАПФ лізиноприлу та екстракту цимицифуги у хворих гіпертонічною хворобою в перименопаузі.

Summary. In the article information about perimenopause influence on hypertension course is presented. Application of a different classes of antihypertensive preparations in hypertensive women in perimenopause is described. Estimation of the use of estrogen replacement therapy and alternative methods of treatment in this category of patients is given. Application of complex treatment with including of lisinopril – ACE inhibitor and cimicifugae extract in hypertension patients in perimenopause is grounded pathogenetically.

Гіпертонічна хвороба (ГХ) є одним із найбільш розповсюджених серцево-судинних захворювань (ССЗ) сьогодення в Україні і в усьому світі. Не викликає сумнівів, що зростання кількості хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) серед населення країн світу на 64% до 2030р. становить велику медико-соціальну проблему та є підставою для оптимізації заходів профілактики, виявлення, лікування і контролю вже існуючого захворювання [24]. Результати епідеміологічних досліджень констатують, що в Україні підвищення артеріального тиску (АТ) мають близько 40% дорослого населення [17]. За останні роки спостерігається зростання частки жінок у структурі захворюваності на ГХ [3], а також розповсюдженість цієї патології серед жінок перименопаузального періоду [29,33].

Гормональний континуум у жінок перименопаузального періоду характеризується рядом змін в органах і системах, що сприяють розвитку АГ [14]. Прогресуючі інволютивні процеси в репродуктивній сфері з наростанням дефіциту естрогенів у період перименопаузи зумовлюють „бунт” та дисфункцію гіпоталамічних структур, ретикулярної формації мозку з „дунами” гонадотропінів, виплесками активності симпатико-адреналової системи [4]. В умовах дефіциту естро-

генів змінюється метаболізм іонів кальцію, збільшується надходження їх в міоцити, що сприяє підвищенню тонуусу гладких м’язів судин, збільшенню швидкості кровообігу та підвищенню АТ [30]. Вважається, що саме дефіцит естрогенів лежить в основі змін ліпідного профілю, зростання маси тіла з розвитком абдомінального ожиріння та інсулінорезистентності, – так званого менопаузального метаболічного синдрому (ММС) [9].

Наростаючий дефіцит естрогенів у перименопаузі викликає вазомоторні, ендокринно-обмінні і нервово-психічні порушення - складові клінічного симптомокомплексу клімактеричного синдрому (КС), що суттєво погіршують якість і прогноз життя. Найбільш типовими його симптомами є припливи жару до обличчя, голови і верхньої половини тулуба, пітливість, серцебиття, запаморочення, емоційна лабільність, порушення сну, парестезії, стомлюваність [7]. Розвиток КС і ступінь вираженості його проявів визначаються, головним чином, здатністю компенсаторних механізмів в організмі жінки, тобто станом різних органів і систем до менопаузи, індивідуальними особливостями жінки, режимом праці та відпочинку, харчуванням та ін. Високий темп життя, нестабільність сучасної соціально-

економічної формації, а також екологічне неблагополуччя і прогресуюче погіршення психічного здоров'я суспільства – усе це зумовлює зростання частоти КС у нашій країні [1]. Дані епідеміологічних досліджень свідчать, що частота патологічного перебігу клімактеричного періоду в Україні перевищує відповідні показники країн Західної Європи, співпадає з даними по Росії і коливається від 35 до 70%. [6]. Майже у половини жінок КС характеризується тяжким перебігом захворювання (51%), у кожній третій (33%) його прояви носять помірний характер і тільки у 16% жінок КС відзначається легкими проявами [20].

За даними різних авторів, АГ у жінок в перименопаузі у 40-80% випадків поєднується з КС [3]. Зміни гормонального фону у жінок перименопаузального періоду можуть визначати особливості патогенезу і клінічних проявів АГ з більш високими цифрами систолічного АТ, підвищеною лабільністю АТ, гіпертензивними кризами [5]. Існують дві точки зору стосовно патогенезу АГ у жінок клімактеричного періоду: перша вказує, що у жінок у цьому періоді спостерігається прогресування ГХ, яка передувала менопаузі [13], друга свідчить про те, що АГ виникає вперше у менопаузі внаслідок гіпоталамо-гіпофізарних порушень, зумовлюючих КС [11]. Наявність КС призводить до погіршення перебігу соматичних захворювань, у т.ч. ГХ. У жінок середнього віку, хворих на ГХ, частіше спостерігаються тяжкі форми КС, що веде до істотного зниження якості життя, а також підвищує ризик ускладнень [19].

Таким чином, перименопауза є дуже важливим віковим періодом у житті кожної жінки, суттєвим прогностичним фактором розвитку серцево-судинних захворювань і в першу чергу – АГ.

Тактика медичної реабілітації жінок з АГ у перименопаузі є загальноприйнятою для всіх пацієнтів з даною патологією [10]. Важливе місце в ній займають питання немедикаментозної терапії: призначення низькокалорійної дієти та обмеження вживання кухонної солі до 5,0 г на добу, підвищення фізичної активності, регулярне виконання динамічних фізичних вправ.

Пошук ефективних методів медикаментозного лікування АГ у жінок у клімактеричному періоді повинен бути зумовлений особливостями, властивими жіночому організму у цьому віковому періоді, а вибір раціональної антигіпертензивної терапії - сумарним ризиком розвитку ССЗ. Міжнародний досвід клінічних

досліджень свідчить про те, що перевагу слід віддати тим групам препаратів, які не впливають на метаболізм, можуть запобігти змінам з боку органів-мішенів і не володіють негативними психотропними ефектами [15].

Щодо пріоритетного вибору антигіпертензивних препаратів першого ряду, слід розглянути низку патогенетичних особливостей становлення АГ в цьому віковому періоді у жінок. Відомо, що відсутність циклічних менструальних кровотеч в перименопаузі створює умови для затримки рідини в організмі [13], таким чином АГ переважно має об'ємзалежний характер, що зумовлює доцільність призначення в цьому випадку діуретиків. Однак, враховуючи наявність супутніх метаболічних розладів, вони повинні бути нейтральними у відношенні до показників вуглеводного і ліпідного обміну. Активація симпатичної нервової системи в клімактеричному періоді - вагома причина для використання бета-адреноблокаторів, однак ММС лімітує їх застосування, припустиме призначення тільки високо-селективних препаратів цієї групи. Призначення антагоністів кальцію також є можливим, але необхідно пам'ятати про те, що у частини пацієнток вони можуть викликати появу набряків на ногах або сприяти їх посиленню.

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) є препаратами першого ряду при лікуванні АГ завдяки своїй високій ефективності, протекторним властивостям відносно органів-мішенів, добрій переносності, метаболічній нейтральності [17]. У порівняльному багатоцентровому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні ефективності іАПФ моексиприлу у жінок у менопаузі – MADAM – було доведено переваги цієї групи препаратів з урахуванням кращої переносності, більш вираженого впливу на регрес гіпертрофії лівого шлуночка у порівнянні з іншими класами антигіпертензивних препаратів, позитивного впливу на інсулінорезистентність, відсутності негативних ефектів на процеси метаболізму, зменшення проявів КС, позитивного впливу на показники якості життя пацієнтів [16]. В цьому дослідженні на лабораторних тваринах та на групах пацієнтів було показано, що іАПФ, інгібуючи утворення ангіотензину II, пригнічують активність остеокластів і перешкоджають, таким чином, розвитку остеопорузу у жінок у менопаузі. Деякі дослідники вважають, що іАПФ мають найбільш схожий із естрогенами вплив на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему, загальний периферичний опір та гіпертрофію міокарда і судинної стінки [25]. За даними

локальних досліджень, іАПФ сприяють зменшенню симптоматики нейровегетативних розладів та нормалізації добового ритму за даними ДМАТ [8, 27]. Таким чином, можна зробити головний висновок: патогенетичні механізми АГ, зокрема, клімактеричного періоду, є цільовою дією іАПФ.

Серед іАПФ на особливу увагу заслуговує лізиноприл - єдиний представник групи водорозчинних іАПФ пролонгованої дії, який є початковою активною лікарською формою, не метаболізується в організмі. Препарат виявляє кардіо-, вазо- і ренопротекторну дію [12, 28]. Завдяки гідрофільній структурі лізиноприл, на відміну від ліпофільних іАПФ, не накопичується в жировій тканині, що дозволяє створювати більш високі концентрації в крові, ендотелії судин та інших органах і тканинах. Застосування лізиноприлу особливо виправдане також у хворих із різними порушеннями вуглеводного обміну, у тому числі в рамках метаболічного синдрому, та дає можливість вважати його препаратом вибору при лікуванні пацієнтів із надлишковою вагою тіла [26], які часто зустрічаються серед хворих на АГ у перименопаузі.

Загальноновизнаним є той факт, що саме дефіцит естрогенів у крові і тканинах є ключовим у механізмі розвитку клімактеричних розладів. Тому на особливу увагу заслуговують медикаментозні засоби, що діють на естрогенові рецептори. Типові прояви КС є основними показаннями до призначення замісної гормональної терапії (ЗГТ) у жінок у перименопаузі. Проспективне, рандомізоване подвійне сліпе плацебо-контрольоване дослідження The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial, що проводилося Національним інститутом здоров'я США, показало сприятливу дію естрогену на вибрані фактори ризику захворювань серця у здорових жінок у менопаузі. Але при монотерапії кон'югованими естрогенами або при сполученні їх з гестагенами не виявлено суттєвих змін АТ [31].

Також були проведені дослідження, що цілеспрямовано вивчають дію ЗГТ на серцево-судинну систему у жінок у менопаузі – HERS II (Heart and Estrogen-progestin Replacement Study) - оцінка використання ЗГТ як вторинної профілактики ІБС і WHI (Women's Health Initiative) - вивчення переваг і недоліків комбінованої ЗГТ естрогеном і прогестинами у здорових жінок у менопаузі. У HERS II дослідники дійшли однозначного висновку – ефект позитивного впливу ЗГТ на загальну і серцево-судинну смертність, частоту інфаркту міокарда і переломів кісток

відсутній. Більш того, було виявлене збільшення ризику тромбоемболічних ускладнень в 2,8 рази і жовчокам'яної хвороби – на 38% [32]. Підтвердження результатів HERS було отримано в іншому рандомізованому плацебо-контрольованому дослідженні – The Estrogen Replacement and Atherosclerosis Trial (ERA), в якому за допомогою коронароангіографії оцінювався вплив ЗГТ на перебіг коронарного атеросклерозу у жінок у постменопаузі і яке також не продемонструвало значного поліпшення у групах терапії ЗГТ у порівнянні з плацебо [23]. Дослідження WHI, яке планували проводити до 2005р., було достроково зупинено через 5,2 року Національним інститутом Легенів і Крові, тому що отримані негативні результати у порівнянні із групою плацебо: на 41 % зростає кількість інсультів, на 29 % зростає кількість серцевих нападів, збільшується удвічі частота венозної тромбоемболії, на 22 % збільшується загальна ССЗ, на 26% збільшується кількість випадків раку молочної залози [5]. Тому питання про призначення цього виду терапевтичної корекції клімактеричних розладів у жінок із захворюваннями серцево-судинної системи залишається відкритим.

За наявності абсолютних або комплексу відносних протипоказань, небажанні жінки приймати препарати ЗГТ призначаються альтернативні види терапії, що дозволяють проводити корекцію синдромокомплексу клімактеричних розладів [34]. За останній час дослідження, що проводилися з екстрактом циміцифуги (клімадинон), показали, що він є рослинним екстрактом із селективною естрогенорецепторною модулюючою активністю з переважно антиестрогенним ефектом на молочні залози і матку з одночасним естрогеноподібним ефектом на кісткову, серцево-судинну та інші системи організму жінки і, таким чином, є патогенетично обґрунтованим видом альтернативної терапії у жінок із КС та екстрагенітальною патологією, має доведену ефективність та мінімізує ризик розвитку ускладнень лікування [18].

За даними експериментальних та клінічних досліджень, клімадинон розглядається як однокомпонентний препарат (цимцифуга), без інших додатків. Клінічно стандартизовані та міжнародно визнані психометричні шкали були використані в двох рандомізованих контрольованих і в одному подвійному сліпому дослідженні, щоб об'єктивізувати ступінь вираженості соматичних і психологічних або нейровегетативних скарг і ефективності лікування клімадиномом. У порівнянні з естрогенами, ефек-

тивність екстракту циміцифуги була еквівалентною, а у порівнянні із плацебо - вірогідно переважала. Дослідження з алкогольним екстрактом препаратів циміцифуги були проведені на близько 25000 пацієнтах [22]. За даними клінічних спостережень, клімадинон сприяє покращенню якості життя у жінок із КС за рахунок естрогеноподібного впливу на вегетативні та психоемоційні порушення, що виникають при КС [35].

Патогенетично обґрунтованим є застосування у жінок із ГХ та КС у перименопаузі комплексного лікування інгібітором АПФ лізиноприлом у сполученні з фітоестрогенним препаратом циміцифуги клімадиноном, яке призвело до вірогідного зменшення нейро-вегетативних та психоемоційних показників менопаузального індексу. За даними добового моніторингу артеріального тиску та аналізу ВРС, відзначалося суттєве зниження показників систолічного і діастолічного артеріального тиску за добу, нормалізація параметрів варіабельності

артеріального тиску та величини ранкового підйому систолічного АТ, підвищення загального тону вегетативної нервової системи, відновлення вегетативної рівноваги за рахунок зменшення вираженості симпатикотонії. На тлі лікування протягом 6 місяців покращилися показники якості життя, що було свідченням ефективності комплексної програми медичної реабілітації.

ПІДСУМОК

Таким чином, особливостями перебігу АГ у жінок у перименопаузальному періоді є підвищена лабільність АТ протягом доби у поєднанні з «яскравою» клінічною симптоматикою вегетативних кризів як проявів КС на тлі гормональних та метаболічних порушень. Стратегія медичної реабілітації цього контингенту жінок повинна ґрунтуватись на комплексному застосуванні гідрофільних іАПФ у поєднанні з тiazидоподібними діуретиками та модуляторами естрогенових рецепторів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Артеріальна гіпертензія у жінок в період менопаузи: особливості діагностики, диференційоване лікування: Метод. рекомендації /Бобров В. О., Давидова І. В., Венцівський Б. М., Жарінов О. Й. -К., 2000.- 26с.
2. Балан В. Е., Зайдієва Я. З. Возможности коррекции климактерических расстройств негормональными средствами //Лечащий врач.- 2000.- №5-6.-С.36-39.
3. Баранова Е.И. Гипертоническая болезнь у женщин в постменопаузе: особенности клинических проявлений, патогенеза и лечения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук.- СПб., 1998.-39с.
4. Барт Б.Я., Бороненков Г.М., Беневская В.Ф. Артериальная гипертония у женщин в постменопаузе: современные возможности медикаментозной терапии в поликлинических условиях //Рос. кардиол. журн.- 2001.-№5.- С 69–70.
5. Бритов А.Н., Быстрова М.М. Заместительная гормональная терапия в профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у женщин с артериальной гипертонией и ишемической болезнью сердца //Consilium medicum.- 2002.- Экстравыпуск.- С. 7-10.
6. Брызгалова С.М., Шимотюк Е.М., Лобыкина Е.М. К вопросу о влиянии экологии на возраст наступления менопаузы //Климактерий.- 2001.- N3.- С.5-6.
7. Вихляева Е. М. Климактерический синдром // Гинекологическая эндокринология / Под ред. Жмакина К. Н.-М.: Медицина, 1980.-С.396-436
8. Дзяк Г.В., Колесник Т.В., Крыжановская Н.К. Суточный амбулаторный мониторинг артериального давления у женщин с артериальной гипертензией в постменопаузальном периоде // Лікарська справа.- 2001.-№1.-С.29-33.
9. Дзяк Г.В., Крыжановская Н.К. Дисметаболический постменопаузальный синдром //Журн. АМН Украины.- 2000.- № 3.- С. 485–495.
10. Добротворская Т.Е., Мазур Н.А. Артериальная гипертензия у больных после наступления менопаузы и ее лечение // Моск. мед. журн.- 1997.-№4.-С.38–40.
11. Менопаузальный синдром: (Клиника, диагностика, профилактика и заместительная гормональная терапия) /Балан В.Е, Вихляева Е.М, Зайдієва Я.З. та ін.; Под ред. В.И Кулакова и Е.М. Вихляевой. – М.: 1996. – 489 с.
12. Опыт применения нолипрела и его сочетания с заместительной гормональной терапией у женщин с гипертонической болезнью в постменопаузе / Баранова Е.И., Большакова О.О., Маслова Н.П., Кацап А.А.и др. // Артериальная гипертензия.- 2005.-Т. 11, N1.- С.18-24
13. Особенности функционального состояния дофаминергической системы у женщин с артериальной гипертонией климактерического периода /Устинова С.Е., Ярных Е.В., Масенко В.П, Арабидзе Г.Г. // Терапевт. арх.- 2000.-№1.-с.35-40.
14. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Маколкин В.И. Патогенетическая роль моксонидина при лечении артериальной гипертензии у женщин в перименопаузе // Кардиология. - 2002. -№11.- С.32-35.
15. Рекомендації Української Асоціації кардіо-

логів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії / Свіщенко Є.П., Багрій А.Є., Єна Л.М., Коваленко В.М. та ін. – К.: 2004.- 88с.

16. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Гипертоническая болезнь. Вторичные гипертензии. – К.: Либідь, 2002.-504с.

17. Сіренко Ю.М., Горбась І.М., Смірнова І.П. Динаміка статистико-епідеміологічних показників реалізації Програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії в Україні // Укр. кардіол. журн.-2003.-№1.-С.9-13.

18. Сметник В.П. Альтернатива заместительной гормонотерапии: фитогормоны и фитоэстрогены // Климатерий. – 2001. – №2. – С.5-10

19. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. – М.: Мед. информ. агентство, 2000. – 591с.

20. Сольский Я. П., Татарчук Т. Ф. Патологічний клімакс в уявленні жінок, медиків та у дійсності // Лікування та діагностика. - 1998. - №3.- С.65-67.

21. Хомазюк Т.А., Горач Н.В. Особливості артеріальної гіпертензії у жінок у передменопаузі, підходи до лікування // Вісн. Вінниц. держ. мед. ун-ту.- 2002.- №7.- С.608-610.

22. Эффективность Климадинона в лечении пациенток с менопаузальным синдромом: Информация компании «Бионорика АГ» Германия // Укр. мед. часопис.-2002.-№4.-С.74-80.

23. Al-Azzawi F. The menopause and its treatment in perspective // Postgrad Med. J.- 2001.- Vol.77.-P.292-304.

24. Claude Lenfant. Гипертензия и ее последствия: состояние проблемы в мире //Артериальная гипертензия.- 2005.-Т. 11, № 2.-С.3-8

25. Efficacy and tolerability of moexipril and nitrendipine in postmenopausal women with hypertension / Agabiti-Rosei E., Ambrosioni E., Pirelli A. et al. // Eur. J. Clin. Pharmacol.- 1999.- Vol. 55.- P.185-189.

26. EUCLID Study group. A randomized placebo controlled trial of lisinopril on urinary albumin excretion rate in normotensive insulin-dependent diabetes patients with normoalbuminuria or microalbuminuria // Lancet.- 1997.- Vol. 349.-P. 1787-1792.

27. Impact of antihypertensive therapy on postme-

nopausal osteoporosis: effects of the ACE inhibitor moexipril, 17-beta-estradiol and their combination on the ovariectomy-induced cancellous bone loss in young rats /Stimpel M., Jee W.S.S., Ma Y., Yamamoto N. et al. // J. Hypertens. – 1995. – Vol.13. – P. 1852-1856.

28. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic. The Antihypertensive and Lipid-lowering treatment to Prevent Heart Attack Trial [ALLHAT]. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group // JAMA.- 2002.- Vol. 288.- P. 3039–3042.

29. Menopause induce by oophorectomy reveals a role of ovarian estrogen on the maintenance of pressure homeostasis / Mercurio G., Zoncu S., Saiu F. et al. //Maturitas.- 2004.- Vol. 47.- P. 131–138.

30. Reckelhoff J., Fortepiani A. Novel mechanisms responsible for postmenopausal hypertension // Hypertension.- 2004.- Vol.43.- P. 918–923.

31. Reisin E. Lisinopril versus HCTZ in obese hypertensive patients: a multicenter placebo-controlled trial. Treatment in obese Patients with Hypertension (TROPHY) Study Group // Hypertension.- 1997.- Vol. 30, N.7.- P. 140–150.

32. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial // JAMA.- 1995.- Vol. 273.-P.199-208.

33. Writing Group for the 3rd European Conference on Sex Steroids and Cardiovascular Diseases. The European Consensus Development Conference 2002: Sex steroids and cardiovascular diseases. On the route to combine evidence from OC and HRT/ERT // Maturitas.- 2003.- Vol. 44.- P. 69–82.

34. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women // JAMA.- 2002.-Vol. 288, N.3.- P.321-333.

35. Wuttke W., H. Jarry, I. Heiden D.Effects Seidlova-Wuttke. Влияние Цимицифуги (Cimicifuga racemosa) на эстроген-зависимые ткани // Климатерий и постменопауза.- 2000.- №2.- С. 34.



**О.В. Щербіна,
В.С. Сакало**

ПРОСТАТИЧНИЙ СПЕЦИФІЧНИЙ АНТИГЕН У ПРОГНОЗУВАННІ МЕТАСТАТИЧНОГО УРАЖЕННЯ СКЕЛЕТУ У ХВОРИХ НА РАК ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

*Національна медична академія післядипломної освіти
ім. П.Л. Шупика
Інститут урології АМН України
м.Київ*

Ключові слова: рак передміхурової залози, метастази в скелет, променева діагностика, простатичний специфічний антиген

Key words: prostate cancer, bone metastases, radiodiagnostics, prostate-specific antigen

Резюме. В работе проведено сопоставление лучевых методов (остеоцинтиграфии, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии) и простатического специфического антигена в диагностике метастазов в скелет у больных раком предстательной железы. Сделаны рекомендации относительно применения лучевых методов исследования в зависимости от уровней простатического специфического антигена.

Summary. In the work comparison of methods of radiodiagnostics (osteoscintigraphy, single-photon emission computed tomography, magnetic resonance imaging) and prostate-specific antigen in diagnostics of bone metastases in patients with prostate cancer is conducted. Recommendations in relation to application of radiodiagnostics methods depending on the levels of prostate-specific antigen are given.

Останні роки характеризуються стрімким зростанням захворюваності на рак передміхурової залози. [1 – 3]. Важливим завданням є точне встановлення стадії захворювання, особливо при відборі хворих для проведення радикальної простатектомії. Серед віддалених метастазів раку простати найбільш частими є метастази в скелет [4, 6]. До цього часу немає чітких рекомендацій щодо застосування променевих методів для діагностики метастазів у скелет у залежності від рівнів простатичного специфічного антигену (ПСА) в сироватці крові [5]. Мета роботи – аналіз можливостей ПСА у прогнозуванні метастазів у скелет у хворих на рак передміхурової залози.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Всього обстежено 106 хворих на рак передміхурової залози віком 45 – 85 років. Діагноз у всіх хворих підтверджений шляхом пункційної біопсії. Для діагностики метастазів у скелет застосовували: остеосцинтиграфію та однофотонну емісійну комп'ютерну томографію (ОФЕКТ) у всіх хворих, рентгенографію – у 75, магнітно-резонансну томографію (МРТ) – у 52 хворих. У всіх хворих визначали концентрацію ПСА в сироватці крові. Проведено співставлення результатів променевої діагностики з рівнями простатичного специфічного антигену.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Чутливість остеосцинтиграфії становила 87,7±4,4% (50 правильних висновків у 57 хво-

рих), специфічність – 63,3±6,9% (31 правильний висновок у 49 хворих), точність – 76,4±4,1% (81 правильний висновок у 106 хворих). Чутливість однофотонної емісійної комп'ютерної томографії становила 94,7±3,0% (54 правильні висновки у 57 хворих), специфічність – 63,3±6,9% (31 правильний висновок у 49 хворих), точність – 80,2±3,9% (85 правильних висновків у 106 хворих).

Чутливість рентгенографії становила 64,9±6,3% (37 правильних висновків у 57 хворих), що підтверджує літературні дані про недостатню чутливість рентгенографії в діагностиці кісткових метастазів. Чутливість магнітно-резонансної томографії в діагностиці метастатичного ураження скелету становила 92,1±4,4% (35 правильних висновків у 38 хворих), специфічність – 92,9±7,1% (13 правильних висновків у 14 хворих), точність – 92,3±3,7% (48 правильних висновків у 52 хворих).

Проведена оцінка достовірності різниці показників чутливості різних методів діагностики метастатичного ураження скелету. При цьому виявили статистично достовірну різницю в чутливості між рентгенографією та остеосцинтиграфією, між рентгенографією та ОФЕКТ, між рентгенографією та МРТ. При порівнянні чутливості рентгенографії та остеосцинтиграфії: $t = 2,97$, $p < 0,05$. При порівнянні чутливості рентгенографії та ОФЕКТ: $t = 4,27$, $p < 0,05$. При порівнянні чутливості рентгенографії та МРТ: $t = 3,54$, $p < 0,05$. Статистично достовірної різниці в

порівнянні чутливості: остеосцинтиграфії та магнітно-резонансної томографії, остеосцинтиграфії та однофотонної емісійної комп'ютерної томографії, магнітно-резонансної томографії та однофотонної емісійної комп'ютерної томографії не було виявлено ($p > 0,05$). В усіх випадках $p > 0,05$ вказує на недостовірність різниці в показниках чутливості цих методів.

