

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

3 (89) 2005



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНО У 1926 РОЦІ • ПОНОВЛЕНО У 1997 РОЦІ

Засновники

Міністерство охорони здоров'я України
Одеський державний медичний університет

Головний редактор

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

Редакційна колегія

М. Л. Аряєв, Ю. І. Бажора, Г. Ю. Венгер, С. О. Гешелін, А. І. Гоженко, М. Я. Головенко, Л. Я. Грінєва (*відповідальний секретар*), А. І. Даниленко, В. Й. Кресюн (*заступник головного редактора*), О. О. Мардашко, М. М. Надворний, В. К. Напханюк, Ю. М. Сиволап, В. М. Тоцький, В. В. Трохимчук, П. М. Чуєв, О. А. Шандра, О. О. Якименко

Редакційна рада

С. А. Андронаті (Одеса), К. Д. Бабов (Одеса), В. В. Безруков (Київ), Г. М. Бутенко (Київ), О. Ф. Возіанов (Київ), П. Вольф (Німеччина), В. І. Грищенко (Харків), Ю. І. Губський (Київ), Г. В. Дзяк (Дніпропетровськ), Ю. О. Зозуля (Київ), Г. В. Книшов (Київ), П. Г. Костюк (Київ), Г. М. Крижановський (Москва), Ю. Л. Курако (Одеса), А. О. Лобенко (Одеса), Р. Ф. Макулькін (Одеса), В. Ф. Москаленко (Київ), С. Б. Середенін (Москва), Л. Сігал (Ізраїль), О. В. Стефанов (Київ), С. Трахтенберг (США), М. Цегельський (США)



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 3 (89) 2005

Адреса редакції:

65026, Україна, Одеса,
Валіховський пров., 2

Телефони:

(0482) 23-74-24
(0482) 23-29-63

Редактор випуску
В. М. Попов

Літературні редактори
і коректори
Т. М. Ананьєва
А. А. Гречанова
К. П. Ламакіна
Т. В. Мельникова
Р. В. Мерешко
О. М. Фащевська
К. М. Цвигун

Художній редактор
О. А. Шамшуріна

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

Фото на обкладинці —
В. М. Попов

На фото: Яхти
в Одеському порту

Поліграфічні роботи
І. К. Каневський
С. С. Ракул

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

Підписано до друку 13.06.2005.
Формат 60x84/8. Папір письмовий.
Обл.-вид. арк. 16,0
Тираж 400 пр. Зам. 705.
Видано і надруковано
Одеським державним
медичним університетом.
65026, Одеса, Валіховський пров., 2.

Свідоцтво ДК № 668 від 13.11.2001

Науково-практичний журнал

ЗМІСТ



Актуальна тема

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СУБАРАХНОЇДАЛЬНИХ КРОВОВИЛИВІВ, ЗУМОВЛЕНИХ ПОВТОРНИМ РОЗРИВОМ АРТЕРІАЛЬНИХ АНЕВРИЗМ	
Л. А. Дзяк, О. С. Цуркаленко	4
КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ, ОБУМОВЛЕНОЇ ОКЛЮЗІЙНО-СТЕНОЗУЮЧИМ УРАЖЕННЯМ МАГІСТРАЛЬНИХ АРТЕРІЙ ГОЛОВИ І АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	
К. В. Мізякіна	7



Теорія та експеримент

ГАЛАКТОЗАМІНОВИЙ ГЕПАТИТ ЯК МОДЕЛЬ ВИВЧЕННЯ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ КЛІТИННИХ МЕМБРАН	
В. В. Годован, Н. В. Кресюн	11
ВПЛИВ ГЕНТАМІЦИНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК БІЛИХ ЩУРІВ	
А. І. Гоженко, М. П. Владимірова, С. І. Долوماتов, І. А. Кузьменко	15
РОЗПОДІЛ ШЛЯХІВ ВІДТОКУ КРОВІ ВІД ОСНОВНИХ СТРУКТУР ВЕНОЗНОГО НАВКОЛОСЕРЦЕВОГО РУСЛА ЛЮДИНИ ПІСЛЯ ДЕФІНІТИВНОГО ПЕРІОДУ	
Г. В. Довгаль	19
ДОСЛІДЖЕННЯ ПОРІВНЯЛЬНОЇ НЕЙРОТОКСИЧНОСТІ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ ПРОТИПУХЛІННИХ ПРЕПАРАТІВ	
О. В. Кузнєцова, В. В. Степула, Б. Нікель, О. А. Шандра, Р. С. Вастьянов	21
ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ МАЗІ «ТРОФЕПАРИН» НА ПОКАЗНИКИ ГЕМОКОАГУЛОГРАМИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТРОМБОФЛЕБІТІ	
В. М. Кузнєцова, В. А. Рибак	25
ПАТОГЕНЕЗ ЖОВЧНОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ	
О. Б. Макаренко	28
ОПТИМІЗАЦІЯ СТРАТЕГІЇ ГЕНОТИПУВАННЯ ШТАМІВ МΥСОВАСТЕРІUM TUBERCULOSIS В ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ УКРАЇНИ: ПОРІВНЯННЯ МЕТОДІВ СПОЛІГОТИПУВАННЯ ТА VNTR	
В. В. Ніколаєвський	32