Таким чином, метастатичне ураження скелету

за допомогою остеосцинтиграфії, однофотонної емісійної комп'ютерної томографії, рентгенографії та магнітно-резонансної томографії виявили у 57 хворих. Результати співставлення даних променевих методів дослідження з рівнями простатичного специфічного антигену в сироватці крові та ступенем диференціації пухлини наведено в таблиці.

Наявність метастазів у скелеті в залежності від рівнів ПСА та ступеня диференціювання пухлин

Рівень ПСА в сироватці крові, нг/мл	Кількість обстежених хворих	Наявність метастазів у скелеті (кількість хворих (%))	Ступінь диференціації пухлини при наявності метастазів в скелеті (кількість хворих)
до 20,0	27	0 (0)	-
20,1 – 50,0	18	6 (33,3)	G ₂ – 1, G ₃ – 2, G ₄ – 3
50,1 – 100,0	35	26 (74,3)	G ₂ – 10, G ₃ – 15, G ₄ – 1
100,1 і вище	26	25 (96,2)	G ₂ – 14, G ₃ – 11

Як видно з даних таблиці, метастазів у скелеті у пацієнтів з рівнями ПСА нижче 20,0 нг/мл не було виявлено. Пацієнти були обстежені у зв'язку з плануванням радикальної простатектомії (для виключення можливих безсимптомних метастазів) та при болях в скелеті, які були викликані (за даними променевих методів дослідження) дегенеративно-дистрофічними процесами. Вірогідність виявлення метастазів у скелеті зростала з підвищенням концентрації простатичного специфічного антигену. Так, при концентрації ПСА в сироватці крові 20,1 – 50,0 нг/мл метастази виявлені у 33,3% хворих, при концентрації 50,1 – 100,0 нг/мл – у 74,3%. При концентрації простатичного специфічного антигену більше 100,0 нг/мл метастази виявлені у 96,2% хворих. У одного хворого, у якого рівень ПСА перевищував 100,0 нг/мл, було екстракапсулярне поширення пухлини та метастази в регіонарних лімфатичних вузлах, але метастази в скелеті були відсутні. При цьому слід відзначити, що при концентрації простатичного специфічного антигену нижче 50,0 нг/мл метастази в скелеті у 5 з 6 хворих виявили тільки при низьких ступенях диференціювання пухлин. Звертає на себе увагу той факт, що у жодного пацієнта з високим ступенем диференціації пухлини (G₁) не виявлено метастазів в скелеті.

Таким чином, у нелікованих хворих рівні простатичного специфічного антигену можуть бути орієнтиром для відбору хворих на остеосцинтиграфію та інші променеві методи дослідження скелета. Дослідження скелета при від-

сутності клінічної симптоматики необхідно проводити, виходячи з рівнів сироваткового простатичного специфічного антигену. Так, при концентрації ПСА нижче 20,0 нг/мл дослідження скелета можна не проводити у хворих без наявності болі в кістках. Виходячи з високої вартості остеосцинтиграфії, однофотонної емісійної комп'ютерної томографії та магнітно-резонансної томографії і невеликої частоти кісткових метастазів при ранній діагностиці раку простати, ми, як і інші дослідники, не рекомендуємо включати вищевказані методи дослідження в перелік обов'язкових досліджень у пацієнтів із вперше виявленим раком простати. При наявності болю рекомендується провести променеве обстеження для встановлення характеру змін у скелеті, наприклад, остеохондрозу чи інших дегенеративних змін. Дослідження скелета обов'язкове у всіх пацієнтів, незалежно від клінічної симптоматики, при рівнях простатичного специфічного антигену вище 50 нг/мл, а особливо – вище 100 нг/мл. Спостерігається статистично достовірною різниця в наявності метастазів у скелеті у пацієнтів із концентраціями ПСА нижче 50 нг/мл та при рівнях ПСА, що перевищують цю величину: $t = 3,01, p < 0,05$.

Таким чином, застосування променевих методів дослідження допомагає встановити правильний діагноз і вибрати оптимальну тактику лікування. У хворих, у яких не виявляють метастазів у скелет, тактику лікування визначають, виходячи з результатів інших методів променевої діагностики, а також з урахуванням супутніх

захворювань, насамперед з боку серцево-судинної системи. При наявності поодиноких метастазів чи кількох метастазів, що знаходяться в одній – двох ділянках скелету, можлива дистанційна променева терапія. При плануванні променевої терапії результати проведених досліджень застосовують при топографічній підготовці хворих для вибору оптимальних полів опромінення. При множинних метастазах необхідна системна терапія із застосуванням радіофармацевтичних препаратів, гормонотерапії та бісфосфонатів. Слід відзначити, що навіть у хворих із діагностованими поодинокими метастатичними осередками можуть бути метастази в початковій стадії розвитку, що не діагностуються наявними променевими методами. Тому і у цих пацієнтів у поєднанні з локальним опроміненням може застосовуватися системна терапія, особливо враховуючи, що рак передміхурової залози – гормонально залежна пухлина.

ВИСНОВКИ

1. Променеві методи дослідження надають онкоурологу суттєву допомогу у стадіюванні раку передміхурової залози. Рівні простатичного специфічного антигену можуть бути орієнтиром при призначенні хворим променевих методів дослідження, в тому числі і при обстеженні скелету.

2. Дослідження скелету обов'язкове у всіх пацієнтів, незалежно від клінічної симптоматики, при рівнях ПСА вище 50 нг/мл, а особливо – вище 100 нг/мл. У пацієнтів із низькодиференційованими пухлинами променеві дослідження скелета можуть виконуватися і при нижчих рівнях ПСА, особливо при наявності клінічної симптоматики.

3. Необхідні подальші дослідження, спрямовані на вивчення інших прогностичних факторів метастазування пухлини у хворих на рак передміхурової залози.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Горев Б.С., Жеро С.В., Ширінкін В.Г. Епідеміологічні аспекти раку передміхурової залози // Урологія. – 2002. – №3. – С. 83 – 85.
2. Рак передміхурової залози / Возіанов С.О., Лісовий В.М., Пасечніков С.П., Хареба Г.Г. – К.: Книга плюс, 2004. – 182 с.
3. Харченко Н.В., Котляров П.М. Рак предстательной железы – методики, семиотика, задачи и проблемы лучевой диагностики // Мед. визуализация. – 2002. – №3. – С. 4 – 10.
4. Щербіна О.В. Радіонуклідна діагностика мета-

стазів в скелет у хворих на рак передміхурової залози // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л.Шупика. – К., 2002. – Вип. 11, кн. 1. – С. 459-464.

5. Abuzallouf S., Dayes I., Lukka H. Baseline staging of newly diagnosed prostate cancer: a summary of the literature // J. Urol. – 2004. – Vol. 171, N 6. – P. 2122 – 2127.

6. Spinal cord compression in metastatic prostate cancer / Tazi H., Manunta A., Rodriguez A. et al. // Eur. Urology. – 2003. – Vol. 44. – P. 527 – 532.

УДК 616.366-002-003.7:616.334-007.272-036.1]-07-089

С.О. Мунтян,
О.І. Асєєв

ХРОНІЧНА ДУОДЕНАЛЬНА НЕПРОХІДНІСТЬ – ОСОБЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА ЖОВЧНОКАМ'ЯНУ ХВОРОБУ, КАЛЬКУЛЬОЗНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра хірургічних хвороб
(зав. – д. мед. н., проф. С.О.Мунтян)*

Ключові слова: дуоденостаз, хронічна дуоденальна непрохідність, жовчнокам'яна хвороба, постхолецистектомічний синдром, хронічний калькульозний холецистит

Key words: duodenostasis, chronic duodenal impassability, cholelithiasis, postcholecystectomy syndrome, chronic calculous cholecystitis

Резюме. С целью разработки оптимальной программы для своевременной диагностики ХДН у больных с желчекаменной болезнью было обследовано 94 пациента, которые находились на лечении в железно-дорожной больнице г. Днепропетровска по поводу ЖКБ, хронического калькулёзного холецистита. Всем больным на первом этапе проводилось ультразвуковое исследование органов билиопанкреатодуоденальной зоны, а при выявлении признаков дуоденостаза выполнялась фиброгастродуоденоскопия (ФЭГДС). Данные проведенного исследования показывают, что у лиц с ЖКБ, хроническим калькулёзным холециститом в 80,9% диагностируются сонографические признаки дуоде-

ностаза, которые подтверждаются эндоскопически в 75% случаев.

Summary. To work out optimal program for an up-to-date diagnostics of chronic duodenal impassability (CDI) in cholelithiasis patients there were examined 94 patients following course of treatment due to chronic calculous cholecystitis, cholelithiasis at railway station hospital, city of Dnepropetrovsk. All the patients underwent ultrasonic examination of bilio-pancreoduodenal system, if signs of duodenostasis were revealed, fibro-gastroduodenoscopy was performed. Data of the carried out research show, that in patients with cholelithiasis, chronic calculous cholecystitis in 80,9% of cases sonographic signs of duodenostasis were diagnosed, they are confirmed endoscopically in 75% of cases.

Складність вивчення хронічної дуоденальної непрохідності (ХДН) полягає в тому, що вона рідко буває ізольованим захворюванням і найчастіше приводить до розвитку різних патологічних процесів в органах травлення [5]. Ознаки ХДН мають місце у певного відсотка хворих на жовчнокам'яну хворобу (ЖКХ), хронічний калькульозний холецистит (ХКХ) і майже у всіх хворих на постхолецистектомічний синдром [3,4,7].

Діагностика ХДН ґрунтується на оцінці характеру органічного ушкодження дванадцятипалої кишки (ДПК) і виявленні причини захворювання, визначенні ступеня компенсації порушень моторно-евакуаторної функції ДПК в умовах хронічного дуоденостазу, а також тяжкості і характеру супутньої патології органів біліопанкреатодуоденальної зони. Тому важливим фактором є рання діагностика проявів ХДН, без застосування інвазивних методів [2,6].

Завдяки високій чутливості, доступності й швидкості дослідження широкими можливостями володіє ультрасонографія. Атравматичність процедури здобуває особливе значення при дослідженні пацієнта в усі періоди захворювання [1,5].

Прогрес у розумінні того, який вигляд має кишка в нормі та при патології, дав змогу краще зрозуміти сонографічні характеристики нормальної кишки й те, що ми можемо виявити за допомогою ультразвуку при її ураженні [1,6].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами було обстежено 94 пацієнти, що знаходилися на лікуванні в дорожній клінічній лікарні м. Дніпропетровська з приводу ЖКХ, ХКХ. Серед хворих було 66 (70,21%) жінок і 28 (29,79%) чоловіків, у віці від 35 до 70 років, середній вік склав $43,2 \pm 1,3$ року. Основними скаргами в даної групи пацієнтів були болі в правому підребер'ї, відчуття гіркоти в роті, нудота, слабкість. За допомогою сонографії визначалися типові ознаки запалення жовчного міхура, а також наявність конкрементів у ньому. Дослідження проводилось за допомогою апарату

для ультразвукового дослідження фірми Philips HDI-1500.

Ультразвукове сканування ДПК проводилося з метою вивчення можливостей сонографії в діагностиці ХДН. Дослідження виконували ранком натще, не раніш, ніж через 12 годин після прийому їжі. Після загальної оцінки гастроуденальної зони звертали увагу на наявність рідини, стан моторики, діаметр ДПК, наявність газу у верхніх відділах шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Можливість візуалізації пілородуоденальної зони трохи поліпшувалася після заповнення шлунка водою в об'ємі до 0,5 л [1].

Проаналізовані протоколи фіброезофагогастроуденоскопії (ФЕГДС) хворих на ЖКХ, ХКХ, у яких при сонографічному дослідженні були виявлені непрямі ознаки дискінетичних розладів ДПК. До групи були включені 36 хворих віком від 32 до 69 років. Дослідження проводилось за допомогою фіброгастроентероендоскопу Olympus Gif-XQ40E.

Отримані дані були оброблені з використанням методів варіаційної статистики, реалізованих за допомогою стандартних пакетів програм статистичного аналізу EXEL-2000, SPSS 14.0 [3].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Залежно від вмісту, кишка може перебувати в трьох різних станах: бути порожньою, містити рідину чи повітря. Сонографічні характеристики кишки визначаються співвідношенням усіх цих різних складових. Коли кишка містить рідину, то вона має типовий вигляд порожнистого органа або трубки. Таким чином, її вигляд під час ультразвукового дослідження (УЗД) залежатиме від того, який саме сегмент кишки (поздовжній чи поперечний) було візуалізовано і яку саме структуру (тубулярну чи округлу) вдасться виявити [1].

Газ, що розтягує кишку, дає брудну дистальну акустичну тінь, досить часто з множинними ревербераціями й іноді з появою "хвоста комети" (відбиті ехосигнали звужуються тим більше, чим глибше в живіт вони простягаються) [8].

Коли кишка є порожньою, ми отримуємо так званий "типовий вигляд слизової оболонки". У такому випадку просвіт кишки представлений лише слизовою і маленькими бульбашками повітря, захопленими на поверхні слизової [6].

Основною сонографічною ознакою зображення ДПК є симптом «кокарди», що візуалізується як кругле або овальне кільцеподібне утворення з зовнішньою ехонегативною оболонкою і внутрішнім ехопозитивним центром [1]. Виділяють фізіологічну і патологічну «кокарду», або «мішень» [1, 5, 6]. У нормі ДПК має рівну стінку, що має однакову товщину по всій окружності (3-5 мм). Діаметр її просвіту становить 3-5 см у залежності від тонусу. Ехопозитивний центр до 3 см, перистальтика присутня і простежується. При пальпації прогинається і зміщується, безболісна. Патологічна «кокарда», або «мішень», частіше має неправильну форму, товщина стінки кишки при цьому становить від 6 до 10 мм, при пальпації не прогинається, не зміщується, болюча, діаметр понад 6 см, погано простежуються перистальтичні хвилі, у просвіті може визначитися рідина [1].

Ознаки ХДН були виявлені в середньому у 80,5±2,1 хворих, що склало від 83,4% до 87,87%.

Патологічна «кокарда», що являє собою комплекс декількох сонографічних ознак, була виявлена у 76 пацієнтів, що склало 80,9% від загальної кількості обстежуваних.

У цілому ряді випадків нами були виявлені тільки окремі УЗД ознаки ураження кишки. Так, у 86 (91,5%) хворих були виявлені різні зміни форми ДПК при незначному стовщенні стінки кишки. Потовщення стінки понад 6 мм було присутнє у 81 (86,17%) пацієнта.

Таблиця 1

Ознаки, характерні для хронічної дуоденальної непрохідності, у хворих із хронічним калькульозним холециститом, виявлені при УЗД

УЗД - ознаки	Кількість хворих (n=94)	%
Наявність патологічної «кокарди» або мішені	76	80,9
Неправильна форма	86	91,5
Стовщення стінки понад 6 мм	81	86,17
Запалення парадуоденальної клітковини	79	84,04

У випадку виявлених у 79 (84,04%) хворих запальних змін у клітковині, що оточує ДПК, спостерігалися наступні ознаки: при пальпації кишка не зміщується, перистальтика в ній ослаблена.

Отримані результати свідчать про те, що сонографічне дослідження є достатньо інформативним, але воно дозволяє виявити лише вторинні ознаки наявності дуоденального стазу (табл.1).

При підозрі на наявність дуоденостазу після УЗД доцільним є проведення ФЕГДС. За допомогою цієї процедури стає можливим встановлення стадії ХДН і визначення із тактикою лікування [5, 8].

При ендоскопічному огляді оцінювали стан слизової шлунка і ДПК, наявність змін цибулини ДПК, наявність запальних змін ШКТ, присутність рефлюксу. Отримані результати наведені у табл.2. Ендоскопічно ознаки ХДН підтвердились у 27±3,23 хворих, що склало 75%±8,97% випадків.

Запальні зміни в ШКТ розподіляються наступним чином: найбільш часто вражається слизова шлунка (94,44%), потім страждає цибулина ДПК (72,22%) і сама кишка (41,67%), в останню чергу розвивається гастроєзофагальний рефлюкс, який проявляється езофагітом (13,89%). Було встановлено, що в більшості випадків (91,67%) ХДН супроводжується дуоденогастральним рефлюксом, з подальшим розвитком рефлюкс-гастриту.

Таблиця 2

Ознаки дуоденостазу у хворих на жовчнокам'яну хворобу, хронічний калькульозний холецистит, виявлені за допомогою ФЕГДС (n=36).

Ознаки дуоденостазу	Виявлено у хворих	%
Дуоденіт	15	41,67
Бульбіт	26	72,22
Рефлюкс-гастрит	34	94,44
Дуоденогастральний рефлюкс	33	91,67
Рефлюкс-езофагіт	5	13,89

У переважної кількості хворих спостерігалась ХДН у стадії компенсації, ознаками якої були помірні диспептичні явища, ниючий біль у верхній половині живота, втрата апетиту, загальна слабкість. Сонографічно виявлялись ознаки запальних змін у ДПК. За даними ФЕГДС,

відмічався дуоденогастральний рефлюкс, який супроводжувався дифузним гастритом. Така клінічна картина була притаманна 25 хворим, що склало 69,45% у загальній групі (рис).

У 27,78% випадків (10 хворих) ми діагностували ХДН у стадії субкомпенсації. Це відображалось більш вираженими диспептичними явищами, інтенсивними болями, втратою апетиту, загальною слабкістю, печією. Сонографічно спостерігався симптом «патологічної кокарди», який в деяких випадках супроводжувався ознаками запалення навколишньої клітковини. Ендоскопічно виявлявся гастродуоденальний рефлюкс із ознаками гастростазу, атро-

фічний гастрит, у декількох хворих були ознаки гастроєзофагального рефлюкса.

Стадія декомпенсації проявляється болями переймоподібного, «пульсуючого» характеру, постійною втратою апетиту, блювотою застійним вмістом, зменшенням маси тіла. Ми спостерігали 1(2,78%) хворого із такими проявами. Це була людина астеничного типу. При ультразвуковому дослідженні: перистальтика у кишці майже відсутня, стінка кишки до 10 мм, присутні симптом «патологічної кокарди» і запальні зміни клітковини ДПК. Ендоскопічно виявлено рефлюкс-езофагіт, рефлюкс-гастрит із явищами гастростазу, бульбіт, дуоденіт.



Розподіл хворих у залежності від стадії компенсації ХДН

ПІДСУМОК

Дані проведеного нами дослідження показують, що в осіб, хворих на ЖКХ, калькульозний холецистит, у більшості випадків визначаються сонографічні і ендоскопічні ознаки ХДН. На момент обстеження в багатьох хворих були скарги, асоційовані з диспептичними явищами, больовим синдромом, що можуть бути пов'язані з дискінезією ДПК. Однак клінічно неможливо виділити, є ХДН ускладненням холециститу чи первинною патологією.

Механізм розвитку біліарної патології у хворих із дуоденостазом може мати наступний вигляд. Функціональні порушення моторики ДПК майже завжди супроводжуються дуоденальною гіпертензією. Дуоденальна гіпертензія поступово спричинює недостатність бар'єрної функції клапанних апаратів дванадцятипалої кишки - пілоричного й фатерова сосочка. Це приводить до ретроградного закидання дуоденального вмісту та інфікування жовчі з наступним розвитком хронічного запалення жовчо-

вивідних шляхів і застоєм жовчі в жовчному міхурі. В такому випадку дуоденостаз є одним із провідних факторів у розвитку патології жовчовивідних шляхів.

Тільки детально зібраний анамнез і проведення комплексу діагностичних досліджень дають підставу стверджувати, що в значній частині хворих дуоденостаз є первинним.

Ми пропонуємо в усіх хворих на ХКХ проводити ретельну діагностику ХДН, застосовуючи на першому етапі ультразвукове дослідження, а при виявленні сонографічних ознак дуоденостазу підтверджувати ці дані ендоскопічно.

Виходячи з вищезазначеного, постає питання про методи лікування хворих із такою патологією. Існують роботи, які описують, що хворі з дуоденостазом у поєднанні з хронічним холециститом чи виразковою хворобою підлягають оперативному лікуванню, обсяг якого залежить від характеру дуоденостазу і наявності поєднаної патології.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Дергачев А.И. Ультразвуковая диагностика заболеваний внутренних органов: Справочное пособие. – М.:РУДН, 1995. – 334с.
2. Джумабаев Х.Д. Эндоскопическая диагностика хронической дуоденальной непроходимости в сочетании с язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки // Эндоскоп. хирургия. – 1997. – №3. – С.51-54.
3. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н., Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXEL. – К.:МОРИОН, 2000. – 320 с.
4. Мішалов В.Г., Маркулан Л.Ю. Хірургічне лікування хронічного калькульозного холециститу, поєднаного з хронічним порушенням дуоденальної прохідності // Шпитальна хірургія. – 2001. – №2. – С.77-80.
5. Нестеренко Ю.А., Ступин В.А., Федоров А.В. Хроническая дуоденальная непроходимость. – М.: Медицина, 1990. – 240 с.
6. Bowel habit after cholecystectomy: physiological changes and clinical implications / Fort J.M., Azpiroz F., Casellas F. et al. // Gastroenterology. - 1996. – Vol.111. – P. 617-622.
7. Effect of cholecystectomy on bowel function: a prospective, controlled study / S.D. Hearing, L.A. Thomas, K.W. Heaton, L. Hunt // Gut. – 1999. – Vol.45. – P.889-894.
8. Incidence of persistent symptoms after laparoscopic cholecystectomy: a prospective study / Luman W., Adams W.H., Nixon S.N. et al. // Gut. – 1996.- Vol.39. – P.863-866.



УДК.616.66:616.62-007.46]-089-053.4

І.О. Македонський

ВИКОРИСТАННЯ ХОРІОНІЧНОГО ГОНАДОТРОПІНУ ЛЮДИНИ У РЕКОНСТРУКТИВНІЙ ХІРУРГІЇ СТАТЕВОГО ОРГАНУ ПРИ ЕКСТРОФІЇ СЕЧОВОГО МІХУРА ТА ТОТАЛЬНІЙ ЕПІСПАДІЇ У ДІТЕЙ

*Дитяча клінічна лікарня №3 ім. проф. М.Ф.Руднева
(гол. лікар – к. мед. н. І.О. Македонський)
м. Дніпропетровськ*

Ключові слова: ХГЛ,
реконструкція статевого члена,
екстрофія сечового міхура,
тотальна епіспадія, епідермальний
фактор росту
Key words: HHG, penile
reconstruction, bladder extrophy,
total epispadias, epidermal growth
factor

Резюме. Проведено обстеження 45 мальчиків (середній вік 8 міс., діапазон 3-28 міс.) з тотальною епіспадією і екстрофією мочевого пухирця в поєднанні з крипторхізмом. 30 пацієнтам проведено в преопераційному періоді курс в/м введення ХГЧ в дозі 250-500 МЕ на протязі 3 тижнів 2 рази в тиждень. Інтраопераційно проведена біопсія шкіри статевого члена для дослідження вмісту і розповсюдження епідермального фактора росту (EGF) і його рецептора (Her2 neu). Проведення курсу гормональної стимуляції викликало збільшення розмірів статевого органу в середньому на 1,8 см і його окружності в середньому на 1,2 см ($p < 0, 01$), що привело до значущого покращення локального кровопостачання. По порівнянню з контрольною групою у пацієнтів з тотальною епіспадією і екстрофією мочевого пухирця спостерігалося значуще зниження кількості EGF і Her2 neu позитивно окрашеного матеріалу – контроль -81% ($79 \pm 2,3$) проти 31% ($28 \pm 3,6$), $p < 0,001$. Назначення НСГ привело до збільшення середнього вмісту EGF і Her2 neu позитивного матеріалу на 10% ($8 \pm 2,1$), $p < 0,05$. Проведена терапія не давала суттєвих ускладнень і побічних реакцій.

Summary. There were examined 45 male patients (median age – 8 months, range – 3-28) with total epispadias and classic bladder extrophy, combined with cryptorchidism. 30 patients in preoperative period were given course of intra-

muscular injections of HHG in the dose of 250-500 MU during 3 weeks 2 times a week. Intraoperatively skin biopsy of penis to investigate content and prevalence of epidermal growth factor (EGF) and its receptor (Her2 neu) was performed. Course of hormonal stimulation caused enlargement of penis by 1,8 cm on the average and its circumference – by 1,2 cm ($p < 0,01$) on the average; this led to a significant improvement of a local blood supply. As compared with a control group, in patients with a total epispadia and bladder extrophy there was observed a considerable decrease of EGF amount and Her2 neu positively dyed material (control – 81% ($79 \pm 2,3$) against 31% ($28 \pm 3,6$), ($p < 0,001$). Administration of HHG led to increase of medium EGF content and Her2 neu positive material by 10% ($8 \pm 2,1$), $p < 0,05$. The therapy proposed gave neither significant complications no side reactions.

Хірургічна корекція екстрофії сечового міхура (ЕСМ) включає формування сечового міхура, поєднання кісток тазового кільця, реконструкцію шийки сечового міхура для досягнення тримальної функції, корекцію епіспадії для нормального спрямування потоку сечі. У хлопців ця корекція включає формування статевого органу нормальних розмірів. Причини зменшення розмірів чоловічого статевого органу при ЕСМ залишаються незрозумілими, а методи корекції – невизначеними [1, 8, 10, 13]. Хірургічна корекція уроджених вад розвитку геніталій раніше виконувалася у випадках їх нормального розміру, що давало змогу провести хірургічне втручання [2, 10, 13]. Для цього раніше використовували тимчасову стимуляцію росту статевого органу за допомогою крему з тестостероном та дігідротестостероном [8].