Одеса
Одеський медуніверситет
2005



ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИКОАГУЛЯНТНИХ І ФІБРИНОЛІТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ВОДНОГО ЕКСТРАКТУ З ТРАВИ БУРКУНУ ЛІКАРСЬКОГО О. П. Сотникова, Г. С. Фесюнова, Т. Д. Лотош	39
ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНА ДІЯ АМІНОКИСЛОТОВМІСНИХ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ НА МОДЕЛІ ГОСТРОЇ ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ Г. І. Степанюк, Р. О. Шеремета, В. П. Новиков, Н. Г. Маринцова, Л. Р. Журахівська	43
ЧУТЛИВІСТЬ ОКРЕМИХ ШТАМІВ T. VAGINALIS ДО ПРЕПАРАТІВ З ГРУПИ 5-НІТРОІМІДАЗОЛІВ В. Ф. Струк	45
ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЛИВОСТЕЙ ЗМІН ТКАНИННОГО ФІБРИНОЛІЗУ У СТАРИХ ЩУРІВ З ПОРАНЕННЯМ ТОНКОЇ КИШКИ В. П. Польовий	47



Клінічна практика

ХОЛОДОВА КРОПИВ'ЯНКА: ЗВ'ЯЗОК ІЗ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЄЮ І ВІРУСАМИ ГЕПАТИТІВ І. Я. Господарський	51
ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНИХ ЗАХОДІВ У ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ З НАСЛІДКАМИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ГІПОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ Н. В. Домбровська	54
КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ФОНОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ЖІНОК В. М. Запорожан, Т. В. Попова	58
СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПОЄДНАННЯ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ І ТУБЕРКУЛЬОЗУ Л. А. Ковалевська, О. Ф. Костішин	60
ВИЗНАЧЕННЯ ПРОГНОЗУ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ НАПАДУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ О. К. Колоскова, Л. О. Безруков, О. В. Олійник	63
ЛІКУВАЛЬНО-РЕАБІЛІТАЦІЙНА ДІЯ ГІПЕРБАРИЧНОЇ ОКСИГЕНАЦІЇ НА МЕХАНІЗМИ ПАТОГЕНЕЗУ ОБЛІТЕРУЮЧОГО ЕНДАРТЕРІЇТУ П. А. Мартинець, І. С. Мещерякова-Бохлад, Г. О. Єлезова, О. Д. Соловйова, М. Ф. Федоренко, Т. К. Жук, Я. С. Лукашів	66
ВИВЧЕННЯ ПОШИРЕНОСТІ ВІРУСУ ЗАХІДНОГО НІЛУ І ЙОГО ЕТІОЛОГІЧНОЇ РОЛІ В ІНФЕКЦІЙНІЙ ПАТОЛОГІЇ В ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ З. І. Могілевська, Л. Я. Могілевський, Ю. А. Бощенко, В. А. Тишечкіна, О. О. Юрченко, І. Т. Русев, С. Я. Лаврюкова, О. В. Гедзул, С. Ф. Драндар	69
СТАН МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНОГО І ПЛОДОВО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКУ У ВАГІТНИХ ІЗ НАРКОМАНІЯМИ М. В. Шаповал	73
ВПЛИВ ЕЛЕКТРОМАГНІТНИХ ХВИЛЬ ДЕЦИМЕТРОВОГО І МІЛІМЕТРОВОГО ДІАПАЗОНІВ НА СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ, АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА РЕВМАТИЗМ У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ВІКОМ ПОНАД 40 РОКІВ О. О. Якименко, Г. А. Тимченко	76
ПАТОГЕНЕТИЧНА УЧАСТЬ НЕЙТРОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТІВ КРОВІ В РОЗВИТКУ ГОСТРОГО УШКОДЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ КРИТИЧНИХ СТАНАХ Ю. Б. Ященко	79
КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ЦЕФТАЗИДИМУ (ОРЗИДУ) В КАРДІОХІРУРГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ ПРИ ЛІКУВАННІ СЕПТИЧНИХ СТАНІВ У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ВІКУ О. А. Лоскутов, С. П. Спісаренко, О. І. Місюра, К. В. Руденко, М. Ю. Хальвані, В. В. Лазоришинець	82
ЧАСТОТА РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ГРИБКОВИХ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ПАЦІЄНТІВ ЗІ ЗНІМНИМИ ЗУБНИМИ ПРОТЕЗАМИ І. А. Паненко, Ю. Г. Романова	84





Спостереження практичного лікаря

АНАЛІЗ ДВОХ ВИПАДКІВ ПОЄДНАНОЇ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ З ПОЗИЦІЇ СУЧАСНИХ ПОГЛЯДІВ НА ПАТОГЕНЕЗ АВТОІМУННИХ ПОЛІЕНДОКРИНОПАТІЙ
М. Л. Кирилюк, О. І. Погорелова 87



Соціальні проблеми охорони здоров'я

СТРУКТУРА ЗАГАЛЬНОЇ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ
СЕРЕД МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСТІ
А. Г. Гулюк, А. О. Асмолова 91



Огляд

РОЛЬ ПРОЦЕСІВ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОЇ ВЗАЄМОДІЇ В МЕХАНІЗМАХ ХРОНІЗАЦІЇ
ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С
Є. В. Нікітін, К. Л. Сервецький, К. М. Усиченко, Г. Л. Роганкова, Т. В. Чабан 93



Історія

СТОРІНКИ ІСТОРІЇ ОДЕСЬКОЇ ШКОЛИ АКУШЕРІВ-ГІНЕКОЛОГІВ
В. П. Міщенко 97



Реферати

103

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського державного медичного університету
Протокол № 7 від 24.03.2005 р.