Важливість епідермального фактору росту (EGF) у процесах диференціювання Вольфових проток та його взаємодія з тестостероном були визначені в роботах Gupta et al. [6]. Виявлено, що EGF відіграє ключову роль у процесах регенерації та загоювання ран епітеліальної поверхні, включаючи респіраторний, гастроінтестинальний та генітоуринарний тракт [3, 4, 6, 7, 11]. Важливість EGF у формуванні репродуктивного тракту людини та роль, яку відіграє EGF у регенерації епітелію, спрямували нас на дослідження розподілення EGF у шкірі статевого органу у пацієнтів з екстрофією сечового міхура та тотальною епіспадією.

Метою нашого дослідження є вивчення ефекту внутрішньом'язового призначення хоріонічного гонадотропіну людини (HCG) на процеси росту статевого органу перед хірургічним втручанням, його вплив на розповсюдження EGF у шкірі та процеси опускання яєчка.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Усі дослідження були узгоджені з Комісією з біомедичної етики лікарні. Проведено обстеження 45 хлопців (середній вік 8 міс, коливання від 3 до 28) з тотальною епіспадією (3) та

екстрофією сечового міхура (42). У 30 пацієнтів перед проведенням реконструктивної операції під місцевою анестезією було взято біопсію шкіри у зоні статевого органу. 30 пацієнтам призначали хоріонічний гонадотропін згідно з рекомендаціями ВООЗ у дозі 250-500 IU внутрішньом'язово два рази на тиждень протягом 3 тижнів (загальна доза 1500-3000 IU) до реконструктивної хірургії (дослідна група), 10 пацієнтів не отримували гормонального лікування до оперативного втручання (контрольна група №1). У 18 пацієнтів із фімозом проведено дослідження шкіри крайньої плоти (контрольна група №2). Проводили вивчення концентрації тестостерону, естрадіолу, ЛГ та ФСГ у плазмі крові радіоімунологічним методом.

Проводили вимірювання довжини та діаметру статевого органу до початку лікування, у день операції та через 6 міс. після операції. Оцінювали побічні дії, такі як ріст волосся, вугрі, зростання обсягу мускулатури або зміни у поведінці дитини. Рентгенологічне обстеження кисті проводили до початку лікування та через 12 міс. після закінчення лікування для порівняння ступеня зрілості карпальних кісток. Кістковий вік оцінював один дослідник у відповідності до шкали Gleulich та Pyle (1959). Зміни у кістковому віці оцінювали як співвідношення кістковий вік / хронологічний вік. Операційний матеріал було вилучено у Дніпропетровській дитячій клінічній лікарні №3 під час первинної реконструкції сечового міхура при екстрофії та при наступних реконструктивних втручаннях. Біопсія шкіри проводилася для вивчення розповсюдження та локалізації епідермального фактору росту людини (EGF) та рецепторів до епідермального фактору росту людини (Her2 neu). EGF and Her2neu – позитивний матеріал виявлявся за допомогою моноклональних антитіл (Santa Cruz) у розведенні 1:400. Препарати шкіри фіксували у розчині Боуена та формаліні (рН=7, 2) протягом 24 годин при кімнатній температурі, зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації, блоки зали-

вали у парапласт. Виготовляли зрізи товщиною 5-7 мікрометрів. Препарати забарвлювали гематоксилін-еозином. Цитометрію проводили за допомогою системи Cellular imaging systems, San Jose, Ca, USA. Кількісний підрахунок проводили методом Count\Size. Оцінювали 50 зображень препаратів, забарвлених за допомогою імуногістохімії, для визначення EGF та Her2 neu при збільшенні зображення об'єктиву мікроскопа x100 (зона зображення дорівнювала 12890 мкм²). Для оцінки зображення та різниці у забарвленні використовували програму ImagePro. Визначали середні параметри по кожному препарату, результати оцінювали по кожному випадку окремо. Статистична обробка про-

дилася за допомогою Shapiro-Wilks тесту для визначення нормального розповсюдження даних. Для оцінки різниці між групами використовували Mann-Whitney U- тест.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У більшості випадків ЕСМ спостерігається неопускання яєчок [5]. У нашому дослідженні крипторхізм спостерігався у 40 із 45 пацієнтів (88, 9%). У 30 пацієнтів з ЕСМ у поєднанні з крипторхізмом курс гормональної стимуляції призводив до опущення яєчка у 21 (70%) пацієнта. Зростання розмірів статевого органу після лікування HCG було в середньому на 1,8 см та окружності – на 1,2 см ($p < 0,01$) (рис. 1 та 2).

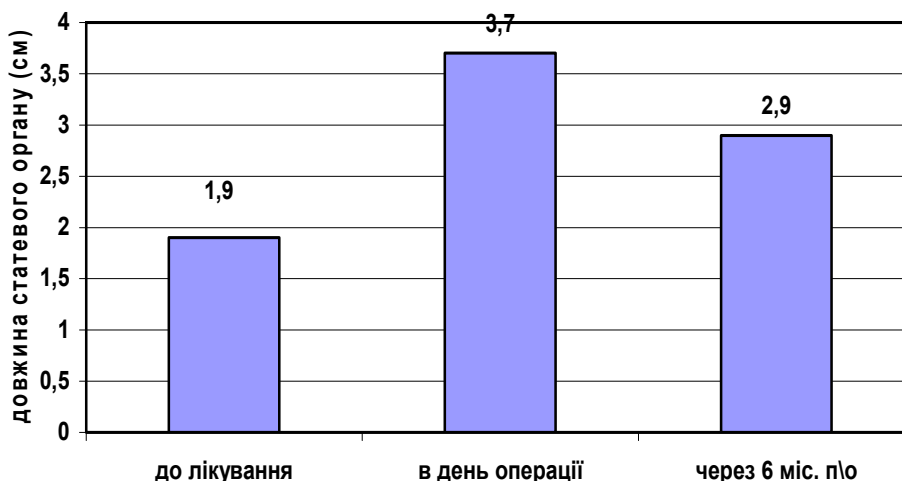


Рис. 1. Середня довжина статевого органу до та після HCG терапії (1- до лікування: у середньому $1,9 \pm 0,5$ см, 2- у день операції : у середньому $3,7 \pm 0,7$ см, 3- через 6 міс. після операції : у середньому $2,9 \pm 0,9$)

Поліпшення місцевого кровообігу відмічено у всіх пацієнтів. Тимчасова стимуляція геніталій була особливо корисною та ефективною в 11 пацієнтів, оперованих з приводу фістул на фоні дефіциту шкіри після попередніх хірургічних корекцій епіспадії та у 5 пацієнтів після повторних втручань із приводу ЕСМ. У 3 із 11 пацієнтів для закриття фістули використовували слизову оболонку ротової порожнини. Підвищення обсягу шкіри було пропорційне зростанню розмірів статевого органу. У всіх пацієнтів значно поліпшувалася васкуляризація та еластичність шкіри статевого органу, що було важливо у випадках повторних втручань.

При гістохімічному дослідженні середня

щільність забарвлення тканин на EGF та Her2 neu у контрольних препаратах становила 81% (у середньому $79 \pm 2,3$) У порівнянні з контролем, препарати шкіри у пацієнтів з ЕСМ мали значне зниження середньої кількості EGF та Her2 neu - позитивного матеріалу – 31% (у середньому $28 \pm 3,6$) ($p < 0,001$.) Дослідження зразків шкіри, отриманих під час реконструкції статевого органу, через 3 тижні лікування HCG показали підвищення середньої кількості EGF та Her2 neu- позитивного матеріалу на 10% (у середньому $8 \pm 2,1$) ($p < 0,05$).

Ми досліджували наявність потенційно можливих побічних дій внаслідок лікування HCG через 3 та 6 міс після операції. Середній вік

зрілості кісток безпосередньо перед початком лікування дорівнював 24 міс. (коливання від 6 до 82). Середній хронологічний вік до початку лікування також дорівнював 24 міс. Через 1 рік після операції середній хронологічний вік був 36

міс. (коливання 16-102 міс.). Середнє значення КВ/ХВ було 1,2.

Визначався рівень тестостерону, естрадіолу, ФСГ, ЛГ на початку, під час та після операції.

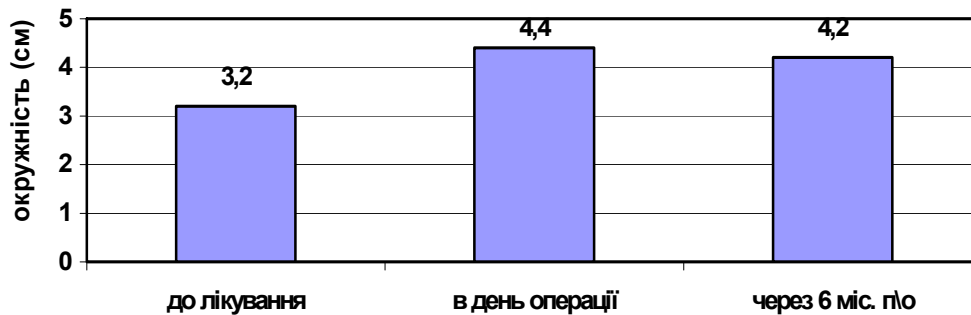


Рис. 2. Середня окружність статевих органів до та після лікування НСГ (1- до лікування : у середньому 3,2±0,6 см, 2- у день операції: у середньому 4,4±0,5 см, 3- через 6 міс. після операції : у середньому 4,2±0,6 см)

Гормональний профіль наших пацієнтів був схожий на дані, отримані у пацієнтів з ізольованим крипторхізмом. Спостерігалася істотна позитивна кореляція ($p < 0,05$) між рівнем тестостерону після стимуляції та піковими значеннями ЛГ. Через 3 міс. відмінності не були достовірні. Ніякі істотні побічні ефекти або ускладнення не спостерігалися у жодного з наших пацієнтів. На сьогодні відсутні дані стосовно оптимальної дози тестостерону, необхідної для тимчасової стимуляції. Можливість патологічної абсорбції та потенційні побічні дії використання тестостерону викликали необхідність використання повільно діючих форм НСГ для тимчасової стимуляції статевих органів перед оперативним втручанням. Цей вид стимуляції застосовують у маленьких пацієнтів, що дає змогу оперувати на збільшених та краще васкуляризованих органах. Це особливо важливо у

пацієнтів після багаторазових попередніх втручань при ЕСМ. У цих випадках наявність рубців може істотно впливати на процеси абсорбції ліків та на результати лікування. Звичайне використання НСГ спрямоване на стимуляцію продукції ендogenous тестостерону шляхом стимуляції клітин Лейдіга у сім'яних залозах. Наявність андрогенів та функціонування рецепторів андрогенів є необхідним для нормального формування та розвитку статевих органів чоловіків.[1]. Тестостерон впливає на процеси росту статевих органів, імовірно, шляхом екстрацелюлярного впливу на ріст строми [2]. Є цілком логічним дати змогу яєчкам дитини виробити оптимальну кількість тестостерону шляхом НСГ стимуляції. Запропонований спосіб лікування забезпечує фізіологічний повільний ріст статевих органів без болю за рахунок розтягування післяопераційних рубців.

Середні рівні гормонів до та після НСГ лікування пацієнтів з ЕСМ (M±m)

Рівень гормону	Тестостерон (ng/dl)	Естрадіол (pg/ml)	ЛГ (ng/ml)	ФСГ (ng/ml)
Базальний рівень	5,8±4,7	5,5±2,0	7,0±0,2	0,4±0,3
Після НСГ стимуляції (у день операції)	652±285	12,2±6,7	9,4±0,8	0,2±0,1
3 міс. після операції	7,9±2,9	6,1±4,2	7,8±0,4	0,3±0,1

Теоретичні та практичні переваги HCG стимуляції включають індукцію росту статевому органу, підвищення кількості EGF рецепторів, опускання яєчка, поліпшення тканинної васкуляризації. Перспективним для подальшого дослідження є вивчення віддалених результатів лікування цієї категорії хворих.

ВИСНОВКИ

1. Середній рівень EGF та Her2 neu знижений у шкірі статевому органу пацієнтів з ЕСМ та епіспадією.

2. Використання до операції курсу HCG приводить до опущення яєчка, збільшення кількості EGF і Her2 neu, що сприяє успішній реконструкції у цих пацієнтів, особливо у випадках з недостатнім обсягом шкіри на статевому органі, та у пацієнтів із повторними втручаннями.

3. Тимчасова стимуляція росту статевому органу шляхом призначення HCG дозволяє провести ранню корекцію вади, поліпшити тканинний кровообіг, не викликає побічних ефектів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Baskin L. Hypospadias. Anatomy, Embryology, and Reconstructive Techniques // Brazil. J. Urology.- 2000.-Vol.26.-P.621-629.
2. Baskin L., Sutherland R.S., DiSandro M.J. The Effect of Testosterone on Androgen Receptors and Human Penile Growth // J.Urol.-1997.-Vol.158.-P.1113-1118.
3. El-Galley R.E.S, Smith E., Cohen C. Epidermal growth factor (EGF) and EGF receptor in hypospadias // Brit. J. Urology.- 1997.-Vol.79,N3.-P.116-119.
4. Fletterick R.J. Molecular modelling of the androgen receptor axis: rational basis for androgen receptor intervention in androgen-independent prostate cancer // BJU International.- 2005.-Vol. 96,N1.-P.2-10.
5. Gearhart J., Jeffs R.D. The Use of Parenteral Testosterone Therapy in Genital Reconstructive Surgery // J.Urol.-1987.-Vol. 138.-P.1077-1078.
6. Gupta C, Jaumotte J. Epidermal growth factor binding in the developing male reproductive duct and its regulation by testosterone // Endocrinology.- 1993.-Vol.133.-P.1778-1782.
7. Liu A., Davis R.J., Flores C. Epidermal growth factor: receptor binding and effects on the sex accessory organs of sexually mature male mice // J. Urol.- 1992.-Vol.148.-P.427-431.
8. Matlai P., Beral V. Trends in congenital malformations of external genitalia // Lancet.- 1995.-Vol.1.-P. 108-112.
9. Miyamoto H., Rahman M.M., Chang C. Molecular basis for the antiandrogen withdrawal syndrome // J. Cell. Biochem.- 2004.-Vol. 19.-P. 3-12.
10. Silver R.I., Yang A., Ben-Chaim J. Penile Length In Adalthood After Exstrophy Reconstruction // The Exstrophy-Epispadias Complex / Ed. by J.Gearhart and R. Mathews. Kluwer Academic: Plenum Publishers. – New York, 1999.- P. 67-98.
11. Sundaresan S., Penuel E., Sliwkowski M. The Biology of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 // Current Oncology Reports.- 1999.-Vol. 1.-P. 16-22.
12. Vignozzi L., Vanelli G.B., Morelli A. Identification, Characterization and Biological Activity of Oxytocin Receptor in the developing Human Penis // Mol. Hum Reprod.- 2005.-Vol. 14.-P.378-389.
13. Woodhouse C., Kellett M.J. Anatomy of the Penis and Its Deformities in Exstrophy and Epispadias // J. Urol.- 1984.-Vol.132.-P.1122-1132.



УДК 616.853:616.89-008.444-036

**Л.М. Юр'єва,
С.Г. Носов**

ПРОЯВИ СПЕЦИФІЧНИХ ЗМІН ОСОБИСТОСТІ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра психіатрії факультету післядипломної освіти
(зав. – д.мед.н., проф. Л.М.Юр'єва)*

Ключові слова: епілепсія, специфічні зміни особистості, епілептичні психози, клінічна і електроенцефалографічна діагностика
Key words: epilepsy, specific changes of personality, epileptic psychoses, clinical and electroencephalographic diagnostics

Резюме. В статті представлена клінічна і електрофізіологічна характеристика різної ступені вираженості специфічних змін особистості, які виникають у хворих на епілепсію. Показано також особливості взаємозв'язку специфічних змін особистості і епілептичних психозів з різними типами течення і клінічними проявленнями. Відзначено порушення психічної діяльності в емоційній, поведінковій і когнітивній сферах при розвитку специфічних змін особистості, динаміка їх розвитку, а також клініко-нейрофізіологічні особливості епілептичних

психозов в зависимости от степени выраженности специфических изменений личности. Определены особенности влияния симптоматики специфических изменений личности на формирование клинических проявлений психотических расстройств при эпилепсии. Выявлены электрофизиологические закономерности развития специфических изменений личности, а также особенности электроэнцефалограммы при различной их степени выраженности, при развитии на фоне специфических изменений личности эпилептических психозов.

Summary. In the article clinical and electrophysiological characteristics of specific changes of personality of different stage of expressiveness, appearing in patients with epilepsy are presented. Peculiarities of interrelations of specific changes of personality and epileptic psychoses with different types of course and clinical manifestations are also shown. The disorders of psychic activity in emotional, behavioral and cognitive spheres in the development of specific changes of personality, dynamics of their development and clinical-neurophysiological peculiarities of epileptic psychoses depending on the stage of expressiveness of specific changes of personality are noted. The peculiarities of impact of symptomatic specific changes of personality on formation of clinical manifestations of psychotic disorders in epilepsy are defined. Electrophysiologic regularities of development of specific changes of personality and peculiarities of encephalogram in different stage of expressiveness in development of epileptic psychoses on the background of specific changes of personality are revealed.

Специфічні зміни особистості при епілепсії є одним із проявів епілепсії, відносяться до негативних психічних розладів і виникають внаслідок поступового розвитку дифузної епілептичної енцефалопатії. Клінічні прояви специфічних змін особистості відмічені в чималій кількості наукових літературних джерел [1, 2, 3, 4, 5, 7, 8], однак систематизоване описання специфічних змін особистості з точки зору розладів у різних сферах психічної діяльності в літературі висвітлено недостатньо. Крім того, нечітко окреслені клінічні особливості специфічних змін особистості різного ступеня вираженості, закономірності їх формування, виникнення пов'язаних із ними психотичних розладів, а також клініко-електрофізіологічні характеристики, які характеризують різний ступінь вираженості специфічних змін особистості.

Мета нашого дослідження – визначення клініко-нейрофізіологічних закономірностей розвитку специфічних змін особистості при епілепсії, клінічних особливостей при різному ступені вираженості цих розладів, зв'язку специфічних змін особистості з розвитком епілептичних психозів, що має як теоретичне, так і практичне значення.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Нами обстежено 250 хворих у віці від 19 до 50 років, що страждали на криптогенну та симптоматичну генералізовану епілепсію та епілепсію з певною локалізацією епілептичного вогнища у головному мозку, які розвинулись у зв'язку з органічним ураженням головного мозку внаслідок

перенесених протягом життя черепно-мозкових травм, нейроінфекцій як провідним етіопатогенетичним фактором розвитку захворювання. Діагностика епілепсії здійснювалась на підставі основних діагностичних критеріїв цього захворювання [4, 5].

У всіх хворих крім різних типів епілептичних нападів спостерігались негативні прояви дифузної епілептичної енцефалопатії, що виражалось у наявності специфічних для епілепсії змін особистості різного ступеня вираженості - легкого (20 осіб), помірно вираженого (78 осіб) або вираженого (152 осіб) Проводилось клініко-психопатологічне, психометричне та комп'ютерне електроенцефалографічне обстеження хворих. Психометричне обстеження здійснювалось за допомогою шкал Brief Cognitive Rating Scale (BCRS) [10], Personality Inventory (PI) [9]. Комп'ютерне електроенцефалографічне обстеження відбувалось за допомогою системи реєстрації та аналізу ЕЕГ ДХ-2000, ДХ-NT32. Отримані дані були опрацьовані за допомогою методів параметричної статистики (обчислення параметричного критерію Фішера та параметричної кореляції за критерієм Пірсона) [6]. Виявлялись ознаки, притаманні для специфічних змін особистості різного ступеня вираженості, вивчались основні закономірності розвитку специфічних змін особистості та їх поєднання з епілептичними психозами різного типу перебігу.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх хворих на епілепсію зі специфічними змінами особистості спостерігались розлади в

емоційній, поведінковій та когнітивній сферах психічної діяльності. Загальна характеристика цих розладів була такою.

Емоційні розлади проявлялись дратівливістю, схильністю до емоційних спалахів та коливань настрою з розвитком дисфоричних реакцій, що виникали з різною частотою, та дисфоричного фону, люття, гнівливостю.

Поведінкові розлади були представлені конфліктністю хворих, схильністю до скоєння агресивних вчинків, до помсти, брутальністю, егоїзмом та егоцентризмом, погодливостю, підкресленою охайністю, педантизмом, нав'язливістю, демонстративністю, патологічною релігійністю, а також брадикінезією.

Спотерігались також і когнітивні порушення: уповільнення темпу мислення (брадифренія), обставинність, в'язкість, слабка рухомість розумової діяльності, конкретність мислення, зниження рівня процесів узагальнення, відвертання, опосередкування образів, міжнападове збіднення мови аж до розвитку олігофазії, зниження обсягу

уваги та утруднення її переводження, розлади пам'яті, які проявлялись у погіршенні вільної репродукції, ретенції та фіксації інформації, звуження кола інтересів.

У хворих відмічались злопам'ятність, інфантилізм, які, на нашу думку, мають відношення водночас до емоційних, поведінкових та когнітивних розладів.

Нами були відмічені такі особливості проявів специфічних змін особистості в залежності від ступеня їх вираженості, закономірності їх розвитку та поєднання з епілептичними психозами різних типів перебігу.

Специфічні зміни особистості легкого ступеня вираженості характеризувались, насамперед, загостренням преморбідних рис особистості хворих на епілепсію і появою небагаточисленних когнітивних розладів, походження яких пов'язане з початковим розвитком епілептичної енцефалопатії. Клінічний симптомокомплекс специфічних змін особистості легкого ступеня вираженості надано в таблиці 1.

Таблиця 1

Клінічна характеристика легкого ступеня вираженості специфічних змін особистості при епілепсії

Емоційні розлади	Поведінкові розлади	Когнітивні розлади
<ol style="list-style-type: none"> 1. Рідко виникаючі, але тривалі дисфоричні реакції 2. Нерізко виражений дисфоричний фон 3. Переважання ситуаційної дратівливості, схильності до емоційних спалахів 4. Нечасті дисоціативні реакції 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Ситуаційна конфліктність 2. Підкреслена охайність, педантизм 3. Егоцентризм 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Нерізко виражене уповільнення темпу мислення 2. Звуження обсягу уваги 3. Маловиражене зниження рівня процесів узагальнення 4. Конкретність мислення 5. Нерізке зниження критики до власних емоційних реакцій та поведінки

У хворих із легким ступенем вираженості специфічних змін особистості частіше спостерігалось поєднання негативних розладів із продуктивними непсихотичними психічними порушеннями афективного та неврозоподібного характеру, тоді як психотичних розладів із певними типами перебігу та клінічними проявами нами відмічено не було.

На електроенцефалограмі у хворих із легким ступенем специфічних змін особистості були зареєстровані ознаки вогнищевої епілептичної активності, які спостерігались на фоні помірно виражених нестійких дифузних загально мозкових порушень біоелектричної активності головного мозку, що виявлялись переважно під час функціональних навантажень, насамперед, під час гіпервентиляції. Переважали дифузні за-

гально мозкові зміни у вигляді іритації структур мозкової підкірки.

Специфічні зміни особистості помірного ступеня вираженості характеризувались поєднанням клінічних проявів загострених преморбідних рис особистості хворих із виразними проявами епілептичної енцефалопатії і формуванням характерних варіантів епілептичних особистісних змін, тип яких визначався особливостями дохворобливих особистісних рис. Таким чином, виникав істероепілептичний, дистимоепілептичний, нестійко-епілептичний, експлозивний, шизоепілептичний або змішаний клінічний варіант специфічних змін особистості. Клінічний симптомокомплекс специфічних змін особистості легкого ступеня вираженості надано в таблиці 2.

Клінічна характеристика помірного ступеня вираженості специфічних змін особистості при епілепсії

Емоційні розлади	Поведінкові розлади	Когнітивні розлади
1. Дисфоричні реакції часті і нетривалі 2. Довготривалий дисфоричний фон 3. Дратівливість, схильність до емоційних спалахів за малозначимими або незначимими приводами 4. Лють, гнів 5. Виражені дисоціативні реакції	1. Часта конфліктність, нерідко без явних причин 2. Агресивність 3. Егоїзм 4. Егоцентризм 5. Нав'язливість 6. Педантизм 7. Неадекватні претензії до оточуючих 8. Релігійність 9. Брадикінезія 10. Злопам'ятність 11. Слащавість, погодливість 12. Брутальність	1. Брадифренія 2. Конкретність мислення 3. Зниження рівню процесів узагальнення, відволікання 4. Поіріне збіднення мови 5. Обставинність мислення 6. Зниження обсягу уваги 7. Утруднення переключення уваги 8. Розлади пам'яті (зниження рівню вільної репродукції та ретенції інформації) 9. Звуження кола інтересів 10. Значне зниження критики до висловлювань та поведінки

Поряд із неспсихотичними психічними порушеннями, у хворих із помірною вираженістю специфічних змін особистості виникали психотичні розлади. У хворих з експлозивним або дистимно-епілептичним варіантами специфічних змін особистості часто виникали психози у зв'язку з сутінковим потьмаренням свідомості (67 осіб); при наявності істеро-епілептичного, експлозивного або шизоепілептичного варіантів специфічних змін особистості також транзиторні, нападopodobні психози у зв'язку з непотьмареною свідомістю (42 осіб), серед яких переважали афективно-маячні розлади. Хронічні епілептичні психози виникли у 4 осіб на фоні помірно виражених специфічних змін особистості експлозивного або шизоепілептичного клінічного варіанту.