До відома авторів! Постановами Президії ВАК України від 9 червня 1999 р. № 1–05/7 та 9 червня 2005 р. № 2–05/5 «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини і біології.

© Одеський медичний журнал, 2005





УДК 616.831394-005.1:616-009.861]-07-084-087-068

Л. А. Дзяк, О. С. Цуркаленко

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СУБАРАХНОЇДАЛЬНИХ КРОВОВИЛИВІВ, ЗУМОВЛЕНИХ ПОВТОРНИМ РОЗРИВОМ АРТЕРІАЛЬНИХ АНЕВРИЗМ

Дніпропетровська державна медична академія

Частота спонтанних субарахноїдальних крововиливів (САК) становить 12–19 випадків на 100 тис. населення за рік. Причиною САК у 85 % випадків є розрив артеріальної аневризми (АА) судин основи мозку [1]. Одним з ускладнень, що збільшують кількість смертельних і функціонально несприятливих наслідків, є повторний розрив аневризми. Частота повторних геморагій протягом перших 14 днів після розриву аневризми дорівнює 29–40 %. Після першого крововиливу летальність досягає 12–30 %, а після повторних — 85–90 % [2]. Незважаючи на тривалу історію та фундаментальність досліджень даної проблеми [1–3], багато питань залишаються невивченими. Насамперед це стосується уточнення структурно-функціональних особливостей перебігу субарахноїдальних крововиливів, що ускладнилися повторним розривом АА. Досконаліше вивчення цієї проблеми дозволить встановити прогностичні критерії ускладненого перебігу аневризматичних САК.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 60 хворих із САК, ускладненими повторним розривом АА. Оцінка структурних характеристик головного мозку проводилася за допомогою рентгенівської комп'ютерної томографії (КТ). Визначення рівня «зрізу мозку» здійснювалося на підставі ідентифікації анатомічних утворень. Для виміру густини речовини головного мозку використовували умовні одиниці щільності за шкалою Hounsfield. Розповсюдження крові у субарахноїдальних просторах (САП) було оцінено з використанням шкали Sano (H. Sano et al., 1982). Для характеристики масивності крововиливу застосовувалася градаційна шкала Fisher (C. M. Fisher et al., 1980). Виразність вентрикулярного компонента крововиливу оцінювали за шкалою Graeb (Graeb et al., 1982). Також враховувалася наявність компресії бічних шлуночків, внутрішньої гідроцефалії. Дислокаційний синдром оцінював-

ся за ступенем зсуву серединних структур.

Збільшення масивності САК, розповсюдження крові у САП, а також приєднання вентрикулярного або паренхіматозного компонента при повторній КТ дозволяло підтвердити наявність повторної геморагії. За наявності негативної КТ картини поряд із позитивними даними клініки верифікацію проводили за допомогою люмбальної пункції з макро- і мікроскопічною оцінкою ліквору, а також його тиску.

Для оцінки церебральної гемодинаміки використовувався метод ультразвукової доплерографії з визначенням швидкісних показників кровотоку в магістральних артеріях голови й артеріях основи мозку. Для визначення локалізації джерела крововиливу і виразності ангіоспазму (АС) використовувався метод селективної церебральної ангіографії (АГ) крізь феморальний доступ за методикою Сельдінгера. Оцінювалися усі фази кровотоку. Математична обробка графічної інформації здійснювалася



з використанням програмного забезпечення ангиографа. У разі нетипової топографії АА дослідження проводилося в режимі ротації для уточнення просторової орієнтації АА.

Результати дослідження та їх обговорення

Комп'ютерно-томографічне дослідження головного мозку проводилося при надходженні до клініки та у динаміці, при погіршенні стану хворих. Відповідно до клініко-анатомічної класифікації В. В. Лебедева і співавторів [4], усі випадки були розподілені на 5 клінічних груп. У кожній групі виділено дві підгрупи: а — з наявністю дислокаційного синдрому, б — без нього (таблиця).

Відзначено, що розповсюдження крові по САП (за шкалою Sano) залежить від клініко-анатомічної форми крововиливу і наявності дислокаційного синдрому. Так, у хворих клінічної групи Ia найчастіше кров виявлялася в усіх базальних цистернах і латеральній борозні (61,5 %), а у хворих групи Ib — в параселярній ділянці та у цистернах стовбура (50 %). При оцінці масивності крововиливу за градаційною шкалою Fisher встановлено, що другий ступінь тяжкості визначався в 27,3 % випадків, а 72,7 % хворих I клінічної гру-

пи мали третій ступінь тяжкості крововиливу. Стиснення бічних шлуночків і внутрішньої гідроцефалії в I групі не виявлено.