На електроенцефалограмі у хворих із помірно вираженими специфічними змінами особистості нами відмічені прояви вогнищевої і безвогнищевої епілептичної системи, які спостерігались на фоні помірно виражених, але стійких дифузних загально мозкових змін біоелектричної активності головного мозку, що відображали дисфункцію не тільки структур підкірки мозку, а й мозкової кори з чітким розповсюдженням на передні відділи мозку. Крім того, у 23 хворих на епілептичні психози з непотьмаренням свідомості спостерігався феномен „нормалізації ЕЕГ” (за Н.Landolt, 1958) [4], який проявляється у мінімальній вираженості епілептичної активності на фоні помірно виражених дифузних загально мозкових змін біоелектричної активності головного мозку.

Таблиця 3

Клінічна характеристика виражених специфічних змін особистості при епілепсії

Емоційні розлади	Поведінкові розлади	Когнітивні розлади
1. Дратівливість 2. Схильність до емоційних спалахів 3. Лють 4. Гнівливність 5. Коливання настрою з дисфоричними реакціями та дисфоричним фоном 6. Дисоціативні реакції 7. Інфантилізм	1. Конфліктність 2. Агресивність 3. Схильність по помсти 4. Брутальність 5. Егоїзм 6. Егоцентризм 7. Слащавість та погодливість 8. Підкреслена охайність 9. Педантизм 10. Нав'язливість 11. Демонстративність 12. Релігійність 13. Брадикінезія 14. Інфантилізм	1. Уповільнення процесів мислення (брадифренія) 2. В'язкість мислення 3. Обставинність мислення 4. Малорухомість мислення 5. Конкретність 6. Зниження рівню процесів узагальнення, відвертання та опосередкування образів 7. Помірна міжпадова олігофазія 8. Зниження об'єму уваги 9. Утруднення переключення уваги 10. Розлади пам'яті (погіршення вільної репродукції, ретенції та фіксації інформації) 11. Злопам'ятність 12. Звуження кола інтересів

Виражені специфічні зміни особистості у хворих на епілепсію характеризувались наявністю виразних проявів епілептичної енцефалопатії з відносним зменшенням у клінічній картині проявів загострених преморбідних рис особистості, у зв'язку з чим поступово стиралися межі між різними клінічними варіантами специфічних змін особистості, які спостерігались при їх помірній вираженості, з подальшим розвитком і переважанням змішаного варіанту специфічних змін особистості. У цих хворих виявлявся повний симптомокомплекс емоційних, поведінкових та когнітивних розладів психічної діяльності, характерним було підвищення частоти і значне скорочення дисфоричних реакцій, збільшення тривалості дисфоричного фону. Також спостерігався частий розвиток епілептичних психозів із переважним хронічним або нападopodobним типом перебігу, афективно-маячною та галюцинаторно-маячною симптоматикою у хворих з експлозивним, істероепілептичним або шизоепілептичним варіантами специфічних змін особистості.

За даними ЕЕГ, у хворих із вираженими специфічними змінами особистості були відмічені прояви полівогнищевої епілептичної системи на фоні виражених, вкрай стійких дифузних загально мозкових змін біоелектричної активності головного мозку переважно дисфункціонального характеру. Феномен „нормалізації ЕЕГ” у хворих з епілептичними психозами на фоні виражених змін особистості був мало вираженим і спосте-

рігався тільки у 28 хворих: з нападopodobним перебігом епілептичних психозів (21 осіб) і хронічним перебігом психотичних станів (7 осіб).

ПІДСУМКИ

Таким чином, відмічені нами клініко-електрофізіологічні особливості специфічних змін особистості при епілепсії дозволяють уточнити діагностику та закономірності розвитку цих розладів, точніше вирішувати експертні питання та успішніше проводити лікувальні заходи. Специфічні зміни особистості характеризуються порушеннями у трьох сферах психічної діяльності – емоційній, поведінковій та когнітивній. Під час розвитку специфічних змін особистості першими виявляються емоційні та поведінкові розлади, а згодом виникають і когнітивні порушення. Зростання когнітивних, а також емоційно-поведінкових розладів приводить до розвитку психотичних станів, до вираженої дезадаптації хворих. Крім того, нами відмічено зв'язок ступеня вираженості специфічних змін особистості з виникненням епілептичних психозів різного типу перебігу: чим вираженіші специфічні зміни особистості, тим тривалішими стають епілептичні психози, тим частіше спостерігається нападopodobний і хронічний перебіг психотичних станів. Така клінічна динаміка, можливо, базується на певних патогенетичних закономірностях, виявлення яких може бути плідним для уточнення типології психотичних розладів і розробки нових підходів до лікування.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Болдырев А.И. Психические особенности больных эпилепсией.-М.: Медицина, 2000.-384с.
2. Голубков О.З. Структура стойких изменений психики при эпилепсии // Вісн. епілептології.-2003.-№2 - С.3-15.
3. Изменения высших психических функций у больных эпилепсией: Обзор лит. / К.В.Воронкова, О.А.Пылаева, М.А.Правоторова и др. // Вестн. эпилептології.-2005.-№1(04).-С.3-6.
4. Казаковцев Б.А. Психические расстройства при эпилепсии.-М.: Б.и., 1999.-416с.
5. Карлов В.А. Эпилепсия.-М.:Медицина, 1990.-336с.
6. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. – К.: МОРИОН, 2000.-320с.
7. Мельник В.И. Эпилепсия в судебно-психиатрической клинике.-К.:Наук. світ, 2005.-251с.
8. Хронічні зміни особистості – специфіка епілептичної хвороби / О.З.Голубков, М.Д.Іванов, С.Н.Саржевський та ін. // Вісн. епілептології.-2002.-№1. - С.53-55.
9. Broks D.N., McKinlay W. Personality and behavioural change after severe blunt head injury – a relative's view//J.Neurol. Neurosurg. Psychiatry.- 1983.-Vol.46.-P.336-344.
10. Reisberg B., Ferris S.H. Brief Cognitive Rating Scale (BCRS) // Psychopharmacology Bull.-1988.-Vol. 24.-P.629-636.



УДК: 616.314.17: 616.379 – 008.64 : 612.017: 577.1] – 036.

О.О. Гудар'ян

**ОЦІНКА ІМУНОБІОХІМІЧНИХ
ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ ІЗ КЛІНІЧНИМ ПРОЯВОМ
ГЕНЕРАЛІЗОВАНОГО ПАРОДОНТИТУ У
ХВОРИХ ІЗ РІЗНОЮ ТЯЖКІСТЮ
ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ**

*Дніпропетровська державна медична академія
кафедра терапевтичної стоматології
(зав. - д.мед.н., проф. І.С.Мащенко)*

Ключові слова: генералізований пародонтит, інсуліннезалежний цукровий діабет, клінічний прояв, аутоантитіла до нативної та денатурованої ДНК

Key words: generalized parodontitis, insulin-independent diabetes mellitus, clinical manifestation, antibody to native and denaturated DNA

Резюме. Настоящая работа является обобщающим исследованием, посвященным комплексной оценке иммунобиохимических взаимосвязей с клиническим проявлением генерализованного пародонтита у 84 больных инсулиннезависимым сахарным диабетом (СД-2 типа). Представлены свидетельства, что одной из решающих причин быстрого прогрессирования воспалительно-деструктивного процесса в пародонте у лиц с декомпенсированным, субкомпенсированным и крайне редко с компенсированным течением СД-2 типа являются изменения, происходящие в цитокиновом профиле больных, сочетающиеся с интенсивным аутоиммунным процессом в тканях пародонта. Выявлена повышенная экспрессия цитокинов системного воспаления α -ФНО, ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, высокий уровень аутоантител к антигенам нативной и денатурированной ДНК. При латентном течении заболевания имеет место резкое повышение ИЛ-4, умеренное – ИЛ-6 и α -ФНО, маркеры аутоиммунных нарушений не регистрируются.

Summary. The work is the summarizing research devoted to the complex estimation of immuno-biochemical interrelation with the clinical manifestations of generalized parodontitis in 84 patients with insulin-independent diabetes mellitus (DM). The evidence are presented, that changes occurring in the cytokines profile combined with an intensive autoimmune process in parodontium tissues are the decisive causes of a rapid progressing of inflammatory-destructive process in parodontium in persons with decompensated, subcompensated and, extremely rarely, with compensated course of DM-2 type. Increased expression of cytokines of systemic inflammation of α -TNF, IL-1 β , IL-2, IL-6 high level of antibodies to the antigens of native and denaturated DNA are revealed. In latent disease course there takes place a sharp increase of IL-4, moderate – of IL-6 and α -TNF; the markers of autoimmune violations are not registered.

Імунореактивність та гемостаз є провідними системами в патогенезі запальних хвороб пародонта. Загально визнаним є те, що умовно-патогенні і патогенні мікроорганізми, які заселяють пародонтальні тканини, ініціюють пригнічувальну функцію імункомпетентних клітин і створюють умови для виникнення хронічного запалення в пародонті [2,7].

В наш час встановлено, що при запальних захворюваннях пародонта як етіологічний фактор виступають одночасно декілька патогенних мікроорганізмів, які зумовлюють важкість постановки специфічних імунологічних тестів для встановлення конкретного збудника та його ролі в патогенезі патологічного процесу. У зв'язку з цим для тестування стану імунної системи досліджують її гуморальну та клітинну ланки [3,5,6].

Аналіз наукової літератури останніх років щодо вивчення стану і ролі імунної системи при запальних захворюваннях вказує на необхідність поповнення відомостей про виразність імунної відповіді на етапах розвитку різних клінічних варіантів генералізованого пародонтиту. Ця проблема найбільш гостро встає у хворих на інсуліннезалежний цукровий діабет (ЦД-2 типу).

Уявляється вірогідним, що у хворих на цукровий діабет 2 типу різниця в клінічному прояві генералізованого пародонтиту залежить не тільки від тяжкості і тривалості основного захворювання, а, більшою мірою, це може бути пов'язано з наростанням з роками інтенсивності імунних процесів (аутоімунізації) безпосередньо в тканинах пародонта. У зв'язку з цим є необхідність подальшого вивчення взаємозв'язків стану

інтерлейкінів, антитіл до антигенів нативної і денатурованої ДНК у хворих на генералізований пародонтит із цукровим діабетом 2 типу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Для дослідження було відібрано 84 хворих на генералізований пародонтит, які страждають на цукровий діабет 2 типу (35 чоловіків і 49 жінок) віком від 35 до 55 років (середній вік $44,6 \pm 0,8$ року).

За ступенем компенсації цукрового діабету, в залежності від рівня глікозованого гемоглобіну (Hb A1), всі хворі були розділені на три групи: хворі із компенсованим ЦД-2 типу (Hb A1 < 8,5), із субкомпенсованим ЦД-2 типу (Hb A1 < 8,5 < 10,0) та некомпенсованим ЦД-2 типу (Hb A1 > 10,0).

До моменту включення в дослідження середня тривалість основного захворювання становила $8,9 \pm 2,8$ року.

Для вивчення особливостей клінічної картини генералізованого пародонтиту з урахуванням тривалості перебігу цукрового діабету 2 типу хворі були розділені на рівноцінні за віком дві групи: I групу (31 особа) склали пацієнти з тривалістю хвороби до 5 років; II групу (53 особи) – від > 5 до 10 років. Практично у 80,5% хворих I групи діагностовано компенсований перебіг цукрового діабету 2 типу. Навпаки, у 88,7% досліджуваних хворих II групи виявлено субкомпенсовану або некомпенсовану форми цукрового діабету 2 типу.

Діагноз цукрового діабету та його тяжкість встановлювались лікарями-ендокринологами ендокринологічного центру Дніпропетровської області.

Для об'єктивної оцінки стану тканин пародонта застосовували пробу Шиллера-Писарева, індекси гігієни Green-Vermillion, кровоточивості за Müllemann, ПМА, ПІ [1]. Стан кісткової альвеолярної тканини оцінювали за ортопантомограмами та, за необхідністю, за допомогою внутрішньоротових прицільних рентгенограм із наступним обчислюванням індексу активності процесів остеопорозу [4].

Біологічним субстратом, який підлягав лабораторному дослідженню, була сироватка ясенної крові, одержана натщесерце до проведення гігієнічних заходів порожнини рота.

Цитокиновий профіль хворого (рівні ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, α -фактору некрозу пухлини (α -ФНО) визначали в периферичній ясенній крові хворих імуноферментним методом із використанням тест-систем виробництва ТОО „Протеиновый контур”, „Цитокин” (Санкт-Петербург) за інструкцією виробника. Як нормативні дані

були використані дані, надані розробниками тест-систем. Результати імуноферментного аналізу реєструвались на біохімічному аналізаторі „Хума-Лазер-2000” (Германія).

Аутоантитіла до нативної і денатурованої ДНК у сироватці капілярної ясенної крові досліджувались за допомогою тест-системи „ДНК-ТЕСТ” виробництва ПМЦ (Росія). Рівень аутоантитіл виражали загальноприйнятим символом – К-нДНК та К-дДНК. К= оптична щільність досліджуваного зразка по відношенню до критичної оптичної щільності.

Результати дослідження підлягали загальноприйнятій статистичній обробці на Р-ІІ в MS Excel для операційної системи «Windows 98» з критерієм t за Стьюдентом.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті наших досліджень встановлено, що клінічний характер прояву генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет 2 типу не має прямої залежності від тривалості перебігу основного захворювання, а визначається, в більшій мірі, його тяжкістю. При компенсованій формі цукрового діабету 2 типу в пародонті у 36 і 38 хворих (94,7%) показники ПМА, проби Шиллера-Писарева, індексу кровоточивості підтверджували наявність неактивного запалення в тканинах пародонта. При цьому резорбтивний процес в альвеолярній кістці у обстежуваних хворих мав схильність до прогресування (за даними анамнезу), більш як у половини досліджуваних супроводжувався рецесією ясенних тканин, наявністю неглибоких пародонтальних кишень. Індекс активності остеопорозу у хворих даної групи перевищував 8 балів (в середньому $7,9 \pm 0,6$ бала). Як показали подальші спостереження, із збільшенням тривалості основного захворювання показники запального процесу в тканинах пародонта не мали тенденції до зміни активності запальної реакції (загострення), що вказувало на латентний перебіг захворювання.

У значної більшості хворих (у 19 із 24 осіб – 79,2%) з некомпенсованою формою цукрового діабету перебіг генералізованого пародонтиту характеризувався наявністю комплексу симптомів, які вказували на високу активність запальної реакції в ясенній тканині (виражена гіперемія, набряк, значна кровоточивість ясен, наявність ексудату в пародонтальних кишнях, максимальні показники основних пародонтальних проб і індексів). За анамнезом, клінічними, параклінічними показниками та рентгенологічними даними, у названих вище пацієнтів встановлений швидко прогресуючий перебіг генералізованого пародонтиту. Необхідно зазначити, що за даними

рентгенологічного дослідження у всіх пацієнтів реєструвався генералізований остеопороз альвеолярної кістки обох щелеп (індекс активності остеопорозу в середньому становив $17,4 \pm 0,6$ бала), нерівномірна резорбція кісткової тканини. При цьому визначалась чітка відповідність клінічної виразності процесу із активністю резорбції, на відміну від пацієнтів із ЦД – 2 типу з компенсацією вуглеводного обміну, в кістковій тканині виявлялись дифузні осередки плямистого остеопорозу.

Звертало на себе увагу, що у цілого ряду хворих на цукровий діабет 2 типу з субкомпенсованим перебігом клінічний перебіг генералізованого пародонтиту не відрізнявся від такого, як і у пацієнтів з компенсованою формою (у 40,9% випадках) та з некомпенсованою формою (у 59,1% випадках). Це і визначило завдання

по виявленню патогенетичної значущості факторів, які визначають різний клінічний прояв генералізованого пародонтиту у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Заслуговує на особливу увагу наступна закономірність: цитокиновий профіль у пацієнтів із малою активністю запального процесу в пародонті змінювався в меншому ступені, ніж при прогресуючому перебігу захворювання. Так, при латентному перебігу патологічного процесу в пародонті рівні прозапальних інтерлейкінів і гловних із них: ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6, α -ФНО незначно змінювались в порівнянні з показниками у здорових осіб (табл.).

Експресії інших цитокинів і вмісту антитіл до антигенів нативної і денатурованої ДНК у більшості хворих групи, що аналізується, не реєструвалось.

Концентрація цитокинів і антитіл до антигенів нативної та денатурованої ДНК у хворих на генералізований пародонтит, обтяжений цукровим діабетом 2 типу ($M \pm m$)

Цитокини	Хворі на генералізований пародонтит		Норма
	прогресуючий перебіг (n = 50)	латентний перебіг (n = 34)	
ІЛ-1 β	804,1 \pm 3,2*	29,8 \pm 9,9*	16,9 \pm 0,4
ІЛ-2	2058 \pm 101,4*	1603 \pm 102,4*	1482 \pm 101
ІЛ-4	50,6 \pm 4,3*	247,8 \pm 16,8*	31,7 \pm 5,7
ІЛ-6	191,6 \pm 3,9*	85,6 \pm 3,1*	47,2 \pm 0,2
α -ФНО	487,1 \pm 26,6*	90,5 \pm 6,4*	40,9 \pm 3,6
ААТК _n ДНК	4,24 \pm 0,2*	1,27 \pm 0,2*	1,3 \pm 0,1
ААТК _d ДНК	4,36 \pm 0,2*	2,2 \pm 0,2*	1,8 \pm 0,2

Примітка: *p < 0,05 – по відношенню до показників норми

Імовірно, виявлені помірні порушення концентрації названих показників при латентному перебігу генералізованого пародонтиту визначають відсутність у них у тканинах пародонту інтенсивного імунного процесу.

Згідно з нашими даними, висока активність генералізованого пародонтиту при ЦД – 2 типу пов'язана із цитокіноопосередкованими механізмами, що підтверджується збільшенням у них експресії ІЛ-1 β , α -ФНО, ІЛ-2, ІЛ-6. Причому, час виникнення високих параметрів їх вмісту співпадає з розвитком специфічної фази імунної відповіді. Рівні антитіл до антигенів нативної і денатурованої ДНК мали достовірну різницю з аналогічними показниками хворих із малоактивним запальним процесом у пародонті (табл.). Наявність підвищених параметрів аутоантитіл до антигенів нативної і денатурованої ДНК свідчить про високу виразність деструктивно-дегенеративних процесів і активації запалення в тканинах пародонта у хворих на генералізований

пародонтит. І це слід розглядати як доказ того, що розвиток тяжких проявів генералізованого пародонтиту у хворих із субкомпенсованою і декомпенсованою формою цукрового діабету 2 типу зумовлений специфічною фазою імунної відповіді, яка визначає наявність інтенсивного аутоімунного процесу в пародонтальних тканинах.

Таким чином, виявлення змін імунобіохімічних процесів у хворих на генералізований пародонтит із цукровим діабетом 2 типу дозволяє більш повно розкрити патогенетичні механізми виникнення і розвитку різних варіантів захворювання, встановити причину швидкого прогресування процесів резорбції в альвеолярній кістці.

ВИСНОВКИ

1. У хворих на генералізований пародонтит, обтяжений субкомпенсованим і декомпенсованим ЦД – 2 типу, є достовірний зв'язок між показниками імунної активації α -ФНО, ІЛ-1 β , ІЛ-

2, системного запалення, антитілами до антигенів нативної і денатурованої ДНК та прогресуючим перебігом патологічного процесу в пародонті.

2. Показники α -ФНО, ІЛ-1 β , ІЛ-2, ІЛ-4 антитіл

до антигенів нативної і денатурованої ДНК можна застосовувати як допоміжні критерії в диференційній діагностиці латентно перебігаючих і прогресуючих варіантів генералізованого пародонтиту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Леус П.А. Значение некоторых индексов в эпидемиологических исследованиях болезней пародонта // Стоматология.-1990.-Т.69, №1.-С.80-83.

2. Машенко И.С. Интерлейкины при генерализованном пародонтите // Вісн. стоматології. – 2002. - №1. – С.11-14.

3. Машенко І.С. Підсумки наукових досліджень кафедри терапевтичної стоматології // Вісн. стоматології.-2001.-№2.-С.48-52.

4. Машенко И.С., Самойленко А.В. Индексная оценка остеопоротического процесса в альвеолярной кости у больных генерализованным пародонтитом // Вісн. стоматології. – 2002. - № 2. – С. 8-10.

5. Машенко І.С., Самойленко А.В. Мікробіологічні аспекти генералізованого і симптоматичного пародонтиту // Медичні перспективи.-2000.-№2.-С.72-77.

6. Машенко И.С., Самойленко А.В. Пути формирования вторичного иммунодефицитного состояния у больных генерализованным пародонтитом // Современ. стоматология.-2002.-№1. – С. 14-16.

7. Перова А.И. Состояние местного иммунитета у больных генерализованным пародонтитом и его коррекция летициновыми препаратами с биоантиоксидантами // Вісн. стоматології. – 2001. -№4. – С.28-32.



УДК 612.8:796.323.2:796.015.628:615.825

О.В. Пешкова

ВПЛИВ КІНЕЗО-КОМБІНАЦІЙНИХ ВПРАВ І МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ НА РЕГУЛЮЮЧУ РОЛЬ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ ПЕРЕТРЕНОВАНостІ І-ІІ СТУПЕНЯ У БАСКЕТБОЛІСТІВ

*Харківська державна академія фізичної культури
кафедра спортивної медицини і фізичної реабілітації
(зав. – к. мед. н. О.В. Пешкова)*

Ключові слова: кінезо-комбінаційні вправи, перетренованість, баскетболісти
Key words: kineso-combinational exercises, overtraining syndrome, basketball players

Резюме. Автором рассмотрены вопросы применения кинезо-комбинаторных упражнений в сочетании с медикаментозной коррекцией при начальных степенях перетренированности у баскетболистов 18-25 лет I спортивного разряда с целью восстановления регулирующей роли центральной нервной системы. Разработана группа двигательных заданий, которые строились с учетом общих положений комбинаторики. В процессе реабилитации наблюдалось ускорение нормализации функционального состояния центральной нервной системы у 72% спортсменов при I степени перетренированности и у 59% - при II степени заболевания. Это, в свою очередь, приводило к улучшению функционального состояния основных обеспечивающих систем организма.

Summary. With the purpose of regeneration of a regulating role of central nervous system, the author considers questions of application of kineso-combinational exercises combined with medicinal correction at initial degrees of overtraining syndrome in the basketball players of the first class aged 18-25 years. It was worked out a group of motor tasks which were plotted taking into account general principles of combinatorics. During rehabilitation process, acceleration of normalization of a functional condition of the central nervous system in 72% of the sportsmen was observed at I-st degree of over-

training syndrome and in 59% - at II-nd degree of disease. This, in turn, resulted in improvement of functional condition of the main maintaining systems of an organism.

Перенапруження - це порушення функції органів і систем організму внаслідок впливу неадекватних навантажень [19, 21, 24]. У розвитку перенапруження провідну роль відіграє співвідношення функціональних можливостей організму і провокуючого фактора, причому дуже важливе співвідношення фізичних і психічних навантажень - їхній спільний несприятливий вплив може проявитися при відносно невеликих величинах кожного з них [4, 6, 11, 17].

Перенапруження центральної нервової системи (ЦНС) (перетренованість) - це патологічний стан, що виявляється дизадаптацією, порушенням досягнутого в процесі тренування рівня функціональної готовності, зміною регуляції діяльності систем організму, оптимальних взаємовідносин між корою головного мозку і нижче розташованими відділами нервової системи, руховим апаратом і внутрішніми органами [7, 16, 23]. В основі захворювання лежить перенапруження збуджувального, гальмівного процесів чи їхньої рухливості в корі великих півкуль головного мозку. Істотне значення в патогенезі захворювання має ендокринна система й, у першу чергу, гіпофіз і кора надниркових залоз [8, 9]. Так, за даними Г. Сельє (1960), при дії сильного подразника (стресора) в організмі розвивається загальний адаптаційний синдром, або стрес, у процесі якого підсилюється діяльність передньої частки гіпофіза і кори надниркових залоз [15, 21]. Ці зміни в ендокринній системі багато в чому визначають розвиток адаптаційних реакцій в організмі до інтенсивної м'язової діяльності [1, 18, 22]. Однак хронічне фізичне перенапруження може привести до виснаження кори надниркових залоз і тим самим - до порушення в організмі вироблених раніше адаптаційних реакцій [2, 3, 11, 25]. Варто підкреслити, що в процесі розвитку перетренованості центральна нервова система включає і регулює стресові реакції. В основі ж патогенезу перетренованості лежить порушення процесів коркової нейродинаміки аналогічно тому, як це має місце при неврозах [6-8]. Внаслідок вищеперелічених причин порушуються основні рухові якості тренуваної людини: спочатку швидкісні, потім точна та груба координація рухів, потім силові показники і, в останню чергу, витривалість.

В останні роки серед спортивних лікарів існувало таке уявлення, що вже при ознаках I-II стадії перетренованості слід припиняти фізичні

навантаження, призначати велику кількість медикаментів [4, 11]. Однак раціональний руховий режим, який звичайно застосовується у нетренованих осіб при розвитку того ж самого неврозу, але внаслідок інших причин, дуже позитивно впливає на нервову систему, приводячи до відновлювання нервово-гуморального механізму регуляції функції систем організму шляхом основних лікарських дій, тобто: тонізуючої (або розслаблюючої в залежності від типу невротичного стану), трофічного, розвитку компенсації, нормалізації функцій не тільки більш ушкодженої системи, а і усього організму [7].

Проблема розробляється згідно з темою зведеного плану Держкомспорту України на 2001-2005рр.: «Розробка єдиного інформаційного середовища навчання у вищих спортивних навчальних закладах як засіб підвищення ефективності навчально-тренувального та навчально-оздоровчого процесу». Шифр теми: 2.1.15. Номер держреєстрації: 0101V006467. Підрозділ: «Комплексний підхід до фізичної реабілітації хворих із хронічними захворюваннями серцевої, дихальної, нервової та опорно-рухової системи з використанням сучасних комп'ютерних технологій».