У IIa групі переважала локалізація крові в параселярній ділянці та цистернах стовбура; у 23,5 % хворих кров у САП не візуалізувалась, у хворих IIб групі визначалася кров у параселярній ділянці (50 %), однак кількість хворих, в яких кров у САП не візуалізувалась, у цій групі становила 50 %. Така картина, імовірно, зумовлена тим, що в II групі розвиток дислокаційного синдрому пов'язаний не з масивністю субарахноїдального компонента, а з розмірами внутрішньомозкової гематоми. При оцінці за бальною шкалою Fisher масивність крововиливу в усіх пацієнтів даної групи відповідала четвертому ступеню. Під час аналізу розміру гіперденсивного осередку встановлено, що внутрішньомозкові гематоми об'ємом до 20 мл не виявлялися, 21–30 мл — виявлялися у 47,2 % пацієнтів; понад 40 мл — у 38,5 % хворих. Переважали крововиливи об'ємом 31–40 мл. Більший об'єм гематоми, а також медіальне її розташування відповідали більшому ступеню тяжкості стану хворих за шкалою Hunt-Hess [5]. Оцінка комп-

ресії бічних шлуночків у II групі показала, що ці шлуночки не зазнавали стиснення у 18,2 % хворих; другий–третій ступінь стиснення виявлено у 72,7 % випадків. При цьому більш виражена компресія бічних шлуночків відповідала більш тяжкому стану (четвертий–п'ятий ступінь за Hunt-Hess).

Для хворих IIIa групи найбільш характерним був +3-й ступінь за шкалою Sano (кров у параселярній ділянці та в цистернах стовбура і латеральній борозні — у 50 %), у IIIб групі не було відзначено якої-небудь переважної локалізації крові. В усіх хворих цієї групи був четвертий ступінь крововиливу за шкалою Fisher. Характеристика ступеня вираженості вентрикулярного компонента (за шкалою Graeb) показала, що мінімальний ступінь (0–3 бали) не визначався в жодного хворого, помірний — у 30,8 %, виражений — у 38,5 %, максимальний — у 30,8 %. Внутрішню гідроцефалію різного ступеня виявлено в 84,6 % хворих III групи.

При аналізі розповсюдження крові по САП у IV групі було відзначено відносно рівномірну частоту локалізації крові у параселярній ділянці, у цистернах стовбура та у латеральній борозні як за наявності, так і за відсутності дис-

Таблиця

Розподіл хворих у клінічних групах залежно від клініко-анатомічної форми крововиливу

Клінічна група	Клініко-анатомічна форма	Кількість хворих
Ia	Субарахноїдальний крововилив з дислокацією	7
Iб	Субарахноїдальний крововилив без дислокації	4
IIa	Субарахноїдально-паренхіматозний крововилив з дислокацією	7
IIб	Субарахноїдально-паренхіматозний крововилив без дислокації	4
IIIa	Субарахноїдально-вентрикулярний крововилив з дислокацією	4
IIIб	Субарахноїдально-вентрикулярний крововилив без дислокації	9
IVa	Субарахноїдально-паренхіматозно-вентрикулярний крововилив з дислокацією	12
IVб	Субарахноїдально-паренхіматозно-вентрикулярний крововилив без дислокації	7
Va	Субарахноїдальний крововилив з оболонковими або вентрикулярними гематомами з дислокацією	4
Vб	Субарахноїдальний крововилив з оболонковими або вентрикулярними гематомами без дислокації	2
Усього		60



локаційного синдрому. Згідно зі шкалою Fisher, у всіх осіб цієї групи КТ картина геморагії відповідала четвертому типу. Аналіз вентрикулярного компонента крововиливу (за шкалою Graeb) продемонстрував перевагу виражених (у 68,4 %) і тяжких (у 26,3 %) внутрішньошлуночкових геморагій (помірний ступінь виявлено лише у 5,3 % хворих). Оцінка сумарного об'єму паренхіматозного осередку у хворих IV групи виявила перевагу гематом розміром 31–40 (41,2 %) і понад 40 мл (30,4 %). Мінімальну частку в цій групі становили осередки об'ємом 11–20 мл (16,8 %). Характеристика розподілу хворих IV групи за виразністю компресії бічних шлуночків показала домінування третього ступеня компресії (63 %) і відсутність компресії у 26 % випадків. Слід зазначити, що великий ступінь компресії бічних шлуночків діагностувався в осіб з четвертим–п'ятим ступенями тяжкості за Hunt-Hess. Гідроцефалія відзначалася у 89,5 % пацієнтів цієї групи.

Аналіз розподілу розповсюдження геморагії у клінічній групі Va показав перевагу третього типу за Sano. У клінічній групі Vб переважало ізольоване заповнення кров'ю параселлярних цистерн (за Sano +1). За градаційною системою Fisher, КТ картина геморагії відповідала другому і третьо-

му типу. Оболонкові гематоми об'ємом до 20 мл (другий ступінь) відзначено у 66,7 % хворих. Слід відзначити, що в цій групі оклюзійний синдром не визначався, дислокація виявилася у 66,7 % хворих, у 50 % не відзначалося стискання бічних шлуночків, у 50 % — другий ступінь.

Під час проведення порівняльної характеристики САК при первинних і повторних розривах артеріальних аневризм було встановлено, що внаслідок збільшення об'єму геморагії відбувається подальше розповсюдження крові по САП із проривом у шлуночки мозку й утворенням внутрішньомозкових гематом. Це призводить до трансформації клініко-анатомічної форми крововиливу і зміни томографічної картини. На рисунку подано зміну форми крововиливу у хворого Н. після повторної геморагії з субарахноїдально-паренхіматозного крововиливу (СПК) на субарахноїдально-паренхіматозно-вентрикулярний крововилив (СПВК).

Під час ангиографічного дослідження АА було верифіковано в усіх пацієнтів. З огляду на дані літератури [6] про динамічність, стадійність аневризмогенезу, важливим уявляється вивчення термінів виникнення повторних крововиливів залежно від розміру аневризми. Встановлено, що

повторний розрив АА об'ємом до 3 мм відбувається у віддалений період (найперший епізод на 14-ту добу, 60 % — на 19-ту–21-шу добу); більшість АА об'ємом 4–20 мм зазнає повторних розривів на 7-му–14-ту добу (71,9 %); великі і гігантські АА (об'ємом 20–25 мм і більше) зазнають ранніх повторних розривів — 92,3 % на 1-шу–3-тю добу. Отримані результати дозволяють вважати, що збільшення об'єму АА є одним із прогностичних факторів, які вказують на підвищений ризик раннього повторного крововиливу.

Для характеристики розповсюдження і виразності звуження просвіту артерій нами використано класифікацію В. В. Крилова і співавторів [4]. Установлено, що для I, IV і V клінічних груп характерною була перевага третього і четвертого типів за класифікацією В. В. Крилова. Для II клінічної групи характерним було переважання другого і третього типів ангіоспазму, а для пацієнтів III групи — третього типу.

Вивчення отриманих результатів показало наявність прямої кореляційної залежності між типом АС і ризиком повторних розривів АА. Крім того, відзначено, що при першому типі АС, який характеризується відсутністю ступеня виразності та розповсюдження, повторні САК на 1-шу–3-тю добу були пов'язані з іншими факторами. При другому типі ангіоспазму, що характеризується виразністю і нерозповсюдженістю, найбільша кількість повторних розривів АА відзначалася на 6–10-ту добу (50 %). При третьому типі АС, що характеризується невиразністю і розповсюдженістю, — на 9–14-ту добу (72,7 %), на 19-ту–21-шу добу — 18,2 %. За наявності вираженого і розповсюдженого (четвертий тип) АС — на 18-ту–22-гу добу (60 %). Отже, наявність АС можна розглядати як додатковий про-

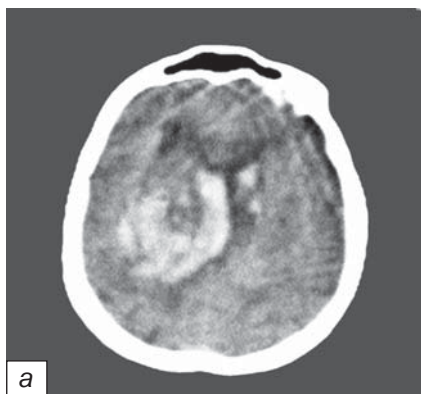


Рисунок. Трансформація КТ картини після повторної геморагії: а — субарахноїдально-паренхіматозний крововилив; б — субарахноїдально-паренхіматозно-вентрикулярний крововилив

гностичний фактор ризику розвитку повторного крововиливу.

Істотним доповненням до оцінки характеру перебігу САК було вивчення швидкісних характеристик кровотоку по екстра- та інтракраніальних артеріях. Встановлено, що найчастіше і більш виражено АС розвивався в I, IV і V клінічних групах (АС відзначався в 90,9; 89,5 і 83 % випадків, критичний АС — у 36,4; 36,8 і 33,3 % відповідно). Мінімально виражений АС відзначався у 72,7 % хворих II групи (критичний — у 9,1 %). Зіставлення отриманих даних з КТ картиною дозволило виявити кореляційний зв'язок між розповсюдженням крові в САП (за шкалою Sano) і ступенем виразності АС.

Висновки

1. Комп'ютерно-томографічні особливості (ступінь розповсюдження та масивність крововиливу в САП, виразність вентрикулярного компонента, наявність внутрішньо-

мозкової гематоми, внутрішньої гідроцефалії, компресії бічних шлуночків, дислокаційного синдрому) залежать від клініко-анатомічної форми крововиливу й дозволяють прогнозувати тяжкість перебігу захворювання.

2. При повторному розриві АА відбувається трансформація клініко-анатомічної форми крововиливу, що значною мірою впливає на подальший перебіг захворювання.

3. Особливості формування ангіоспазму залежать від клініко-анатомічної форми крововиливу.

4. Визначено прогностичні критерії ризику повторного розриву АА, до яких належать і об'єм внутрішньомозкової гематоми; компресія бічних шлуночків (третій—четвертий ступінь за Graeb); внутрішня гідроцефалія; розмір аневризми; наявність, виразність і розповсюдженість АС.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Acute neurological stroke care in Europe: results of the European Stroke Care Inventory* / M. Brainin,

N. Bornstein, G. Boysen, V. Demarin // *Europ. J. Neurol.* — 2000. — Vol. 7, N 1. — P. 5-10.

2. *Pobereskin L. N. Incidence and outcome of subarachnoid haemorrhage: a retrospective population based study* // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 70. — P. 340-343.

3. *Дзяк Л. А., Голик В. А.* Комп'ютерно-томографіческие особенности течения субарахноидальных кровоизлияний вследствие повторных разрывов артериальных аневризм головного мозга // *Укр. мед. альманах.* — 2002. — Т. 5, № 6. — С. 38-40.

4. *Хирургия аневризм головного мозга в остром периоде кровоизлияния* / В. В. Лебедев, В. В. Крылов, С. А. Холодов, В. Н. Шелковский. — М.: Медицина, 1996. — 256 с.

5. *Hunt W. C., Hess R. M. Surgical risk as related to time of intervention in the repair of intracranial aneurysms* // *J. Neurosurg.* — 1968. — Vol. 28. — P. 14-20.