Мета дослідження: визначити спрямованість з'єданого впливу вправ кінезо-комбінаційної спрямованості пошукового характеру та медикаментозної корекції на нормалізацію функції кортикальних структур головного мозку та відновлення її регулюючої дії на функції органів і систем організму при перетренованості I-II ступеня у баскетболістів.

Завдання дослідження: 1. Скласти раціональні сполучення комплексів кінезо-комбінаційних вправ та медикаментозних впливів для відновлення регулюючої ролі центральної нервової системи при початкових стадіях перетренованості I-II ступеня у спортсменів. 2. Вивчити динаміку порушених функцій організму спортсменів, яка виникає під впливом застосованих реабілітаційних впливів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Було обстежено 23 баскетболісти чоловічої баскетбольної команди ХДПУ ім. Г.С. Сковороди й інших вузів м. Харкова, у віці від 18 до 25 років I спортивного розряду, які мали ознаки I-II ступеня перетренованості.

Для вирішення поставлених завдань нами було застосовано такі методи дослідження: фун-

кціональні проби та тести (визначення величини загальної фізичної працездатності – субмаксимальний велоергометричний тест PWC_{170} (Physical Working Capacity при частоті серцевих скорочень 170 ударів за хвилину), гіпоксичні проби Штанге (ПШ) та Генчі (ПГ), непряме дослідження максимального споживання кисню (МСК) – за формулами Карпмана, 15-секундний біг у максимальному темпі, кінезо-комбінаційні тести); педагогічні (складання кінезо-комбінаційних тестів). Усі ці методи дослідження застосовувалися за загальноприйнятими методиками [6, 14, 20]. Отримані дані було оброблено пакетом статистичного аналізу Excel – 2000 [10].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами було розроблено групу рухових завдань (рухові тренінг-тести), які були побудовані з урахуванням загальних положень комбінаторики – галузі математики, яка займається питаннями про те, скільки різних комбінацій, які підкоряються тім чи іншим умовам, можна скласти із заданих об'єктів. При проведенні досліджень було застосовано клас комбінацій, який належить до перестановок без повтору елементів, що входять до нього, з обмеженнями та без обмежень [12, 13].

Нами давалося дві групи завдань з 4 та 6 стандартних симетричних перестановок рук, які спортсмени запам'ятовували та потім відтворювали. Після цього було передбачено пошук нових комбінацій на основі заданих перестановок із накладанням обмежень згідно з формулою $P_4=4!=1*2*3*4=24$ розстановки без повторень. Причому початкова послідовність не вхо-

дила до пошуку ($24-1=23$). Для визначення ефективності нами розраховувався пошуковий комбінаційний індекс (або коефіцієнт), який показував співвідношення загальної кількості знайдених та відтворених нових перестановок (n_1) до максимально можливої кількості перестановок (24) за винятком першої (23): $Ind=n_1/23*100\%$ (кількість помилок фіксувалася за розробленою нами схемою протоколу).

Крім того, баскетболістам призначалися комплекси вітамінів та мікроелементів, а також рослинні адаптогени (спіруліна або фітор) у терапевтичних дозах за розробленою нами схемою.

У процесі реабілітації спостерігалася прискорення нормалізації функціонального стану центральної нервової системи у 72% спортсменів при I ступені перетренованості та у 59% - при II ступені захворювання. Це, в свою чергу, приводило до покращення стану основних забезпечуючих систем організму за даними показників загальної фізичної працездатності (субмаксимальний велоергометричний тест PWC_{170}), величини МСК, стійкості до умов гіпоксії (за даними проб Штанге та Генчі), а також відновлювалася адекватна відповідна реакція серцево-судинної системи на дозоване фізичне навантаження (швидкісне навантаження – 15-секундний біг у максимальному темпі). Ці дані наведені на рисунках 1 та 2 (усі дані було порівняно з показниками здорових спортсменів: 1 – здорові баскетболісти, 2 – баскетболісти з початковими ступенями перетренованості до реабілітації, 3 - баскетболісти з початковими ступенями перетренованості після реабілітації).

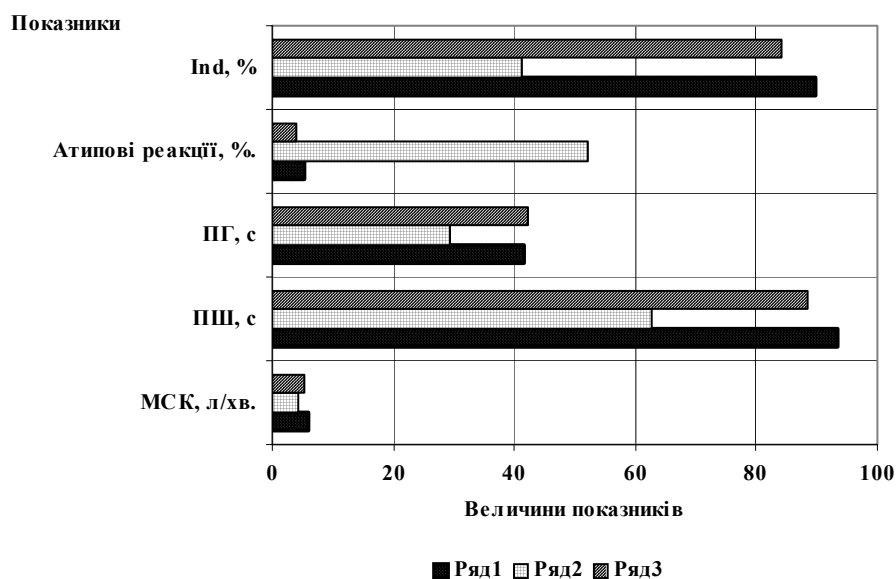
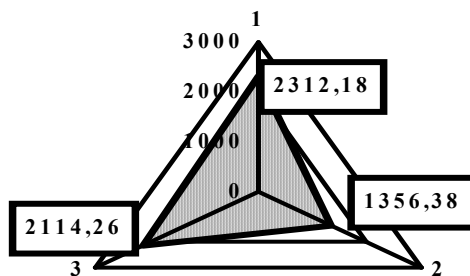


Рис. 1. Динаміка деяких показників у баскетболістів під впливом застосованих засобів реабілітації (ряд 2 та 3) у порівнянні зі здоровими спортсменами (ряд 1)

Так, під впливом застосованих нами фізичних вправ та медикаментозних засобів ми спостерігали збільшення величини МСК на 20,9%, часу затримки дихання на вдиху (ПШ) – на 41,1%, на видиху (ПГ) – на 43,0%, кількість атипових (частіше дистонічних) реакцій на фізичне навантаження знизилася в 13,5 рази, більш ніж у два рази збільшилася величина кінезо-ком-

бінаційного індексу. Величина загальної фізичної працездатності збільшилася на 55,9%. Слід відзначити, що при порівнянні отриманих нами вищенаданих даних (після застосування реабілітаційних засобів) з показниками здорових баскетболістів ми не виявили вірогідних розбіжностей у величинах досліджуваних показників.

Р W C 170, кгм/хв.



■ Р W C 170, кгм/хв.

Рис. 2. Динаміка величини загальної фізичної працездатності (PWC₁₇₀) у баскетболістів під впливом застосованих засобів реабілітації (ряд 2 та 3) у порівнянні зі здоровими спортсменами (ряд 1)

ВИСНОВКИ

1. У клінічній картині розвитку перетренованості відзначається великий комплекс дизадаптаційних зрушень у різних системах організму спортсменів як морфологічного, так і функціонального характеру, які пов'язані з порушенням регулюючої ролі центральної нервової системи внаслідок фізичного перевантаження.
2. При проведенні реабілітації спортсменів із початковими ступенями перетренованості необхідно застосовувати комплекс медикаментозних та немедикаментозних засобів.

3. Кінезо-комбінаційна діяльність пошукової спрямованості у сполученні з медикаментозним лікуванням веде до прискорення нормалізації регулюючої ролі центральної нервової системи та відновлення функції інших систем організму, які було порушено під час розвитку початкових ступенів перетренованості.
4. Перспективним є застосування сполучення вправ кінезо-комбінаційної спрямованості та медикаментозних засобів при перетренованості у спортсменів інших видів спорту.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Акмаев И.Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной // Успехи физиол. наук. – 1996. – Т. 27, № 1. – С. 3-19.
2. Батуев А.С. Высшая нервная деятельность. – СПб.: Лань, 2002. – 416 с.
3. Батуев А.С. Физиология высшей нервной деятельности и сенсорных систем. – СПб.: Питер, 2005. – 317с.
4. Буланов Ю.Б. Спортивная медицина. – Тверь: Изд-во ГУПТО ТОТ, 2003. – 328 с.
5. Волков В.Н., Исаев А.П., Юсупов Х.М. Иммунология спорта. – Челябинск: 1996. – 338с.
6. Граевская Н.Д., Долматова Т.И. Спортивная медицина. Ч. 2. – М.: Сов. спорт, 2004. – 360 с.
7. Журавлева А.И., Граевская Н.Д. Спортивная медицина и лечебная физкультура. – М.: Медицина, 1993. – 432с.
8. Імунологічна реактивність спортсменів // Пешкова О.В. Спортивна медицина. – Харків: ХДАФК, 2003. – С. 28-37.
9. Корнева Е.А. Введение в иммунофизиологию. – СПб.: ЭЛСБИ-СПб, 2003. – 48 с.
10. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статис-

тические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.

11. Макарова Г.А. Клиника и спорт. – Краснодар: Краснодар. ИФК, 1997. – 176с.

12. Пат. ⁽¹¹⁾⁶⁵⁶¹⁽⁵¹⁾⁷ Україна, А61В5/00.⁽⁵⁴⁾. Спосіб діагностики перетренованості у спортсменів / Пешкова О.В. (Україна). – №20041008022; Опубл. 16.05.05, Бюл. № 5. – 3 с.

13. Пат. ⁽¹¹⁾⁶⁵⁶⁰⁽⁵¹⁾⁷ Україна, А61В5/00,5/02.⁽⁵⁴⁾. Спосіб діагностики перетренованості у спортсменів / Пешкова О.В. (Україна). – №20041008017; Опубл. 16.05.05, Бюл. № 5. – 3 с.

14. Перкин Г.Д. Диагностические тесты в неврологии / Пер. с англ. А.В. Сучкова. – М.: Медицина, 1994. – 304 с.

15. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. – М.: АПП «Джангар», 2000. – 184 с.

16. Синельникова Э.М. К вопросу о неврологической оценке ранних признаков переутомления спортсменов // Материалы XVII Всесоюз. конф. по спортивной медицине, Ленинград, 26-30 окт. 1971 г. – М., 1971. – С. 91-92.

17. Спортивная медицина / Под ред. А.В. Чоговадзе, Л.А. Бутченко. – М.: Медицина, 1984. – 383 с.

18. Физиология центральной нервной системы / Кураев Т.А., Алейникова Т.В., Думбай В.Н., Фельдман Г.Л. – Ростов на/Д.: Феникс, 2000. – 384 с.

19. Фронтера В., Браун С. Хармон. Синдром перенапряжения («перетренированности») // Спортивная медицина: Справочное издание. – М.: Терра-Спорт, 2003. – С. 61-66.

20. Astrand P. O. Factors to be measured // Endurance in Sports. - Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1992. - P. 189-191.

21. Budgett R. Fatigue and underperformance in athletes: the overtraining syndrome // Brit. J. Sports Med. – 1998. - N 32. - P. 107-110.

22. Fry A.C., Kraemer W.J. Resistance exercise overtraining and overreaching. Neuroendocrine responses // Sports Med. – 1997. – Vol. 23, N 2. - P. 106-129.

23. Hooper S.L., Mackinnon L.T. Monitoring overtraining in athletes // Sports Med. – 1995. – Vol. 20. – P. 321-327.

24. Lehman M.Q. The overtraining syndrome in athletes // Med. Science Sports Exercise. – 1998. – N 30. – P. 1140-1145.

25. Overtraining and immune system. A prospective longitudinal study in endurance athletes / Gabriel H., Urhausen A., Valet G. et al. // Med. Sci. Sports Exerc. – 1998. - N 30. – P. 1151-1157.



УДК 616.831-005.1:616.89-008.45/.48-08:615.21/.26

**Р.К. Ширалиева,
Р.Л. Гасанов**

ПРИМЕНЕНИЕ МИЛДРОНАТА У БОЛЬНЫХ С КОГНИТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПРИ МОЗГОВОМ ИНСУЛЬТЕ

*Азербайджанский государственный институт
усовершенствования врачей им. А.Алиева
кафедра неврологии*

Ключевые слова: ишемический инсульт, когнитивные функции, неврологические функции, милдронат

Key words: ischemic stroke, cognitive functions, neurological functions, Mildronat

Резюме. Проведено исследование влияния милдроната на когнитивные функции больных с ишемическим инсультом. Основную группу исследования составили 20 больных обоего пола, в возрасте от 50 до 65 лет, с ишемическим мозговым инсультом полушарной локализации, начиная с 5-10 дня острого процесса. Основная группа получала стандартную недифференцированную терапию в сочетании с милдронатом (500 мг внутривенно 1 раз в день – 10 дней, с переходом по 500 мг x 2 раза, в течение 6 недель). В группу контроля (20 больных) были включены больные, идентичные по полу, возрасту, а также клиническим характеристикам нарушения мозгового кровообращения, получающие стандартную терапию без милдроната. Выявлено, что курсовая терапия милдронатом уменьшает расстройства памяти и внимания, улучшается ориентировка во времени и пространстве, мыслительные процессы, речь и праксис, улучшается общий когнитивный статус пациентов. Результаты проведенного исследования свидетельствуют о положительном влиянии милдроната на восстановление неврологических функций.

Summary. The article reviews the results of investigation of Mildronat impact on cognitive sphere of patients with ischemic stroke. The main group for research included 20 patients of both sexes, at the age of 50 – 65 years

with ischemic cerebral stroke of hemispheric localization, starting with 5th-10th day of acute process of disease. The main group received the traditional undifferentiated therapy in combination with Mildronat (500 mg intravenously per day during 10 days, then 500 mg, 2 times a day during 6 weeks). The control group included 20 patients with similar clinical characteristics of cerebral circulation disorder, receiving standard therapy without Mildronat. It was detected that course therapy with Mildronat decreases memory and attention disorders, improves time and spatial orientation, abstract thought processes, speech and praxis, general cognitive functions of the patients. Results of the carried out treatment testify to a positive impact of Mildronat on neurologic functions restoration.

Когнитивные расстройства разной степени выраженности часто встречаются при сосудистых расстройствах головного мозга [2,3]. Наряду с моторными и сенсорными расстройствами нарушения когнитивных функций ухудшают адаптацию больных к новым дефицитарным условиям существования, а в большинстве случаев создают проблемы качественному проведению реабилитационных мероприятий [4]. Особенность когнитивных расстройств зависит от локализации сосудистого поражения (таламус, медиобазальная область височной доли, лобные доли, ассоциативные и комиссуральные связи) и степени восстановления очага, т.е. качества и эффективности проведенного лечения. Применение, в последние годы, препаратов, обладающих антигипоксантами эффектом, улучшили возможности восстановительной терапии.

Цель исследования – определение клинической эффективности препарата милдронат при лечении больных с мозговым инсультом, проявившимся когнитивными расстройствами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Основную группу исследования составили 20 больных обоего пола, с ишемическим мозговым инсультом полушарной локализации. Больные в исследование включались, начиная с 5 – 10 дня острого процесса. Возраст больных варьировал от 50 до 65 лет. Основная группа получала стандартную недифференцированную терапию в сочетании с милдронатом (500 мг внутривенно 1 раз в день – 10 дней, с переходом по 500 мг x 2 раза – в течение 6 недель). В группу контроля (20 больных) были включены больные, идентичные по полу, возрасту, а также клиническим характеристикам нарушения мозгового кровообращения. Контрольная группа получала недифференцированную терапию без использования милдроната. В методы обследования входили стандартное клиничко – неврологическое исследование, ультразвуковая доплерография экстракраниальных и интракраниальных сосудов, нейровизуализация (КТ, МРТ), а также тесты для оценки неврологического статуса (National Institute of

Health Stroke Scale) и когнитивных функций (Short Orientation – Memory – Concentration Test, Digit span, Mini – Mental State Examination) (1). Короткий тест «Ориентация – Память – Внимание» рассчитан для оценки уровня памяти и внимания. Учитывается не количество правильных ответов, а количество сделанных ошибок. Чем ниже балл, тем меньше пациент сделал ошибок и тем сохраннее его когнитивные функции. Тест «Повторение цифр» позволяет оценить уровень внимания. Максимальный балл соответствует правильному выполнению задачи. Мини – Исследование Умственного Состояния в баллах оценивает основные показатели когнитивных функций. Более высокий суммарный балл свидетельствует о более высокой сохранности когнитивных функций. Тестовые исследования проводились в начале и в конце составленного курсового лечения.

Статистическая обработка результатов проведена непараметрическими методами статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Больные как в основной, так и в контрольной группе были с инсультами полушарной локализации. В основной группе у 12 больных очаг поражения локализовался в правом полушарии, у 8 больных – в левом полушарии. По данным КТ/МРТ, у 7 больных был диагностирован медиальное, у 13 – латеральное расположение очага инсульта. У больных контрольной группы у 10 был диагностирован правополушарный, у 10 – левополушарный, у 7 – медиальный, у 13 – латеральный очаг поражения. Указанные очаги поражения клинически проявлялись гемипарезом, гемигипестезией, у нескольких больных гемианопсией, у левополушарных – процессами моторной, сенсорной афазии умеренной степени (больные с грубыми речевыми расстройствами были исключены из исследования). Количественные показатели состояния нервной системы по шкале инсультов Национального Института Здоровья представлены в таблице. Как видно, исходное состояние больных обеих групп было практически идентичным, достоверной ста-

тистической разницы между ними не было. После проведенного 7-недельного лечения состояние больных обеих групп статистически досто-

верно улучшилось. Однако выраженность положительной динамики показателей в основной группе больных была больше.

Клиническая характеристика больных основной и контрольной групп

	Шкала Инсульта		Повторение цифр		Короткий тест		Мини ментал	
	до	после	до	после	до	после	до	после
Группа с милдронатом	* 7,2	4,1	62,1*	72,4	15,2*	10,1	15,7*	20,9 [^]
Группа без милдроната	*7,0	3,9	56,4	67,2	16,1	11,2	15,5	17,7

Примечания: * - статистическая достоверная разница ($p < 0.05$) в показателях до и после лечения; [^] - статистическая достоверная разница ($p < 0.05$) в показателях основной и контрольной групп

При выполнении теста «Повторение цифр» исходно больные как основной, так и контрольной групп совершали достаточно большое количество ошибок. Повторное проведение теста через 7 недель показало, что по мере улучшения клинического состояния больные лучше выполняют поставленную задачу. Как в основной, так и в контрольной группе отмечалось достоверное улучшение показателей внимания. Разницы в результатах тестов между группами не обнаружено. Тест «Ориентация – Память – Внимание» в обеих группах больных выявил идентичную предыдущему тесту динамику в результатах тестируемых когнитивных функций до и после лечения. До лечения больные как основной, так и контрольной групп плохо ориентировались во времени, пространстве, краткосрочная память была нарушена. На фоне проведенного лечения продолжительностью до 2 месяцев в обеих группах больных достоверно улучшились показатели проведенного теста.

Наиболее сложным для выполнения оказался тест «Мини – Исследование Умственного Состояния». Тест позволяет оценить самые разные аспекты когнитивных функций: ориентация, восприятие, внимание, праксис, счет, память, речь, чтение, письмо. До лечения у больных были выявлены нарушения когнитивных функций различной модальности. Повторно проведенное исследование выявило статистически достоверное

улучшение показателей умственных функций у больных, получавших милдронат. В контрольной группе, несмотря также на положительную динамику, разница не доходила до статистически достоверной. При этом наиболее часто страдали функции счета и праксис.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализируя полученные результаты, можно заключить, что включение в комплекс недифференцированной терапии препарата милдронат у больных с ишемическим инсультом проявляется интенсификацией восстановительных процессов. В клинике это проявляется повышением уровня сознания, более ранним восстановлением утраченных моторных и сенсорных функций. Улучшение когнитивных возможностей происходит параллельно со остальными неврологическими функциями. У больных улучшаются память, ориентировка во времени и пространстве, мыслительные процессы, речь, праксис. Избирательное влияние милдроната на какую – либо отдельную модальность – специфическую когнитивную функцию не выявлено. Таким образом, можно сказать, что, обладая антигипоксическим эффектом, милдронат оказывает выраженное терапевтическое влияние на процессы восстановления утраченных моторных, сенсорных, когнитивных функций у больных мозговым инсультом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Белова А.Н.. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. – М.: 2004. – 432с.
2. Яхно Н.Н., Захаров В.В., Локшина А.Б. Синдром умеренных расстройств при дисциркуляторной энцефалопатии // Журн. неврологии и психиатрии. – 2005. – № 2. – С. 13-17.
3. Hachinski V.C., Lassaen N.A., Marshall J. Multi-Infarkt dementia: A cause of mental deterioration in the elderly // Lancet. – 1974. – Vol. 2. – P. 207.
4. Kalra L., Dale P., Crome P. Improving stroke rehabilitation. A controlled study // Stroke . – N 24. – P. 1462-1467.

УДК 616.2-036.1.87:616.127-074:612.217-053.2

К.Д. Дука,
С.Г. Іванусь

ЕНЕРГОМЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ МІОКАРДА ПРИ РЕЦИДИВНИХ ТА ХРОНІЧНИХ ЗАХВОРЮВАННЯХ ОРГАНІВ ДИХАННЯ У ДІТЕЙ

Дніпропетровська державна медична академія
кафедра пропедевтики дитячих хвороб з курсом сестринської справи
(зав.- д. мед. н., проф. К. Д. Дука)
Дніпропетровський міський дитячий кардіопульмонологічний центр
(зав. – С.Г.Іванусь)

Ключові слова: хронічні
bronхолегеневі захворювання,
енергодинамічні порушення
міокарда, мітохондріальна
недостатність, цитохімічний
метод

Key words: chronic pulmonary
diseases, energodynamic violations of
myocardium, mitochondrial
insufficiency, cytochemical method

Резюме. У статті висвітлюються сучасні погляди на роль захворювань органів дихання в формуванні порушень з боку серцево-судинної системи, розкрита мультифакторність порушень останньої у дітей із хронічною та рецидивною бронхолегеневою патологією. Висвітлені особливості оцінки функціонального стану міокарда та легеневої гемодинаміки в умовах хронічної гіпоксії. Визначена роль стану клітинного енергообміну в розвитку порушень легенево-серцевих відносин. Показан сучасний підхід до діагностики енергетичної дисфункції шляхом визначення активності мітохондріальних ферментів у лімфоцитах периферійної крові за допомогою цитохімічного аналізу. У статті розглядаються дані результатів наукових досліджень, дискусійні питання і перспективи щодо ранньої діагностики, клінічних проявів і корекції енергометаболических порушень міокарда, зокрема мітохондріальної недостатності, при різноманітних захворюваннях та необхідність визначення ступеню енергетичного дефіциту при рецидивних і хронічних захворюваннях органів дихання у дітей.

Summary. In the article the modern views on the role of respiratory diseases in formation of cardiovascular system violations are elucidated, multifactoral type of violations in children with chronic and recurrent bronchopulmonary pathology is described. Peculiarities of estimation of myocardium functional state and pulmonary hemodynamics in conditions of chronic hypoxia are elucidated. The role of cellular energy exchange state in the development of pulmonary-cardiac disorders is defined. There were shown modern approaches to diagnostics of energy dysfunction by means of defining of mitochondrial ferments activity in peripheral blood lymphocytes with the help of cytochemical analysis. In the article there are considered the data of scientific investigations, disputable questions and perspectives of early diagnostics, clinical manifestations and correction of energy metabolic disorders of myocardium, namely mitochondrial insufficiency, in various diseases and necessity of defining energy deficit state in chronic and recurrent diseases of respiratory organs in children.

Останніми роками відзначається стабільне зростання кількості дітей з рецидивними та хронічними бронхолегеневими захворюваннями (ХБЛЗ). Формуючись у дитинстві при різних захворюваннях органів дихання, ця патологія в подальшому визначає рівень дитячої захворюваності та інвалідності [2, 17, 38]. Як правило, у дітей хронічні зміни в бронхах та бронхіолах – вторинні, порівняно з інфекціями та деякими неонатальними причинами [36, 54]. При цьому спостерігається значне ураження слизової оболонки бронхів середнього і дрібного калібру, нерідко з їх облітерацією. Рецидиви бронхолеге-

невого процесу супроводжуються порушеннями метаболічного і тканинного гомеостазу, що призводить до повільного розвитку пневмосклерозу. Основу формування ХБЛЗ часто складають вади розвитку бронхолегеневої системи, зокрема у 8-10% дітей, хворих на ХБЛЗ, виявляють вади розвитку легень [36, 55].

Завдяки тісному морфофункціональному взаємозв'язку, обструктивні або рестриктивні зміни при ХБЛЗ призводять до ранніх порушень легенево-серцевих відносин [3, 33], результатом яких є гіпоксична легенева вазоконстрикція, механічне звуження судин і обструкція судинного

легеневого ложа, що веде до легеневої гіпертензії (ЛГ) та формування хронічної серцевої недостатності [7, 24]. Це має вирішальне значення для прогнозу захворювання як у дітей, так і у дорослих [2, 3].