6. *Гончар А. А.* Выявление рентгенологических симптомов аневризм передней мозговой — передней соединительной артерий головного мозга с помощью дигитальной субтракционной ангиографии. — Минск: БелМАПО, 2001. — С. 30-31.

УДК 616.831.13:616.12-008.331.1-036.1

К. В. Мізякіна

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ, ОБУМОВЛЕНОЇ ОКЛЮЗІЙНО-СТЕНОЗУЮЧИМ УРАЖЕННЯМ МАГІСТРАЛЬНИХ АРТЕРІЙ ГОЛОВИ І АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

Дніпропетровська державна медична академія

Сьогодні дисциркуляторній енцефалопатії притаманне різноманіття порушень і сполучень кількох неврологічних і нейропсихологічних синдромів [1; 2]. Ядром клінічної картини дисциркуляторної енцефало-

патії (ДЕ) у сполученні з порушеннями вищих психічних функцій (когнітивних) є рухові порушення.

Відповідно до класифікації хронічних форм судинної мозкової недостатності ДЕ, про-

гресує недостатність кровопостачання головного мозку, що призводить до структурних церебральних змін і виникнення осередкових неврологічних розладів [3]. Виділення 3 стадій ДЕ не завжди враховує



особливості її перебігу [4; 5]. Дефекти діагностики ДЕ спричиняють низьку ефективність профілактичних і терапевтичних заходів, що можна пояснити невірною оцінкою етіологічних механізмів, які лежать в основі захворювання, а також широким спектром неврологічних і нейропсихологічних розладів, що спостерігаються у цієї категорії хворих.

Для виявлення клінічних особливостей перебігу ДЕ, обумовленої оклюзійно-стенозуючим ураженням магістральних артерій голови (МАГ) та артеріальною гіпертензією (АГ), обстежено 112 хворих. Етіологічною причиною оклюзійно-стенозуючих уражень судин головного мозку є атеросклероз, підтверджений даними ліпідограм, ультразвукової доплерографії та у низці випадків — ангиографії.

При визначенні діагнозу «дисциркуляторна енцефалопатія» враховувалася тяжкість клінічних порушень, наявність причинно-наслідкового зв'язку з порушенням кровопостачання головного мозку, характер перебігу захворювання, судинного процесу і механізм ураження головного мозку. Не менш важливим при визначенні діагнозу ДЕ, обумовленої оклюзійно-стенозуючим ураженням МАГ та АГ, є клінічне

підтвердження судинного генезу захворювання. До основних ознак судинної природи захворювання нами були віднесені: наявність неврологічної симптоматики, що носить багатовогнищевий характер, перенесений інсульт, що переконливо пов'язаний з наявною симптоматикою, а також дані нейровізуалізації.

Важливе значення для правильної діагностики ДЕ мало ступінчастоподібне прогресування багатовогнищєвого характеру клінічних неврологічних і нейропсихологічних порушень. Відповідно до класифікації судинних уражень головного мозку [3] за ступенем вираженості клінічних проявів ДЕ, хворі були розподілені на клінічні групи (табл. 1).

Клінічну групу В становили хворі, які перенесли інсульт. Для детального вивчення клінічних особливостей перебігу ДЕ, обумовленої оклюзійно-стенозуючим ураженням МАГ і АГ, у клінічній групі В аналіз було проведено залежно від локалізації ураженого судинного басейну, ця група була розподілена на підгрупи (табл. 2).

Для виключення впливу вікових факторів на досліджувані системи, група хворих обмежена 60 роками. Середній вік хворих становив від 40 до 55 років. Перебіг основного су-

динного процесу при ДЕ залежить від впливу дестабілізуючих факторів, які були вивчені в обстежуваних хворих.

Так, провідними факторами, які впливали на розвиток хвороби, є: спадкова схильність до серцево-судинних захворювань, стреси, патологічний клімакс у жінки, надлишкова маса тіла. Важливе значення мала наявність шкідливих звичок і гіпокінезія.

Аналіз поширеності дестабілізуючих факторів показав, що найбільше хворих зі спадковою схильністю до серцево-судинних захворювань було у групах Б і В (26 і 46 осіб).

Наявність шкідливих звичок у групі А було відзначено в 9 % випадків, у групі Б — 18 %, а в групі В — у 72 % випадків. Надлишкова маса тіла і гіпокінезія спостерігалися в пацієнтів у групі Б — у 54 %, а в групі В — у 82 % випадків.

Психоемоційне напруження, стрес, алкоголізація, патологічний клімакс у жінок розцінювалися як фактори декомпенсації основного патологічного процесу. Для виключення попереднього впливу патологічних факторів, що призводять до органічної недостатності центральної нервової системи, вивчався преморбідний стан пацієнтів. Обстеженню не підлягали пацієнти з раніше перенесеними психічними захворюваннями, а також з ознаками загострення хронічних терапевтичних захворювань. Крім того, виключення становили хворі з ознаками афазії та зорової агнозії.