Впровадження сучасних інформативних методів діагностики (ультразвукових досліджень, імпульсної доплероєхокардіографії, комп'ютерної томографії, катетеризації порожнини серця) дозволяє достатньо точно визначати початкові ознаки ЛГ. За результатами досліджень С.Н. Страхова (1988), регіонарна ЛГ була діагностована у 59,7% дітей, хворих на ХБЛЗ, із коливаннями тиску в межах 15-35 мм рт.ст., а центральна ЛГ виявлялася у 17,9% хворих цієї групи [43]. За даними І.К. Волкова і співавт. (1998), у 8,6% хворих дітей визначався синдром хронічного легеневого серця (ХЛС) [21].

За допомогою рентгенографії у більшості хворих на ХБЛЗ у патологічно змінених відділах легень виявляється гіпоплазія гілок легеневої артерії, а в інших випадках – різноманітні стадії ангіостенозу. За даними Т.В. Спічак і співавт. (1999), у половини дітей з облітеруючим бронхітом формуються ЛГ та ХЛС, причинами яких є структурні зміни легеневих судин та тяжкість обструктивних вентиляційних порушень [41]. До порушення функції легеневих артерій на початкових стадіях ХБЛЗ може також призводити зниження синтезу окису азоту легеним ендотелієм. Все це вимагає відносити хворих на ХБЛЗ до групи ризику виникнення патології серцево-судинної системи [24]. Водночас, у доступній науковій літературі бракує відомостей щодо варіантів і частоти серцево-судинних порушень у дітей із ХБЛЗ у періоді ремісії, хоча саме після стихання запального процесу в легенях можна оцінити ступінь таких порушень.

У дітей із ХБЛЗ досить рано виникають порушення кровопостачання міокарда на рівні мікроциркуляції, що призводить до виражених дистрофічних змін, насамперед правих відділів серця. Це пояснюється тим, що існуюча при ХБЛЗ легенева гіпертензія може негативно впливати на коронарний кровообіг і забезпечення міокарда киснем. Зниження толерантності і нерациональна адаптація до фізичної діяльності у дітей, хворих на ХБЛЗ, зумовлені як недосконалістю вегетативної регуляції органів кровообігу, так і порушеннями метаболізму [5, 33, 39].

Проте до теперішнього часу, на жаль, не існує єдиної точки зору на численні питання з етіології, патогенезу, клініки та лікування уражень серця, зокрема дистрофічних змін, при ХБЛЗ. Поняття „дистрофія міокарда” (ДМ) в 1936 р.

увів Г.Ф. Ланг, об'єднуючи цим терміном всі захворювання серцевого м'язу незапального і некоронарного генезу. По суті, ДМ є обов'язковим компонентом будь-якого патологічного процесу в серці і, набуваючи універсального характеру, втрачає нозологічну самостійність хвороб міокарда [6]. На практиці чіткого вирішення потребують питання, пов'язані з діагностичними критеріями ДМ, виділенням клініко-патогенетичних варіантів кардіоміопатій, підходів до диференційованої тактики лікування, а також визначення прогностичних критеріїв перебігу захворювання у дітей [27].

На думку багатьох вчених минулого та сьогодення, поява метаболічних порушень у міокарді можлива на тлі впливу різних патогенних факторів і широкого спектру хронічної патології внутрішніх органів, які призводять до зниження його пластичних можливостей та порушення обмінних процесів, утилізації енергії в міокарді, що, в свою чергу, сприяє розвитку дистрофічних змін кардіоміоцитів і провідної системи серця [6, 26, 27]. Встановлено взаємозв'язок між тривалістю і глибиною гіпоксії (гіпоксемії) та зниженням кількості енергетичних ресурсів кардіоміоцитів. Ці зміни призводять до нездатності клітин міокарда підтримувати необхідний обмін енергією і речовинами для їх життєдіяльності. При тривалій гіпоксії мітохондріальна дисфункція може бути патогенетичною основою розвитку кардіоміопатій [1, 27, 18]. У зв'язку з цим основними патогенетичними ланками вторинних міокардіодистрофій слід вважати розвиток метаболічного стресу на тлі хронічної гіпоксії з виникненням так званої хвороби клітинної енергетики і подальшою появою ознак мітохондріальної недостатності (МН) [18, 26, 27].

Доведено, що МН є наслідком екзогенного впливу, зокрема оксидативного стресу, і нерідко виступає тригерним фактором, що ініціює вторинну мітохондріальну недостатність [8, 59, 51]. При цьому дефектні мітохондрії знаходяться в стані хронічної інтоксикації вільними радикалами кисню, які проліферують швидше нормальних, тим самим компенсуючи дефіцит енергії і частку мутантних мітохондріальних ДНК [50, 56, 60]. Мітохондрії присутні у всіх клітинах, за виключенням еритроцитів, і тому хвороби окисного фосфорилування можуть проявлятися симптомами у будь-якому органі або тканині. Все це визначає необхідність своєчасного виявлення та лікування МН на етапі її початкових проявів [44].

Енергетичне забезпечення є одним із найважливіших факторів, що визначають діяльність

серця. Клітини міокарда мають максимальну енергоємність, що забезпечує їх постійне і безупинне функціонування упродовж усього життя людини [29]. Основним субстратом енергетичного метаболізму міокарда є аденозинтрифосфорна кислота (АТФ), синтез якої реалізується в мітохондріях через цикли катаболізму вуглеводів та ліпідів (процес гліколізу та β -окиснення жирних кислот) [26, 27]. Хронічна гіпоксія призводить до дефіциту молекулярного кисню в тканині міокарда, а це, в свою чергу, до зрушення гліколізу в анаеробний бік зі зменшенням надходження ацетилкоензиму А до циклу Кребса, накопичення лактату і, отже, до зниження продукції макроергів, нестачі хімічної енергії [27, 52].

Розглядаючи патофізіологічні зміни при міокардіодистрофії, слід підкреслити, що дисоціація між клінічними змінами серцевої діяльності та мінімальними структурно-функціональними змінами пов'язана з початком дистрофічного процесу на субклітинному рівні [27]. Встановлено також, що структурні зміни передують або виникають одночасно з функціональними, а гіпертрофія та кардіосклероз є наслідками дистрофічного стану міокарда. Враховуючи сучасний рівень знань, можна погодитися із думкою академіка РАМН В.П. Бісяриної (1989) про те, що оцінка міокардіодистрофії як функціональних змін серцевого м'язу не виправдана [26, 27].

Протягом декількох останніх десятиліть інтенсивно розвивається так званий „метаболічний” напрямок, метою якого є теоретичний та прикладний аналіз обмінних процесів різних рівнів. Відомо, що порушення клітинного енергообміну, в основі яких лежить МН, мають широкий спектр клінічних проявів, що залежить від ступеня ураження патологічним процесом різних тканин та органів – від незначного підвищення втомлюваності до тяжких енцефалопатій і поліневропатій, від помірного порушення ритму серця до дилатаційних кардіоміопатій [22, 23, 32, 44]. Все це визначає необхідність розробки методів лабораторної діагностики вказаних порушень для патогенетичного обґрунтування терапії мітохондріальних захворювань, а також ефективної корекції традиційного лікування багатьох хвороб при індивідуальному зниженні „енергетичного фону” [44].

Першим етапом діагностики порушень біоенергетики є клінічний аналіз. При цьому особлива увага має приділятися синдромам, які включають комплекс функціональних, неврологічних, кардіологічних, міологічних та інших

порушень [44]. Існує значна варіабельність синдромів мітохондріальних захворювань, наявність стертих і прихованих форм разом із нозологічно окресленими і проміжними варіантами. Симптоми патології залежать від переважно ураженого органу або системи організму, від зовнішніх і внутрішніх чинників [30, 42, 44].

Сучасна діагностика мітохондріальної патології потребує використання найскладніших технологій – хроматографії, електронно-оптичного і гістохімічного дослідження біопсійного матеріалу, скінтиграфії міокарда та ін. [44]. У діагностиці метаболічних порушень міокарда досить поширеними залишаються лабораторні методи дослідження, метою яких є непряма оцінка дефектів у певних ланках метаболізму і, отже, виявлення основного патогенетичного механізму [27, 44].

Найбільш інформативним морфологічним дослідженням мітохондріальних розладів є аналіз біоптату скелетного м'язу, що може подавати сигнали „мітохондріального дистресу” за допомогою вираженої проліферації мітохондрій та утворення „рваних червоних волокон” (ragged red fibres – RRF) [31, 42, 44]. Останні є структурно-збереженими м'язовими волокнами, але мають аномальні скупчення мітохондрій, завдяки чому специфічно виглядають при деяких гістологічних забарвленнях. RRF вважається морфологічним проявом недостатності мітохондріальних функцій, маркером мітохондріальної патології та одним із важливих критеріїв її діагностики. Поява RRF відображає певний компенсаторний ефект, тобто значне збільшення кількості органел у результаті недостатності енергообміну [20, 44].

При морфологічному аналізі біоптату скелетного м'язу у хворих з підозрою на мітохондріальне захворювання, крім виявлення RRF, використовуються й інші методи дослідження, зокрема оцінка активності мітохондріальних ферментів, електронна мікроскопія з аналізом ультраструктури мітохондрій, виявлення таких субстратів, як ліпіди, глікоген, солі кальцію [31, 20]. При електронній мікроскопії знаходять зміни, які характерні для глибоких пошкоджень мітохондрій: значне накопичення органел під сарколемою; поліморфізм із наявністю великих, подовжених форм і/або переважання дрібних овальних органел; дезорганізація архітектоники та структури крист, їх набрякання, фрагментація, втрата; наявність депозитів кальцію, кристалічних включень; лізис органел за участі лізосом, утворення мембранних тілець [14, 42, 44]. У дослідженнях Р.П. Нарцисова і В.С. Сухорукова

(2000) отримані дані про достовірну кореляцію функціональної активності мітохондрій лімфоцитів, що відображає полісистемну МН, з показниками енергетичної дисфункції в скелетному м'язі [42].

Доступними та інформативними для динамічної оцінки інтенсивності аеробних окисних процесів в організмі є цитохімічні тести визначення активності дегідрогеназ та гідролаз лімфоцитів периферійної крові: сукцинатдегідрогенази, лактатдегідрогенази, альфагліцерофосфат дегідрогенази – кількісний цитохімічний метод, модифікований Р.П. Нарцисовим (1969) [31, 42, 61]. Дані ензими займають ключові позиції аеробного і анаеробного енергозабезпечення клітини, а зниження їх активності є маркером мітохондріальної дисфункції. За допомогою цього методу вперше була визначена і науково обґрунтована патогенетична роль мітохондріальних порушень при різноманітних захворюваннях, зокрема енцефаломіопатії, кардіоміопатії, ряді спадкових синдромів, цукровому діабеті, хронічних неспецифічних бронхолегеневих захворюваннях тощо [22, 46, 53].

Сьогодні достатньо вивчено стан енергетичного обміну лімфоцитів у дітей, які часто хворіють, при запальних захворюваннях кишок, при хронічному гломерулонефриті, туберозному склерозі, але відсутні дані про дослідження ферментного статусу лімфоцитів при вторинних кардіоміопатіях та хронічних захворюваннях бронхолегеневої системи [8, 44].

Лікування метаболічних розладів – одна із складних проблем сучасної медицини. Вирішення її часто супроводжується скепсисом з боку більшості лікарів, який пов'язаний, зокрема, із відомим ставленням до метаболічної терапії як до чогось «неспецифічного», що часто не має чітких патогенетичних обґрунтувань. При цьому доброзичливо сприймається в першу чергу замісна терапія, яка компенсує вивчений недолік обмінних процесів [12, 44].

Складність проблеми визначається, зокрема, двома моментами. По-перше, існуюче вимогливе очікування замісного ефекту при терапії мітохондріальних хвороб; по-друге, недовіра багатьох клінічних біохіміків і фармакологів до можливості легкого введення тих чи інших великих органічних молекул всередину мітохондрії. Так, виключно з подібних теоретичних міркувань ставляться під сумнів обґрунтованість застосування янтарної кислоти, одного з ключових метаболітів мітохондрій, і достовірність позитивних ефектів цього препарату [44].

Важливою характеристикою енерготропної

терапії є її комплексність, тобто призначення препаратів, які впливають на різні рівні енергетичного метаболізму, що забезпечує синергічну дію. Комплексна терапія, як правило, демонструє більший позитивний ефект у порівнянні з монотерапією окремими медикаментозними засобами [47]. Основними препаратами при МН мають бути препарати, що впливають на рух електронів в дихальному ланцюзі: вітаміни К₁ і К₃, коензим Q10 (убихінон 10), бурштинова кислота, цитохром С (цито-мак); кофактори енергообміну (вітаміни РР, В₁, В₂, ліпоева кислота, біотин, карнітин, L-карнітин, елькар) та препарати, що зменшують ступінь лактатацидозу (дімефосфон); антиоксиданти (вітаміни С, Е) [32, 44, 58]. Високу ефективність застосування терапевтичного комплексу вказаних препаратів при лікуванні генетично детермінованих форм мітохондріальної патології у дітей показано у роботах [22, 28, 32, 62].

У низці робіт повідомляється про успішне використання енерготропів, зокрема елькару, в перинатології у недоношених дітей [48, 16, 40] і дітей, що народилися з малою масою тіла [10, 11], у немовлят з гіпоксично-ішемічними ураженнями нервової системи [9, 14, 16]. У дослідженнях [9, 16, 35] визначена ефективність метаболічної терапії новонароджених дітей з різноманітними патологічними станами: респіраторним дистрес-синдромом, бронхолегеневою дисплазією, затримкою внутрішньоутробного розвитку, гіпоксично-ішемічними ураженнями ЦНС. Показано, що при транзиторній ішемії міокарда у новонароджених корекція метаболічних порушень досить ефективна і сприяє відновленню процесів енергозабезпечення в міокарді, позитивно впливаючи на діастолічно-систолічну функцію лівого шлуночка і нейрогуморальні механізми регуляції серцевого ритму [11, 35, 49].

Позитивний ефект енерготропних препаратів відмічено в терапії уро- і нефрологічних захворювань, зокрема полікістозу, хвороби Де Тоні-Дебре-Фанконі, гематуричної форми гломерулонефриту [30], міхурово-сечовидного рефлюкса [15], обструктивної нефропатії, гідронефрозу [37], гіперактивного сечового міхура [4], тубулоінтерстиціального нефриту [25].

У дослідженнях [13] проведений аналіз залежності функцій іммунокомпетентних клітин від стану їх енергообміну у дітей з atopічним дерматитом і показані позитивні зміни клініко-лабораторних показників (процесу ліганд-залежного перерозподілу іммуноглобулінових рецепторів В-лімфоцитів) при використанні енергокоригувальних препаратів.

Досвід використання фармакологічної корекції метаболічних порушень при ідіопатичних і мітохондріальних кардіоміопатіях у дітей узагальнено в роботах І.В. Леонтьєвої зі співавт. [12] та зарубіжних вчених, зокрема М.Е. Pierpont (1989), J. Draasma (1994), E. Helton (2000), L. Winter (2000) [62].

На сьогоднішній день вирішення проблеми нормалізації метаболізму гіпоксичного міокарда спрямоване на оптимізацію використання кисню кардіоміоцитами за допомогою препаратів, що діють на внутрішньоклітинний метаболізм і мають цитопротекторні властивості [1, 19]. Зменшення ступеня оксидативного стресу призводить до менш тяжких ушкоджень мітохондрій, клітинних мембран, інших органел, до більшого сполучення гліколізу з фосфорилуванням, до збільшення синтезу АМФ і зменшення рівня апоптозу клітини. Застосування основних метаболічних кардіопротекторів при хронічних формах ішемічної хвороби серця показано в роботах [1, 57]. За даними Л.М. Боярської зі співавт. [45], доведено ефективність застосування тіотриазоліну у дітей з різною серцево-судинною патологією.

Відомо, що приховані порушення клітинної енергетики міокарда можуть швидко декомпенсуватися на тлі різних захворювань та ускладнювати перебіг останніх [44]. Раннє виявлення МН необхідне для своєчасного призначення комплексної терапії, яка поліпшує стан клітинної енергетики. Це дозволяє покращити функціональний стан міокарда, сприяє підвищенню толерантності до фізичного навантаження, запобігає розвитку серцевої недостатності [27, 34, 44].

ПІДСУМОК

Таким чином, незважаючи на численні дослідження, проблема енергометаболічних порушень міокарда при рецидивних та хронічних захворюваннях органів дихання у дітей остаточно не вирішена. У вітчизняній дитячій кардіологічній практиці мітохондріальна недостатність діагностується досить рідко; відсутні критерії диференційованого підходу до обстеження хворих із кардіоміопатіями для виявлення МН, не розроблені шляхи її метаболічної корекції у дітей з хронічною бронхолегеневою патологією. Ці питання вимагають свого вирішення у подальших наукових дослідженнях.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Амосова Е.Н. Метаболическая терапия поврежденного миокарда, обусловленного ишемией. Новый подход к лечению ишемической болезни сердца и сердечной недостаточности // Укр. кардиол. журн. - 2000. - №4. - С.86-92.
2. Антипкин Ю.Г., Власенко Н.В., Арабська Л.П. До питання діагностики перехідних форм рецидивуючого бронхіту у дітей // Перинатологія та педіатрія. - 2003. - №3. - С.26-28.
3. Бабко С.О., Іголкіна О.Д., Смирнова О.А. Особливості діастолічного наповнення шлуночків серця у дітей з хронічними захворюваннями бронхолегеневої системи // Перинатологія та педіатрія. - 2004. - №3. - С.55-57.
4. Белоусова И.С., Сухоруков В.С. Применение метаболических препаратов в лечении детей с гиперактивным мочевым пузырем // Вопр. соврем. педиатрии. - 2005. - Т.4, №6. - С.22-27.
5. Волосовець О.П. Синдром дезадаптації серцево-судинної системи у дітей, які зазнають негативного впливу екологічних факторів довкілля // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 1998. - №1. - С.17-19.
6. Вторичные эндокринные кардиомиопатии в детском возрасте / Волосовец А.П., Кривоустов С.П., Криворук И.М., Черний Е.Ф. // Новости медицины и фармации. - 2006. - №14 (196). - С.17-18.
7. Гаврисюк В. Клиническая классификация дыхательных и гемодинамических нарушений при заболеваниях легких // Ліки України. -2004. - №11 (88). - С.29-38.
8. Гавриш А.С., Вербицкий В.В., Данилишина М.В. Цитохимия окислительно-восстановительных ферментов вентрикулярных кардиомиоцитов в норме и при острой коронарной недостаточности // Вісн. морфології. - 2002. - №2. - С.305-308.
9. Гончарова О.В. Применение препарата элькар у детей с перинатальными гипоксическими поражениями центральной нервной системы // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. - 2005. - №3. - С.36-41.
10. Горячкина Л.А., Суранова Т.А., Султанова Г.Ф. Элькар в выхаживании недоношенных детей // XI Рос. национальный конгресс «Человек и лекарство». - М., 2004. - С.650.
11. Демин В.Ф., Ключников С.О., Ключникова М.А. Значение соединительнотканых дисплазий в патологии детского возраста // Вопр. соврем. педиатрии. - 2005. - №4 (1). - С.50-56.
12. Диагностика и лечение митохондриальной дисфункции при кардиомиопатиях у детей: Пособие для врачей / Леонтьева И.В., Белозеров Ю.М., Сухоруков В.С. и др. - М.: 2002. - 36с.
13. Динамика показателей функционального состояния иммунокомпетентных клеток при энерготропной терапии у детей с атопическими заболеваниями / Виноградова Т.В., Зиборова Н.В., Пампура А.Н., Клейменова Н.В. // I Всерос. конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». - М., 2002. - С.461.

14. Измайлова Т.Д., Петричук СВ. Морфометрия лимфоцитов как критерий оценки адаптационных резервов у новорожденных детей // III Рос. конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии».- М., 2004.- С.176.
15. Изменение клеточной энергетики у детей с пузырно-мочеточниковым рефлюксом и рефлюкс-нефропатией / Вербицкий В.И., Чугунова О.Л., Яковлева СВ. и др. // I Всерос. конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». - М., 2002.- С.460-461.
16. Использование препарата Элькар (L-карнитин) в педиатрии / Кешишян Е.С, Казанцева Л.З., Николаева Е.А., Тозлиян Е.В. // Terra Medica. -2001.- №4.- С.42-43.
17. Каганов С.Ю. Современные проблемы пульмонологии детского возраста // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. - 2003. - №3. - С.9-16.
18. Казак С.С. Вторичные кардиомиопатии у детей и подростков: взгляд на проблему // Новости медицины и фармации. - 2005. - №6 (166). - С.9-10.
19. Кардіопротектори метаболічної дії: доцільність експериментального і клінічного вивчення / Чекман І.С, Горчакова Н.А., Загородний МЛ. та ін. // Запоріж. мед. журн. - 2003. - №2. - С.251-252.
20. Клембовский А.И. Сухоруков В.С. Митохондриальная недостаточность у детей // Арх. патологии. - 1997. - №5 (59). - С.3-7.
21. Клинико-эндоскопическое обследование детей с хроническими неспецифическими заболеваниями легких, получавших оперативное лечение/ Волков И.К., Катосова Л.К., Лукина О.Ф. и др.// Педиатрия.-1998.- №6.- С.75-79.
22. Ключников С.О., Барышев Ю.А., Ключникова М.А. Функциональные и метаболические особенности детей с недифференцированной соединительно-тканной дисплазией // III Рос. конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии».- М., 2004.- С.608-609.
23. Комплексная гистологическая диагностика полисистемной митохондриальной недостаточности / Меркурьева А.В., Сухоруков В.С., Смирнов А.В. и др. // Вестн. РУДН. Серия: Медицина. - 2003. - № 5 (24). -С.50-53.
24. Кондратьев В.А. Нарушение адаптации сердечно-сосудистой системы у детей с хроническим бронхитом // Педиатрия. - 2000. - №4.- С.31-33.
25. Кудин М.В., Федоров Ю.Н. Применение карнитина в лечении нефропатии у детей из экологически неблагоприятного региона // III Рос. конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии».- М., 2004.- С.278-279.
26. Кушаковский М.С. Метаболические болезни сердца.- СПб.: Фолиант, 2000. - 128с.
27. Леонтьева И.В. Миокардиодистрофии у детей (этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение).- М.: 2004.- 75с.
28. Медикаментозная коррекция нарушений биоэнергетики у больных с моногенными заболеваниями соединительной ткани (синдромы Марфана и Элерса-Данлоса) / Семячкина А.Н., Николаева Е.А., Семячкина С.В. и др. // Педиатрическая фармакология.- 2003.- №1 (1).- С.41-44.
29. Метаболічні кардіопротектори: фармакологічні властивості і застосування в клінічній практиці: Методичні рекомендації / Візір В.А., Волошина І.М., Волошин М.А. та ін. - Запоріжжя, 2006. - 34с.
30. Митохондриальные дисфункции при наследственных и приобретенных заболеваниях почек у детей / Нижегородцева Т.В., Ершова С.А., Игнатова М.С., Новиков П.В. // I Всерос. конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии».- М., 2002.- С.471-472.
31. Нарциссов Р.П. Анализ изображения клетки – следующий этап развития клинической цитохимии в педиатрии // Педиатрия.- 1998.- №4.- С.101-105.
32. Николаева Е.А., Семячкина С.В., Васильев С.У. Основные способы медикаментозного лечения детей с митохондриальными заболеваниями // Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. Т.2 «Клиническая генетика» / Под ред. А.Д.Царегородцева, В.А.Тоболина.- М.: Медпрактика, 2002.- С.32-44.
33. Пінчук О.О. Зміни гемоциркуляторних та респіраторних показників при бронхіальній астмі у дітей // Педиатрія, акушерство та гінекологія. - 2005. - №1.- С.10-14.
34. Пінчук О.О. Оцінка порушень серцево-судинної системи у дітей з бронхіальною астмою та їх патогенетична терапія: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. - К., 2005. - 20с.
35. Постгипоксическая кардиопатия у новорожденных: клиническая характеристика и этапная терапия / Ледяев М.Я., Заячникова Т.Е., Леденев Б.Б., Ананьева Я.А. // Вестн. педиатрической фармакологии инутрициологии.- 2004.- №1 (2).- С.15-22.
36. Рачинский С.В., Таточенко В.К., Волков И.К. Место хронической пневмонии и хронического бронхита в бронхолегочной патологии у детей // Педиатрия. - 2004. - №1. - С.61-65.
37. Ростовская В.В., Шабельникова Е.И. Показатели полисистемных митохондриальных нарушений у детей с гидронефрозом // II Рос. конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии».- М., 2003.- С.466-467.
38. Смирнова М.О., Розина Н.Н. Хронический бронхит у детей: Определение, клинические варианты // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. - 2004. - №3 - С.14-16.
39. Соболев В.А., Головской Б.В. Особенности структурного и электрического ремоделирования миокарда при заболеваниях легких с обструктивным и рестриктивным типами нарушения вентиляции // Клинич. медицина. - 2003. - №5. - С.23-25.
40. Состояние клеточной энергетики у детей с экстремально низкой массой тела / Чугунова О.Л., Думова С.В., Гераськина В.П. и др. // III Рос. конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». - М., 2004. - С.210.
41. Спичак Т.В., Иванов А.Л., Лукина О.Ф. Состояние сердечнососудистой системы при облитерирующем бронхолите у детей// 9-й Национальный

конгресс по болезням органов дыхания: Сб. резюме.- М., 1999.-XoLVII.2.-С.366.