Велике значення у формуванні та подальшому прогресуючому розвитку ДЕ, обумовленої оклюзійно-стенозуючим ураженням МАГ і АГ, приділяється преморбідним індивідуальним особистісним ознакам хворих. Проведені дослідження показали, що в більшості хворих із груп Б і В (42 і 86 % відповідно) спостерігалися тривожно-недовірливі та ригідні риси характеру. Типо-

Таблиця 1

Розподіл хворих за нозологічними формами у клінічних групах

Клінічні групи	Стадії дисциркуляторної енцефалопатії	Кількість хворих
Група А	I ст.	16
Група Б	II ст.	34
Група В	III ст.	62

Таблиця 2

Розподіл хворих у клінічній групі В залежно від локалізації ураженого басейну

Клінічні підгрупи	Локалізація ураженого басейну	Кількість хворих
Група В-I	Перенесений інсульт у ВББ	26
Група В-II	Перенесений інсульт у басейні ЛВСА	20
Група В-III	Перенесений інсульт у басейні ПВСА	16



вими рисами були незалежність суджень, самостійність у прийнятті рішень, прагнення до лідерства.

Аналіз соціального складу в обстежуваних групах показав, що більшість пацієнтів у групах Б і В були службовцями, адміністративно-господарськими працівниками та особами, які не мають постійного місця роботи. У цих пацієнтів часто спостерігалися психоемоційне напруження та стреси. Порівняння освітнього рівня дозволяє виявити тенденцію до більш низького рівня в групі Б, і особливо в групі В з більш вираженими проявами судинного процесу при ДЕ, обумовленій оклюзійно-стенозуючим ураженням МАГ і АГ.

Таким чином, проведені дослідження показали, що перебіг основного судинного процесу при ДЕ залежав не тільки від впливу дестабілізуючих факторів, але й від преморбідних індивідуальних особистісних ознак, соціального статусу обстежуваних та їх освітнього рівня.

Аналіз неврологічного обстеження хворих у зазначених групах показав, що ядром клінічної картини при ДЕ, обумовленій оклюзійно-стенозуючим ураженням МАГ і АГ, є когнітивні та рухові порушення, ступінь вираженості яких визначає стадії перебігу захворювання.

При аналізі суб'єктивних розладів встановлено, що в I стадії ДЕ домінують головний біль (91,1%), запаморочення (62,2%), втомлюваність (52,3%), порушення сну (54,3%), дратівливість (54,4%), зниження пам'яті (60,2%), уваги (93,4%) і зниження настрою (81,3%). У клінічних групах Б і В відзначалося наростання цих симптомів у міру прогресування захворювання. У групі хворих з ДЕ III ст. відзначалося зниження пам'яті в 99,9%, уваги — в 100% випадків. Зниження настрою спостерігалось в 99,9%, дратівливість — у 91,2% хворих.

Таким чином, когнітивні порушення були домінуючими при аналізі суб'єктивних симптомів захворювання в усіх виділених клінічних групах, що є підставою для проведення нейропсихологічного обстеження хворих.

З практичної точки зору, важливим є застосування простого набору методик, призначених для діагностики та кількісної оцінки, на ранніх етапах захворювання, тяжкості порушень різних когнітивних сфер (орієнтування в часі, місці, увага, пам'ять, мова).

Для оцінки загального когнітивного дефіциту в даному дослідженні використовувалася «Коротка шкала оцінки психічного статусу» (Mini-Mental State Examination-MMSE, 1975) [2] (рис. 1).

Аналіз отриманих результатів показав, що середній бал за шкалою MMSE у групі

хворих з ДЕ I ст. становив $26,5 \pm 1,1$, а при ДЕ II ст. — $24,0 \pm 0,8$, що дозволило діагностувати у цієї групи предметні (м'які) когнітивні порушення.

Прогресування ДЕ, обумовленої оклюзійно-стенозуючим ураженням МАГ і АГ, сполучалося з вірогідним зниженням MMSE, що свідчило про наростання когнітивних розладів. Середній бал за шкалою MMSE у групі В дорівнював $23,6 \pm 1,5$, що свідчило про наявність деменції початкового ступеня вираженості.

З огляду на те, що до групи В увійшли пацієнти, в анамнезі яких відзначався перенесений ішемічний інсульт, нами проведено аналіз ступеня вираженості когнітивних порушень залежно від ураженого басейну (рис. 2).