42. Сравнительная диагностическая ценность анализа скелетной мышцы и лимфоцитов при митохондриальных болезнях / Сухоруков В.С. Нарциссов Р.П., Петричук С.В. и др. // Арх. патологии. - 2000. - №2. - С.19-21.

43. Страхов С.Н. Легочная гемодинамика при острых и хронических воспалительных заболеваниях легких у детей // Мед. радиология.- 1988.-№6.- С.8-13.

44. Сухоруков В.С. Нарушение клеточного энергообмена у детей. - М.: 2004. - 80с.

45. Тиотриазолин в комплексном лечении функциональных заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей и подростков / Боярская Л.Н., Мазур В.И., Солодова И.В. и др. // Провизор. - 2003. - №6. - С.22-23.

46. Ферментный статус лимфоцитов при воспалительных заболеваниях кишечника у детей / Цымбалова Е.Г., Потапов А.С., Петричук С.В., Шищенко В.М. // Материалы IV Всерос. конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». - М., 2005. - С.617.

47. Царегородцев А.Д., Николаева Е.А., Сухоруков В.С. Коррекция метаболических состояний при различных патологических состояний у детей. - М.: 2006. - 87с.

48. Цитохимические показатели клеточной энергетики у недоношенных детей при различных патологических состояниях / Думова С.В., Чугунова О.Л., Гераськина В.П. и др. // III Рос. конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии».- М., 2004.- С.170-171.

49. Эффективность применения лекарственного препарата Элькар в терапии новорожденных с гипоксической ишемией миокарда / Гнусаев С.Ф., Шибачев А.Н., Федерякина О.Б., Иванов Д.А. // Вестн. педиатрической фармакологии инутрициологии.- 2005.- Т.2, №4.- С.11-14.

50. Age-dependent modulation of DNA repair enzymes by covalent modification and subcellular distribution / Szczesny B., Bhakat K.K., Mitra S., Boldogh I. //

Mech. Ageing. Dev. - 2004.- Vol.125, N10-II. - P.755-765.

51. Antioxidant enzymes in blood of patients with Friedreich's ataxia / Tozzi G., Nuccetelli M., Lo Bello M., Bernardini S. et al. // Arch. Dis. Child.-2002.- Vol.86, N5. - P.376-379.

52. Feldman A.M., Mc Namara D. Myocarditis // New. Engl.J.Med. - 2000. -Vol.342. - P1388-1397.

53. Fry C.H., Wu C. The cellular basis of bladder instability // Br. J.Urol. - 1998.- Vol.81. - P.1-8.

54. Hogg J.C. Chronic bronchitis: the role of viruses // Semin. Respir. Infect. - 2000. - Vol.15, N1. - P.32-40.

55. Hoizmann D., On P.M., Felix H. Diagnostic approach to primary ciliary dyskinesia: a review // Eur. J. Pediatr. - 2000. - Vol.156, N1-2. - P.95-98.

56. Marked aging-related decline in efficiency of oxidative phosphorylation in human skin fibroblasts / Greco M., Villani G., Mazzucchelli F., Bresolin N. et. al. // FASEB J. - 2003. - Vol.17, N12. - P.1706-1708.

57. Metabolic modulation of acute myocardial infarction: the ECLA Glucose Insulin Potassium Pilot Trial / Diaz R., Paolasso E., Piegas L. et al. // Circulation. - 1998. - Vol. 98. - P.2227-2234.

58. Owen R., Flott T.R. Approaches and limitation to gene therapy for mitochondrial diseases // Antioxid. Redox. Signal. - 2001.- Vol.3, N3. - P.451-460.

59. Oxidative stress mediates tumor necrosis factor-alpha-induced mitochondrial DNA damage and dysfunction in cardiac myocytes / Suematsu N., Tsutsui H., Wen J., Kang D. et al. // Circulation. -2003. - Vol.107, N10.- P.1418-1423.

60. Patel M., Li Q.Y. Age dependence of seizure-induced oxidative stress // Neuroscience. - 2003.- Vol.118, N2. - P.431-437.

61. Peripheral lymphocytes as a mitochondrial insufficiency test / Suchorukov V.S., Natsissov R.P., Petrichuk S.V. et al. // Eur. J. Med. Res. - 2000.- Vol.5, N1.- P.48-49.

62. Winter S.C., Buist N.R. Cardiomyopathy in childhood, mitochondrial dysfunction, and the role of L-carnitine // Am. Heart. J. - 2000. - Vol.02, N139, Pt 3.- S.63-69.



УДК: 613.1:664.641.12:577.118(477.63)

*Е.М. Білецька **,
*Н.М. Зубик **,
*С.Ф. Плачков ***,
*С.А. Риженко ****,
*П.В. Переярченко ****

МІКРОЕЛЕМЕНТНИЙ СКЛАД ПШЕНИЧНОГО БОРОШНА ДНІПРОПЕТРОВСЬКОЇ ОБЛАСТІ ТА ЙОГО ЗАЛЕЖНІСТЬ ВІД ПРИРОДНО- АНТРОПОГЕННИХ ФАКТОРІВ

*Дніпропетровська державна медична академія**
кафедра загальної гігієни
(зав. - д. мед. н., проф. Е.М.Білецька)
*Новомосковська районна санітарно-епідеміологічна станція***
(гол. лікар – С.Ф.Плачков)
*Дніпропетровська обласна санітарно-епідеміологічна станція****
(гол. лікар – д. мед.н. С.А.Риженко)

Ключові слова: селен,
мікроелементи, важкі метали,
пшеничне борошно, техногенне
забруднення
Key words: selenium, trace elements,
heavy metals, wheaten flour,
environmental pollution

Резюме. Проведені дослідження содержания селена и других био-микроэлементов в пшеничной муке с целью определения степени влияния на их концентрацию антропогенных и природных факторов, технологии переработки зерна, выращенного в различных сельских районах Днепропетровской области. Определены ведущие факторы, влияющие на уровень биотических и токсических металлов в муке. Установлено, что на микроэлементный состав муки влияют как антропогенные факторы загрязнения окружающей среды, так и геохимические особенности районов прорастания зерна и процессы зернообработки. Выявлено, что Днепропетровская область относится к территориям со средним уровнем микроэлементов селена и меди в пшеничной муке, что, на фоне сниженной концентрации в ней цинка и повышенного содержания свинца и кадмия, может негативно влиять на уровень здоровья населения региона.

Summary. The researches on selenium content and other biotic trace elements in a wheat flour are done to define degree of impact on their concentration of anthropogenic and natural factors, technologies of grain processing on territory of Dnepropetrovsk region. The leading factors which impact a level of biotic and toxic metals in flour are determined. It was established, that microelement content of flour depends both on anthropogenic factors of environmental pollution and geochemical features of areas of grain sprouting and grain processing. It was revealed, that Dnepropetrovsk region refers to the territories with an average level of selenium and cooper content in wheaten flour. On a background of the reduced concentration of zinc and increased lead and cadmium content this can indirectly impact level of population's health of a region.

Рівень надходження мікроелементів до організму людини значною мірою залежить від їх вмісту в об'єктах довкілля. Надлишок чи недостатня кількість окремих хімічних елементів та їх сполук приводять до виникнення різних патологічних станів [7, 15], особливо в умовах зростання техногенного навантаження [8]. Надмірна хімізація та урбанізація умов життя сучасної людини призвела до збільшення захворюваності серцево-судинними хворобами, злоякісними новоутвореннями, зниження рівня репродуктивного здоров'я та скорочення тривалості життя [1, 8].

Ось чому в останні роки зросла увага вчених до проблеми забезпечення організму людини металами-мікроелементами, серед яких важлива

роль належить селену, як надзвичайно важливого та недостатньо вивченому елементу [5, 7, 9, 11, 14].

Відомо, що основним фактором, який впливає на величину забезпечення організму людини селеном, являється його вміст у ґрунті, в зернових, борошні, хлібобулочних виробках, які використовуються в даному регіоні, дієтичні звички населення, а також вплив, пов'язаний з антропогенним забрудненням довкілля [7, 9, 12, 16]. В зв'язку з тим, що продукти переробки пшениці на території України забезпечують близько 50% від фізіологічної потреби населення у цьому мікроелементі [5, 7] і відображують його вміст у ґрунті, дослідження концентрації даного біотика, поряд з вивченням інших біотичних та

абіотичних мікроелементів – цинку, міді, свинцю та кадмію у пшеничному борошні є актуальним для вивчення рівня забруднення важкими металами об'єктів довкілля з можливістю подальшого визначення рівня забезпеченості населення есенціальними та рівня навантаження токсичними мікроелементами.

Вищезазначене обумовило мету нашої роботи – дослідити і дати гігієнічну оцінку вмісту есенціальних та токсичних мікроелементів у пшеничному борошні з визначенням впливу на їх рівень геохімічних, антропогенних чинників та технологій зернопереробки в умовах Дніпропетровської області.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Проведено дослідження вмісту селену, свинцю, кадмію, цинку та міді у пшеничному борошні різного гатунку (655 досліджень), отриманому з зерна, вирощеного на території 8 сільських районів Дніпропетровської області. Райони відрізняються між собою за щільністю населення, інтенсивністю розвитку промисловості, географічним розташуванням. Так, на території Дніпропетровського, Нікопольського, Криворізького та Криничанського районів розташовані промислові міста та індустріальні об'єкти. В той же час Верхньодніпровський та Новомосковський райони є переважно сільськогосподарськими з незначним промисловим потенціалом. Апостолівський район характеризується неблагополучною екологічною ситуацією на фоні низького рівня розвитку промисловості. Межевський район – переважно аграрний, але підлягає інтенсивному промислому забрудненню трансграничного походження від сусідньої Донецької області. Крім того, проведений аналіз борошна змішаного походження з урахуванням привізного зерна з інших областей України.

Дослідження виконані сумісно з лабораторією санітарно-гігієнічних досліджень Дніпропетровської обласної санітарно-епідемічної станції (головний лікар – д.мед.н. С.А.Риженко)

Відбір проб борошна проводили згідно з ГОСТом 27668-88 «Мука и отруби». Відібрані зразки висушували при температурі 40°C до постійної ваги та зберігали при кімнатній температурі в сухому прохолодному місці до початку аналізу.

Підготовку проб борошна для дослідження на вміст селену проводили шляхом деструкції органічних речовин на водяній бані в присутності суміші азотної, сірчаної кислот та перекису водню, на вміст інших металів – шляхом сухого озоління при високих температурах з наступною

обробкою азотною та соляною кислотами. Дослідження виконували методом інверсійної вольтамперометрії на приладі АВА-2 відповідно до існуючих методик виконання вимірювань. Як стандартні розчини використовували Міждержавні стандартні зразки складу розчинів іонів селену, свинцю, кадмію, цинку та міді Фізико-хімічного інституту НАН України, м. Одеса.

Оцінку отриманих даних проводили згідно з нормативним документом «Медиико-биологические требования и санитарные нормы качества продовольственного сырья и пищевых продуктов, 1990 г.».

Отримані результати опрацьовані за допомогою традиційних методів варіаційної статистики [6].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз концентрацій есенціальних і токсичних мікроелементів у пшеничному борошні як місцевого походження, так і змішаного, свідчить про те, що їх величини відповідають вимогам санітарного законодавства (табл. 1). Виконати гігієнічну оцінку вмісту селену було неможливо, оскільки його вміст у харчових продуктах в цілому, і в борошні зокрема, на сьогоднішній день не регламентується, що потребує належної уваги, як для елемента подвійного есенціального та токсичного значення [5, 14, 15].

Порівнюючи отримані нами дані стосовно селену з результатами досліджень інших вчених, слід відзначити, що йому притаманна велика різниця коливань в залежності від території вирощування зерна. Вміст селену у пшеничному борошні Дніпропетровської області за середнім значенням становить $0,178 \pm 0,0045$ мг/кг і знаходиться в межах величин, характерних для Російської Федерації, з урахуванням привізних продуктів (0,08-0,6 мг/кг) [5], дещо вище, ніж на території Одеської області (0,088-0,145 мг/кг) [10]. У порівнянні з даними [7], за якими концентрація селену у пшеничному зерні та зернопродуктах на території України у 90-х роках становила $0,28 \pm 0,1$ мг/кг, середня концентрація цього елемента у пшеничному борошні на території нашої області нижча, що, можливо, пов'язано з особливостями джерел забруднення, метеорологічними і геохімічними факторами, ландшафтною специфікою та рівнем доступності мікроелементу для рослин [4], з суттєвими втратами мікроелементу в процесі розмолу – до 10-30% [5, 7], а також з чутливістю методу визначення, який не завжди наводиться авторами.

Середня концентрація свинцю у борошні Дніпропетровської області становить $0,16 \pm 0,0065$ мг/кг, що в 1,22 раза вище даних (0,01 – 0,131 мг/кг), характерних для промислово-аграрного

регіону Російської Федерації [2]. Кадмій у борошні визначається в концентрації $0,039 \pm 0,0015$ мг/кг, що в 1,8 раза вище максимального вмісту даного токсиканту в борошні інших промислово розвинутих територій ($0,001 - 0,0211$ мг/кг) [1, 2]. Концентрація цинку за середніми показниками становить $5,61 \pm 0,26$ мг/кг, що на 20%

нижче даних літератури щодо його фонового рівня у пшеничному борошні різної якості ($7,0 - 18,5$ мг/кг) [9]. Середній вміст міді у пшеничному борошні Дніпропетровської області становить $2,18 \pm 0,067$ мг/кг, що відповідає біологічним значенням для даної харчової сировини ($1,0 - 2,9$ мг/кг) [9].

Таблиця 1

Вміст біотичних та абіотичних металів у пшеничному борошні Дніпропетровської області різного походження ($M \pm m$)

Вид борошна	Метали, мг/кг				
	Se	Zn	Cu	Pb	Cd
Місцеве, з зерна, вирощеного на території Дніпропетровської області	$0,178 \pm 0,0045$	$5,61 \pm 0,26$	$2,18 \pm 0,067$	$0,160 \pm 0,0065$	$0,039 \pm 0,0015$
Змішане, з урахуванням привізного зерна з інших областей України	$0,182 \pm 0,016$	$6,01 \pm 0,37$	$1,94 \pm 0,14$	$0,148 \pm 0,019$	$0,038 \pm 0,0058$
ГДК*	-	50,0	10,0	0,5	0,1

Примітка: * Медико-біологічні вимоги та санітарні норми якості продовольственого сиров'язи та харчових продуктів, 1990г.

При аналізі даних, наведених у таблиці 1, помітна певна різниця вмісту металів у пшеничному борошні, отриманому із зерна, вирощеного на території Дніпропетровської області, у порівнянні зі змішаним борошном ВАР «Дніпромлин», що є одним з основних постачальників борошна для хлібозаводів області. Так, вміст свинцю, кадмію та міді вищий у борошні місцевого виробництва, в той час як концентрація селену та цинку, навпаки, дещо вища у змішаному борошні. Проте існуючі відмінності статистично недостовірні та пояснюються тим, що частка привізного зерна (Кіровоградська, Запорізька, Миколаївська та Полтавська області) становить лише 30% від загальної кількості.

Вміст металів у пшеничному борошні в залежності від району Дніпропетровської області наведений у таблиці 2. Аналіз цих результатів свідчить, що концентрація селену у пшеничному борошні із зерна, вирощеного на території області, коливається в межах $0,156 \pm 0,017$ мг/кг - $0,206 \pm 0,01$ мг/кг і відповідає даним таких країн, як США ($0,03-0,66$ мг/кг), Англія ($0,02-0,53$ мг/кг), Венесуела ($0,132-0,51$ мг/кг), але вища, ніж в країнах із низьким вмістом селену у продуктах харчування – Фінляндія ($0,005-0,120$ мг/кг), Нова Зеландія ($0,004-0,09$ мг/кг), біогеохімічні селендефіцитні райони Китаю - $0,005-0,02$ мг/кг [5]. Отже, Дніпропетровську область мож-

на віднести до територій з середнім вмістом селену у пшеничному борошні.

Слід підкреслити, що концентрація даного біотика у Новомосковському районі в середньому в 1,3 раза вища у порівнянні з промислово розвинутими районами області ($p < 0,01$). Що ж стосується Верхньодніпровського району, то вміст селену в борошні вищий в 1,3 раза лише у порівнянні з Нікопольським та Криворізьким районами ($p < 0,05$).

Концентрація свинцю у пшеничному борошні в різних районах області коливається від $0,131 \pm 0,0085$ мг/кг до $0,257 \pm 0,025$ мг/кг, тобто не перевищує гігієнічний норматив. Найвища концентрація свинцю характерна для пшеничного борошна з зерна, вирощеного на території Апостолівського району – $0,257 \pm 0,025$ мг/кг, що в 1,5 - 2,5 раза вище, ніж в інших районах області ($p < 0,001$).

Вміст свинцю у борошні умовно «чистих» Новомосковського та Верхньодніпровського районів у 1,2 - 1,6 раза ($p < 0,01$) нижчий, ніж у борошні районів, що характеризуються значним розвитком промисловості. Виняток становить вміст свинцю у пшеничному борошні Криничанського району, де відсутня статистично значуща різниця у порівнянні з Верхньодніпровським районом. Необхідно відмітити, що вміст свинцю в Апостолівському та Межевсь-

кому районах на 128 - 247% вищий ($p < 0,001$) у порівнянні з Новомосковським та Верхньодніпровським районами і знаходиться на рівні промислово розвинутих територій.

Кадмій, як ксенобіотик, міститься у пшеничному борошні у концентраціях, що коли-

ваються від $0,026 \pm 0,0029$ мг/кг до $0,057 \pm 0,0051$ мг/кг. Його вміст у борошні в 1,4 - 1,7 раза вищий у Криворізькому ($p < 0,001$) та Криничанському ($p < 0,01$) районах у порівнянні з Верхньодніпровським та Новомосковським районами.

Таблиця 2

Вміст мікроелементів у пшеничному борошні по районах Дніпропетровської області, мг/кг ($M \pm m$)

Район спостереження	Se	Zn	Cu	Pb	Cd
Апостолівський	$0,166 \pm 0,014$	$9,05 \pm 0,77$	$2,02 \pm 0,17$	$0,257 \pm 0,025$	$0,026 \pm 0,003$
Верхньодніпровський	$0,199 \pm 0,014$	$3,04 \pm 0,20$	$2,64 \pm 0,18$	$0,131 \pm 0,009$	$0,035 \pm 0,0025$
Дніпропетровський	$0,169 \pm 0,013$	$7,28 \pm 0,42$	$1,95 \pm 0,16$	$0,166 \pm 0,008$	$0,044 \pm 0,0046$
Криворізький	$0,156 \pm 0,017$	$4,26 \pm 0,15$	$2,27 \pm 0,08$	$0,158 \pm 0,01$	$0,057 \pm 0,005$
Криничанський	$0,171 \pm 0,012$	$4,82 \pm 0,28$	$2,13 \pm 0,11$	$0,135 \pm 0,006$	$0,047 \pm 0,005$
Межевський	$0,195 \pm 0,012$	$7,73 \pm 1,0$	$2,51 \pm 0,16$	$0,168 \pm 0,0083$	$0,03 \pm 0,0009$
Нікопольський	$0,158 \pm 0,018$	$5,7 \pm 0,21$	$1,38 \pm 0,11$	$0,156 \pm 0,006$	$0,043 \pm 0,0041$
Новомосковський	$0,206 \pm 0,01$	$3,61 \pm 0,14$	$2,52 \pm 0,11$	$0,104 \pm 0,008$	$0,034 \pm 0,0027$
ГДК*	-	50,0	10,0	0,5	0,1

Примітка: * Медико-біологічні вимоги та санітарні норми якості продовольственого сиров'язу та їдичевих продуктів, 1990 г.

Концентрація цинку коливається від $3,04 \pm 0,2$ мг/кг до $9,05 \pm 0,77$ мг/кг, що відповідає нижній межі біологічної норми для пшеничного борошна. Вміст даного біотичного мікроелементу, як і свинцю, у 1,2 - 2,4 ($p < 0,001$) раза вище у промислово розвинутих районах у порівнянні з умовно «чистими». Вміст цинку в борошні Апостолівського та Межевського районів знаходиться на рівні вмісту у промислово забруднених районах.

Концентрація міді за середніми величинами у пшеничному борошні коливається від $1,38 \pm 0,11$ мг/кг до $2,64 \pm 0,18$ мг/кг та, на відміну від інших металів, має дещо інші особливості. Так, у Верхньодніпровському та Новомосковському районах вона в 1,2 - 1,9 раза вища у порівнянні з вмістом у борошні Дніпропетровського, Нікопольського ($p < 0,001$) та Криничанського ($p < 0,01$) районів.

Проведений кореляційний аналіз між вмістом есенціальних та токсичних мікроелементів у пшеничному борошні в цілому по Дніпропетровській області свідчить про відсутність між ними достовірного кореляційного зв'язку. Отже, на перших ланках біогеохімічних циклів масо-переносу металів не спостерігається вираженої конкурентної взаємодії, а їх концентрації у рослинних продуктах залежать від наявності

розчинних фракцій вказаних металів у ґрунтах, зумовлених як природним вмістом, так і антропогенним впливом в кожному окремому районі області.

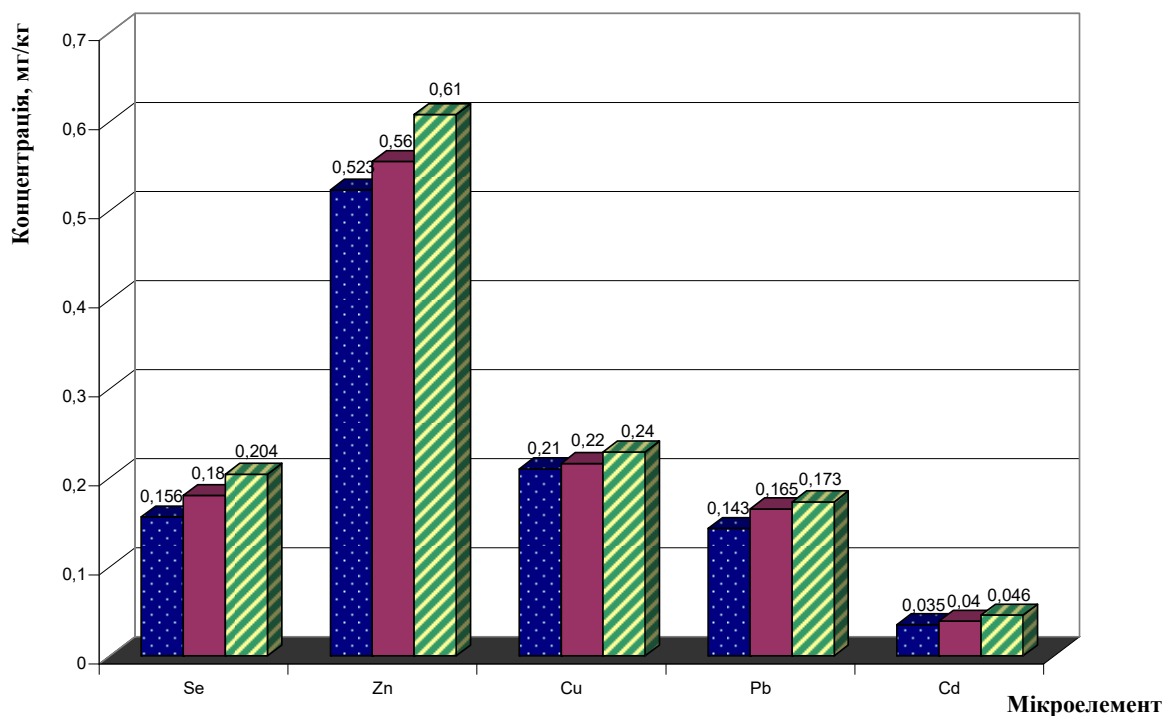
Аналіз концентрацій металів в залежності від гатунку борошна виявив наступне (рис. 1). В цілому, у пшеничному борошні вищого гатунку вміст металів помітно нижчий у порівнянні з борошном першого та другого гатунків. Найбільша концентрація вказаних мікроелементів міститься у борошні другого гатунку.

Проте статистично достовірні відмінності виявлено лише для селену, свинцю та кадмію. Так, у борошні першого гатунку концентрація свинцю ($p < 0,05$) та селену ($p < 0,01$) у 1,2 раза вища, ніж у борошні вищого гатунку; в 1,3 раза вищий вміст кадмію ($p < 0,01$) та селену ($p < 0,001$) у пшеничному борошні другого гатунку у порівнянні з борошном вищого гатунку. Причиною даної різниці у концентраціях є більш досконаліша технологія обробки пшеничного зерна при виготовленні борошна вищого гатунку, в результаті чого втрачається певна кількість мікроелементів, особливо тих, що містяться в надзвичайно малих концентраціях. На вміст мікроелементів цинку та міді, концентрації яких у пшеничному борошні більш ніж на порядок

вищі у порівнянні з селеном, свинцем та кадмієм, процес виробництва борошна із зернопродуктів впливає меншою мірою, тому різниця у концентраціях є, але вона статистично недостовірна.

Таким чином, отримані дані аргументують

необхідність подальших досліджень мікроелементного забезпечення організму людини за умов існування в промислово забрудненому регіоні.



Примітки: концентрація цинку та міді подана в $\text{мг/кг} \cdot 10^{-1}$; концентрація кадмію – в $\text{мг/кг} \cdot 10$
■ - борошно вищого гатунку, ■ - першого, ■ - другого гатунку

Вміст мікроелементів у пшеничному борошні в залежності від його гатунку

ВИСНОВКИ

1. Пшеничне борошно Дніпропетровської області містить мікроелементи цинк, мідь, свинець та кадмій у концентраціях, які за середніми величинами відповідають гігієнічним нормативам. Вміст селену на сьогоднішній день у даній харчовій сировині не регламентується, що вимагає належної уваги, оскільки, поряд із есенціальністю, він є токсичним елементом.

2. Дніпропетровська область відноситься до територій з середнім рівнем вмісту селену та міді, з низьким рівнем цинку у пшеничному борошні, що, поряд з підвищеним вмістом

свинцю та кадмію, може негативно впливати на стан здоров'я населення.

3. У процесі переробки зерна у пшеничному борошні знижується вміст селену, свинцю та кадмію в 1,2-1,3 раза та відбувається незначне зниження цинку та міді. Отже, пшеничне борошно вищого гатунку у порівнянні із таким першого і другого гатунків більш безпечно для вживання населенням промислового регіону, але менш біологічно активне за вмістом в ньому мікроелементів.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аверьянов В.Н., Боев В.М., Дунаев В.Н. Гигиеническая оценка влияния окружающей среды на состояние здоровья промышленного города в условиях страховой медицины // Гигиена и санитария. - 2003. - №2. - С. 11-15.

2. Гигиеническая оценка содержания микроэлементов в питьевой воде и продуктах питания в системе социально-гигиенического мониторинга / Боев В.М., Лесцова Н.М., Амерзянова Н.М. и др. // Гигиена и санитария. - 2002. - №2. - С. 71-73.

3. Ермаков В.В. Геохимическая экология как следствие системного изучения биосферы // Проблемы биогеохимии и геохимической экологии. – М.: Наука, 1999. – Т.23. – С.152-182.

4. Проданчук М.Г., Мудрий І.В. Актуальні питання охорони ґрунту від антропогенного забруднення важкими металами та небезпечність їх транслокації по системі ґрунт – рослина - людина // Гігієна населених міст. – К., 2001. – Т.1, Вип. 38. – С.244-247.

5. Селен в організмі людини / Тутельян В.А., Княжев В.А., Хотимченко С.А. и др. Метаболизм, антиоксидантные свойства, роль в канцерогенезе. – М.:РАМН, 2002. – 224 с.

6. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.:МОРИОН, 2001. – 408 с.

7. Сучков Б.П. Гігієнічне значення селену як мікроелемента: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 1996. – 46 с.

8. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин / А.М.Сердюк, Э.Н.Белицкая, Н.М.Паранько, Г.Г.Шматков. – Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС, 2004. – 148 с.

9. Химический состав пищевых продуктов. Справочные таблицы содержания аминокислот, жир-

ных кислот, витаминов, макро- и микроэлементов, органических кислот и углеводов Кн. 2 / Под ред. И.М.Скурихина. – М.: ВО «Агропромиздат», 1987. – 359 с.

10. Щелкунов Л.Ф., Дудкин М.С., Голубкина Н.А. Биогеохимия микроэлемента селена в одесском регионе Украины // Довкілля та здоров'я. – 2001. – №3. – С. 20 – 24.

11. Barceloux DG. Selenium // J. Toxicol. Clin. Toxicology. – 1999. – Vol. 37, N 2. – P. 145 – 172.

12. Ellis D.R., Salt D.E. Plants, selenium and human health // Curr. Opin. Plant. Biol. - 2003. - Vol. 6. - P. 273-279.

13. Goldhaber S.B. Trace element risk assessment: essentiality vs. toxicity // Regulatory Toxicology Pharmacology. – 2003. – Vol. 38. – P. 232 – 242.

14. Speiglers G. Dealing with micronutrients with a narrow safety margin // Problems Nutrition. – 2002. – Vol. 71, N 1. – P. 28-35.

15. Thomson C.D. Assessment of requirements for selenium and adequacy of selenium status: a review // Eur. J. Clin. Nutr. - 2004. - Vol.58. - P.391 - 402.

16. Wilplinger M., Sima A., Pfannhauser W. Selenium traces in food and their connection to soil levels // Lebensmittelchemie. – 1998. – Vol. 52, N 4. – P. 93-94.



УДК 614.25/3:616-036.22

**В.І. Моргачова,
О.П. Штена**

*Дніпропетровська міська санітарно-епідеміологічна станція
(гол.лікар - к.мед.н.О.П.Штена)*

Ключові слова: санітарно-епідеміологічна служба, законодавча база, повноваження головних державних санітарних лікарів територій

Key words: sanitary-epidemiological service, legislative basis, powers of state sanitation physicians of territories

ПИТАННЯ БЕЗ ВІДПОВІДЕЙ

Резюме. В статті поднят вопрос несовершенства законодательной базы в сфере обеспечения санитарно-эпидемиологического благополучия населения. Авторами рассмотрены полномочия и права главных государственных санитарных врачей территорий согласно статье 41 Закона Украины «Об обеспечении санитарного и эпидемического благополучия населения» и пункту 10 «Положения о государственном санитарно-эпидемиологическом надзоре в Украине». Указано на необходимость разработки регламента деятельности санитарно-эпидемиологической службы по данному вопросу.

Summary. In the article a question of legislative basis imperfection in the sphere of sanitary-epidemiological provision of population's health is raised. The authors considered powers and rights of chief state sanitation physicians of territories according to article 41 of Law of Ukraine "About provision of sanitary and epidemiologic health of population" and item 10 «Concepts about state of sanitary-epidemiologic supervision in Ukraine». The necessity of elaboration of regulations of activity of sanitary-epidemiologic service on this is stated.

Останнім часом опубліковано ряд статей стосовно організації діяльності санітарно-епідеміологічної служби [1-9], в яких відмічається недосконалість законодавчої бази. Прийшов час

предметно розглянути питання: у чому основні проблеми і що потрібно для територіальних санепідстанцій у частині вдосконалення законодавства.

З цією метою ми розглянули систему санітарно-епідеміологічної служби України, виходячи зі статті 31 Закону України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення» і пункту 5 «Положення про державний санітарно-епідеміологічний нагляд в Україні».

Згідно з цими документами, санітарно-епідеміологічні станції входять в одну з чотирьох груп установ санітарно-епідеміологічної служби «Установи і заклади державної санітарно-епідеміологічної служби центрального органу в галузі охорони здоров'я», що складається із шести видів установ. Це дозволяє зробити висновок, що задачі і функції державного санітарного нагляду не можна повною мірою переносити на санітарно-епідеміологічні станції, що найчастіше відбувається на територіях.

З огляду на вищесказане, ми розглянемо повноваження головних державних санітарних лікарів, передбачені статтею 41 Закону України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення», і права, передбачені пунктом 10 «Положення про державний санітарно-епідеміологічний нагляд в Україні».

Ми бачимо, що повноваження і права головних державних санітарних лікарів значною мірою збігаються. У той же час права, надані «Положенням...», ширше, ніж повноваження, надані Законом України.

Вивчивши повноваження і права головних державних санітарних лікарів територій, ми відмічаємо, що ряд із них на сьогоднішній день не виконуються, не використовуються, а багато функцій, не прописаних законодавством, нав'язуються санепідстанціям.

Пропонуємо для обговорення деякі з окремих пунктів.

Закон України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення».

Стаття 41. Повноваження головних державних санітарних лікарів та інших посадових осіб, які здійснюють державний санітарно-епідеміологічний нагляд.

Головним державним санітарним лікарям Республіки Крим, областей, міст, районів та їх заступникам, головним державним санітарним лікарям на транспорті та їх заступникам, а також головним державним санітарним лікарям об'єктів з особливим режимом роботи в межах відповідних територій (об'єктів) надаються повноваження:

а) державного санітарно-епідеміологічного нагляду за дотриманням органами виконавчої

влади, місцевого самоврядування, підприємствами, установами, організаціями і громадянами санітарного законодавства.

Обговорюючи дане повноваження, надане головним державним санітарним лікарям, ми відзначаємо наступне. У статті 2 цього закону зазначено: «Законодавство України про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення (санітарне законодавство) базується на Конституції України і складається з Основ законодавства України про охорону здоров'я, цього Закону, законів України "Про боротьбу із захворюванням на туберкульоз", "Про запобігання захворюванню на синдром набутого імунodefіциту (СНІД) та соціальний захист населення", інших нормативно-правових актів та санітарних норм».

Однак невідомо, як санітарні лікарі повинні ставитися до об'єктів, для яких відсутні санітарні норми, чи повинні здійснювати на них запобіжний і поточний санітарний нагляд? Який порядок постановки на облік об'єктів, для яких немає санітарних норм? Який порядок постановки на облік об'єктів орендованих і інших форм організації, крім закінчених будівництвом?

Відсутній порядок здійснення санітарно-епідеміологічного нагляду за дотриманням органами виконавчої влади, місцевого самоврядування... санітарного законодавства. Який порядок здійснення цього нагляду, якими документами варто керуватися, як часто й у якому обсязі необхідно здійснювати нагляд і т.д.?

Дотепер відсутній перелік документів, що відносяться до «санітарного законодавства», у першу чергу до «інших нормативно-правових актів».

б) систематичного аналізу санітарної та епідемічної ситуації, показників здоров'я населення, окремих його груп.

За якими показниками проводиться аналіз санітарної ситуації? Чи досить показників звітних форм 18 і 40-здоров? Як часто необхідно проводити зазначений аналіз, який його стандартний обсяг? Які показники здоров'я підлягають аналізу, який порядок їхнього надходження в СЕС, яка форма оформлення цих документів? Чим відрізняється ця робота для різних рівнів санепідстанцій?

в) визначення факторів, що можуть шкідливо впливати на здоров'я населення, ступеня створеного ними ризику для здоров'я населення регіону, території, об'єкта, окремих професійних груп тощо.

З огляду на те, що на здоров'я можуть впли-

вати безліч факторів, але далеко не всі з них є гігієнічними, про які фактори йде мова? Ми думаємо, що маються на увазі нормовані гігієнічні фактори, однак це тільки наша думка. Який порядок цієї роботи для різних рівнів СЕС? Яка методика визначення ступеня ризику цих факторів для здоров'я населення?

д) погодження відведення земельних ділянок під забудову та інші види землекористування, місця водозаборів і скидання стічних вод, розташування промислових та інших об'єктів.

Узгодження відводів земельних ділянок під будівництво досить відпрацьовано, є облікові форми, норми розміщення споруджуваних об'єктів.

Однак не ясно, які «інші» види землекористування маються на увазі в даному пункті? Які форми їхнього узгодження, які нормативи?

е) винесення рішень про необхідність проведення державної санітарно-епідеміологічної експертизи, визначення складу комісії для її здійснення і затвердження висновків.

Про що йде мова, стосовно різних рівнів санепідстанцій? Який порядок і цілі цієї роботи, які форми узгодження?

є) погодження регіональних і місцевих програм у галузі соціально-економічного розвитку.

Який порядок узгодження? Хто повинен ці програми подавати на узгодження? Які документи повинні бути подані для узгодження? Яка форма узгодження?

з) погодження видачі, а в передбачених законодавством випадках - надання дозволу на здійснення видів діяльності, передбачених цим Законом.

Які види робіт підлягають узгодженню? Який порядок цієї роботи для різних рівнів санепідстанцій? Які документи повинні бути подані? Яка форма узгодження? Які нормативи?

и) безперешкодного входу на територію і у приміщення всіх об'єктів нагляду за службовим посвідченням і обов'язкових для виконання вказівок щодо усунення виявлених **порушень санітарних норм**, а також проведення необхідних лабораторних досліджень.

Як забезпечити нагляд за об'єктами, що не мають санітарних норм? Який порядок дій у випадку перешкоди здійсненню нагляду, взяття проб для лабораторних досліджень, надання даних?

л) застосовування передбачених цим Законом заходів для припинення порушення санітарного законодавства.

Наказом Міністерства охорони здоров'я №67 від 14.04.1995р. «Про затвердження Інструкції

про порядок застосування державною санітарно-епідеміологічною службою України адміністративно-запобіжних заходів (обмеження, тимчасова заборона, заборона, припинення, зупинення)» досить докладно вказується про порядок дій служби при прийнятті адміністративно-запобіжних заходів. Разом із тим, залишається ряд питань, що до кінця не зрозумілі.

Другий абзац пункту 1.4 цього наказу говорить: «При наявності значних санітарних показань (заподіяння або реальна загроза заподіяння шкоди здоров'ю) застосування зазначених заходів є обов'язком посадових осіб держсанепідслужби».

Згідно зі статтею Закону України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення»: «Санітарно-епідеміологічний норматив (гігієнічний норматив, епідеміологічний показник, протиепідемічний норматив) - встановлене дослідженнями припустиме максимальне або мінімальне кількісне та (або) якісне значення показника, що характеризує фактор середовища життєдіяльності за медичними критеріями (параметрами) його безпечності для здоров'я людини та здоров'я майбутніх поколінь, а також стан здоров'я населення за критеріями захворюваності, розповсюдженості хвороб, фізичного розвитку, імунітету тощо». Отже, кожне відхилення від санітарно-гігієнічних регламентів є небезпечним для здоров'я. Методики, що визначає «значні» чи «незначні санітарні показання», немає.

Пункт 4.5 Наказу №67. Матеріали за фактами умисного зриву відповідальною посадовою особою печатки (пломби) з метою відновлення діяльності об'єкта, а також свідоме невиконання постанови (якщо печатка не накладена) подаються головним державним санітарним лікарем до компетентних органів для притягнення до відповідальності.

Хто є компетентними органами? Які документи регламентують діяльність цих органів у зазначених випадках, які дії вони повинні почати?

Пункт 4.6 Наказу №67. Особи, винні в умисному зриві печатки (пломби), зобов'язані відшкодувати збитки, заподіяні самовільним зривом печатки (пломби).

Яка методика розрахунку збитків, хто це повинен робити? Яка форма і порядок дій?

У п.10.15)в) «Положення про державний санітарно-епідеміологічний нагляд в Україні» «Зупинення або припинення інвестиційної діяльності у випадках, встановлених законодавством» невідомий порядок виконання даної міри. Які

існують документи для її реалізації? Які форми висновку?

Розглянувши повноваження і права головних державних санітарних лікарів, систему санепідслужби України, ми не можемо погодитися з думкою окремих фахівців, що критеріями оцінки діяльності санепідстанції повинні бути стан здоров'я і санітарно-гігієнічні умови проживання населення. Це показники, що підлягають аналізу на рівні санепідстанцій. А оцінку діяльності санепідстанцій необхідно проводити по виконанню поставлених задач і наданих повноважень.

У той же час, на сьогодні немає чіткого визначення показників, що повинні аналізува-

тися санепідстанціями різних рівнів, відсутні методики їхнього визначення.

Ми розглянули лише ряд повноважень і прав головних державних санітарних лікарів територій. Можна зробити висновок, що багато з них санепідстанціями не виконуються, або виконуються в міру усвідомлення даного питання, **що є суперечними під час обговорення законності діяльності санепідстанцій**. Відсутні документи, що регламентують діяльність санепідстанцій різних рівнів.

Для більш ефективної роботи санепідстанцій необхідно терміново дати відповідь на поставлені питання.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кундиев Ю.И. Биотические принципы профилактической медицины // Гигиенична наука та практика на рубежі століть: Матеріали XIV з'їзду гігієністів України / За ред. Ю.І.Кундієва, А.М.Сердюка, Є.Г.Гончарука, О.В.Лопушенко. – К., 2004. – Т.1. – С.48-50.

2. Лысый А.Е., Лысая Л.А. О правовом положении санэпидслужбы и ее роли в охране здоров'я населения // Гигиена и санитария. – 1991. – №6. – С.94-96.

3. Моргачова В.І. Напрямки вдосконалення санітарно-епідеміологічної служби великого промислового центра в сучасних умовах // Медичні перспективи. – 2003. – Т. 8, №3. – С.90.

4. Моргачева В.И. Об итогах деятельности государственной санитарно-эпидемиологической службы г.Днепропетровска за последние 10 лет и пути ее совершенствования // Новини науки Придніпров'я. – 2003. – №2. – С.77-83.

5. Напрямки вдосконалення організації діяльності епідеміологів великого промислового центру в сучасних умовах / Моргачова В.І., Штепа О.П., Касьяненко В.Д., Карасьова Т.М. // Тези XIV з'їзду мікро-

біологів та паразитологів. – Полтава, 2005. – С.137.

6. О роли и правовом положении врача гигиениста и эпидемиолога в охране общественного здоровья / Лысый А.Е., Козьрин И.П., Рыженко С.А. и др. // Довкілля та здоров'я. – 2005. – №4. – С.51-61.

7. Проблемы организации государственного санитарного надзора в крупном промышленном центре в современных условиях / Моргачева В.И., Штепа А.П., Карасев Ю.Ф., Касьяненко В.Д. // Довкілля та здоров'я. – 2003. – №3. – С.46-48.

8. Штепа А.П., Моргачева В.И. Касьяненко В.Д. Некоторые подходы к совершенствованию государственного санитарного надзора // Сб. науч. тр. «Строительство, материаловедение, машиностроение». – Днепропетровск, 2002. – Вып.15, ч.2. – С.76.

9. Штепа А.П., Моргачева В.И., Касьяненко В.Д. Социально-гигиенический мониторинг – приоритетное направление в совершенствовании государственного санитарного надзора // Гигиенична наука та практика на рубежі століть: Матеріали XIV з'їзду гігієністів України / За ред. Ю.І. Кундієва, А.М.Сердюка, Є.Г. Гончарука, О.В.Лопушенко. – К., 2004. – Т. 2. – С.259.



УДК 617 (092) БЕРЕЗНИЦЬКИЙ Я.С.

ПРОФЕСОР ЯКІВ СОЛОМОНОВИЧ БЕРЕЗНИЦЬКИЙ (до 60-річчя від дня народження)

22 лютого 2007 року виповнилося 60 років від дня народження відомого українського хірурга, заслуженого діяча науки та техніки України, доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри факультетської хірургії та хірургії інтернів Дніпропетровської державної медичної академії, одного із засновників та Голови правління Асоціації хірургів Дніпропетровської області Якова Соломоновича Березницького.

Я.С.Березницький народився у 1947 році в м. Дніпропетровську.

Після закінчення середньої школи і навчання в технікумі у 1967 році поступив на лікувальний факультет Дніпропетровського медичного інституту. Успішно навчаючись та маючи добрі організаторські здібності, поєднував оволодіння медичними дисциплінами зі спортивними досягненнями, неодноразово захищаючи честь ВУЗу в змаганнях з легкої атлетики та виконавши норму майстра спорту СРСР. Під час навчання особливу увагу приділяв хірургічним дисциплінам. Завдяки енергійності, ініціативності, доброму володінню хірургічною технікою, цілеспрямованості, працюючи лікарем-хірургом Дніпропетровської міської лікарні № 16 (1973-1978 рр.), через 4 роки після закінчення ДМІ (1977) успішно захистив кандидатську дисертацію на тему: «Забрюшинная фиксация выпадающей прямой кишки по методу Д.П.Чухриенко».

З серпня 1978 року – він старший науковий співробітник, а з 1989 року - керівник відділу хірургії органів травлення Дніпропетровського НДІ гастроентерології (з 2000 року – Інститут гастроентерології АМН України). Виконавши великий обсяг експериментальних досліджень та зібравши величезний клінічний матеріал, у 1987 році захистив докторську дисертацію на тему: «Профилактика и лечение послеоперационных поддиафрагмальных абсцессов».

З 1995 по 2000 рік одночасно обіймав посади



Професор Я.С. Березницький

керівника відділу хірургії органів травлення УкрНДІ гастроентерології та завідувача кафедри хірургії інтернів Дніпропетровської державної медичної академії (з 1996 року – кафедра факультетської хірургії і хірургії інтернів).

У 1997 році Я.С.Березницькому присвоєно вчене звання професора кафедри факультетської хірургії і хірургії інтернів Дніпропетровської державної медичної академії. З 2001 року і по теперешній час - керує цією кафедрою.

Я.С.Березницького завжди цікавлять проблеми практичної охорони здоров'я. Ним

виконано численні найскладніші оперативні втручання, серед яких можна виділити реконструктивно-відновлювальні операції на позапечінкових жовчних протоках, шлунку, підшлунковій залозі, ободовій та прямій кишках.

У процесі трудової діяльності повністю розкрився науковий, педагогічний та організаційський талант Я.С. Березницького.

Науково-практичний напрямок його діяльності – хірургічне лікування хворих на абдомінальну та торакальну патологію. Багатий клінічний досвід, досконале знання методів дослідження та оперативного лікування, суміжних дисциплін дозволили професору Я.С.Березницькому розробити ряд нових методик оперативного лікування, впровадити методи ендоскопічної хірургії, прилади та пристрої для профілактики і лікування післяопераційних ускладнень. Професор Я.С.Березницький здійснює велику консультативну та лікувальну роботу не лише в клінічних лікарнях, які є базами кафедри, а й в багатьох лікувальних установах міста та області. Він неодноразово брав участь у консилиумах і виконував найскладніші операції в денний та нічний час в різних ЛПЗ. Тисячі хворих знають професора Я.С.Березницького як прекрасного лікаря, чудового хірурга, чий досвід, глибокі знання, лікарська інтуїція дозволили зберегти їм життя, повернути здоров'я.

Крім наукових досліджень, пов'язаних із хірургією, протягом 15 років професор Я.С.Березницький приділяв значну увагу розробці госпітальних інформаційних систем, спрямованих на вирішення питань, пов'язаних з оцінкою якості лікувально-діагностичного процесу, медико-економічного планування роботи лікувального закладу і фактично наданих медичних ресурсів.

Під керівництвом професора Я.С. Березницького з 1999 року на кафедрі виконуються наукові роботи на теми: «Розробка на базі інформаційних технологій строків та обсягів стаціонарного лікування з невідкладної абдомінальної хірургії, інтенсивної терапії та знеболення» і «Розробка строків та обсягів стаціонарного лікування з невідкладної колоректальної хірургії, інтенсивної терапії та знеболення». На виконання першої теми у 2000 році завдяки ентузіазму керівника кафедри отримано грант міжнародного фонду «Відродження».

Під його керівництвом виконано 3 докторських і 7 кандидатських дисертацій. Учнями професора Я.С.Березницького є професори, завідувачі кафедр Дніпропетровської державної медичної академії С.О.Мунтян, І.М.Бондаренко, співробітники кафедри факультетської хірургії та хірургії інтернів професор В.В.Гапонов, асистенти І.Л.Верхолаз, Р.В.Дука, наукові співробітники та лікарі Державної установи «Інститут гастроентерології АМН України». Серед його учнів – перші в академії зарубіжні клінічні ординатори та аспіранти, які зараз успішно працюють у своїх країнах.

Я.С.Березницький – ерудований і талановитий педагог. Його лекції з курсів факультетської хірургії та хірургії інтернів завжди викликають велику зацікавленість у студентів, інтернів, аспірантів, клінічних ординаторів та лікарів. На кафедрі ним впроваджено мультимедійні лекції з різних розділів хірургії, створено комп'ютерний клас для підготовки та тестування студентів, інтернів і аспірантів. Вперше в академії за ініціативою професора Я.С.Березницького на кафедрі впроваджено фантомний клас, манекени якого дозволяють студентам та інтернам оволодіти багатьма хірургічними маніпуляціями, а викладачам – перевірити вміння та навички майбутніх лікарів.

У 1999 році професору Я.С.Березницькому присвоєно звання заслуженого діяча науки та техніки України. Він є автором понад 300 нау-

кових та науково-методичних робіт, в тому числі 12 монографій, довідників, підручників і науково-методичних посібників, серед яких можна виділити: «Клінічна хірургія», «Клінічні рекомендації для лікарів з питань організації та надання медичної допомоги хворим з гострими хірургічними захворюваннями органів живота», «Уніфіковані клініко-статистичні класифікації хвороб органів травлення», «Організація заготівлі і трансфузії аутокрові та її компонентів в хірургії», підручник «Факультетська хірургія», в якому ним викладено розділ «Обмежені перитоніти», учбовий посібник «Методи дослідження і маніпуляції в клінічній медицині».

Професор Я.С.Березницький вперше в Україні впровадив кредитно-модульну систему викладання факультетської хірургії та хірургії інтернів, виконавши великий обсяг підготовчої роботи та запропонувавши розроблені ним алгоритми викладання цих дисциплін в межах всієї держави. Він є співавтором нової сучасної державної програми навчання за модульною системою для інтернів-хірургів. Під редакцією Я.С.Березницького видано підручник «Хірургія», зміст якого відповідає затвердженій МОЗ України програмі підготовки лікаря загальної практики з питань хірургії у світі переходу на кредитно-модульну систему навчання.

Я.С.Березницький – член Європейської асоціації ендоскопічних хірургів, член правління наукового товариства хірургів України, член редакційної ради науково-практичного журналу «Хірургія України», член спеціалізованої ради академії по захисту дисертаційних робіт, член республіканської проблемної комісії з проктології. З 2005 року – очолює Асоціацію хірургів Дніпропетровської області. Нагороджений грамотами Міністерства охорони здоров'я України, Почесною грамотою Кабінету міністрів України.

Свій ювілей Яків Соломонович зустрічає у розквіті творчих сил, з присутньою йому енергією, темпераментом та оптимізмом, новими науковими ідеями та планами. Ректорат академії, співробітники кафедри факультетської хірургії та хірургії інтернів, численні учні, колеги, Асоціація хірургів Дніпропетровської області щиро вітають дорогого ювіляра із 60-річчям, бажають йому міцного здоров'я, творчого натхнення, подальших успіхів у науковій, практичній і педагогічній діяльності, довгих і щасливих років життя.

*Ректорат Дніпропетровської державної медичної академії,
Асоціація хірургів Дніпропетровської області,
співробітники кафедри факультетської хірургії та хірургії інтернів,
учні,
колеги.*