Таким чином, проведені дослідження показали, що

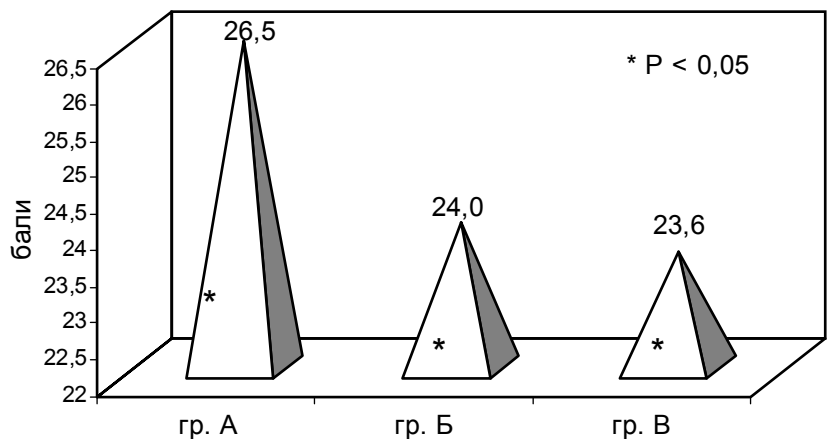


Рис. 1. Ступінь загального когнітивного дефіциту у клінічних групах

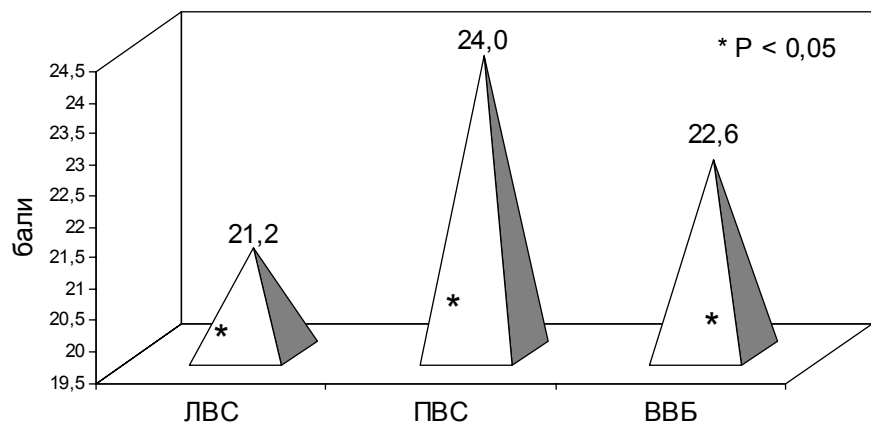


Рис. 2. Ступінь загального когнітивного дефіциту в групі В залежно від ураженого басейну



прогресування ДЕ, обумовленої оклюзійно-стенозуючим ураженням МАГ і АГ, сполучалося з наростанням когнітивних порушень, ступінь вираженості яких залежав не тільки від тяжкості судинного ураження, але й від локалізації ураженого басейну.

Результати оцінки неврологічного статусу показали, що у хворих I ст. ДЕ було виявлено органічну мікросимптоматику у вигляді пірамідних порушень, дискоординаторних явищ, симптомів орального автоматизму. Необхідно відзначити, що в цій групі хворих неврологічна симптоматика носила розсіяний характер і за своєю вираженістю була недостатньою для діагностики окресленого неврологічного синдрому.

При аналізі вогнищевої неврологічної симптоматики у хворих II ст. ДЕ були виділені

такі домінуючі синдроми: дискоординаторний, пірамідний, аміостатичний.

Ядром клінічної картини ДЕ III ст., крім виявленого когнітивного дефіциту, були рухові порушення у вигляді пірамідного синдрому (81 %), непевної ходи, що спостерігалася в 19 %, лобової дисбазії в 16 %, субкортикальної астазії — у 4 %, мозочкової атаксії — у 18 %, аміостатичного синдрому — у 15 % хворих.

Проведене клінічне дослідження хворих із ДЕ, обумовленої оклюзійно-стенозуючим ураженням МАГ і АГ, дозволило виявити не тільки особливості перебігу захворювання, але й установити його залежність від впливу дестабілізуючих факторів, преморбідних індивідуальних особистісних ознак пацієнтів, соціального статусу, освітнього рівня і дійти висновку, що провідними

ознаками, які характеризують перебіг ДЕ, обумовленої оклюзійно-стенозуючим ураженням МАГ і АГ, є когнітивні порушення, а рухові порушення варто розглядати як предиктор її прогресивності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Дамулін І. В., Захаров В. В. Дисциркуляторна энцефалопатія: Метод. рекомендації / Под ред. Н. Н. Яхно. — М.: ММА, 2000.

2. Захаров В. В., Яхно Н. Н. Нарушения памяти: Справ. рук. для врачей. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003. — 160 с.

3. Шмидт Е. В. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга // Журн. невропатол. и психиатр. — 1985. — № 9. — С. 1281-1288.

4. Дамулін І. В. Дисциркуляторна энцефалопатія в пожитом и старческом возрасте: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1997.

5. Дамулін І. В. Сосудистая деменция // Неврол. журн. — 1999. — Т. 4, № 3. — С. 4-11.

*Передплачуйте
і читайте*

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

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



Ціна передплати на півріччя (три номери):

- для підприємств та організацій — 60 грн;
- для індивідуальних передплатників — 30 грн.

Передплатні індекси:

- для підприємств та організацій — 48717;
- для індивідуальних передплатників — 48405.





УДК 547.419.5:577.164.15:616.36

В. В. Годован, Н. В. Кресюн

ГАЛАКТОЗАМІНОВИЙ ГЕПАТИТ ЯК МОДЕЛЬ ВИВЧЕННЯ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ КЛІТИННИХ МЕМБРАН

Одеський державний медичний університет

Сьогоднішні досягнення біології та медицини незаперечно свідчать, що одним із провідних патогенетичних механізмів розвитку цілої низки захворювань є неспроможність клітинних мембран. Порушення їх морфофункціонального стану, з одного боку, є детермінуючим фактором, а з другого — наслідком тих змін, які виникають в організмі. Частіше за все як таку модель використовують хімічне ураження печінки, оскільки до більшості гепатотоксинів у процесі еволюції організм не виробив специфічних шляхів детоксикації, а головним неспецифічним шляхом є їх ферментативний розпад, у процесі якого утворюються проміжні метаболіти, які нерідко є токсичнішими, ніж нативні ксенобіотики [1]. Прикладом такого загальноприйнятого гепатотоксину є чотиріхлористий вуглець (CCl_4) [2]. Механізм мембранодеструктивної його дії достатньо вивчений [3–6]. Він полягає, головним чином, у пригніченні реакцій мікросомального окислення і, в першу чергу, цитохрому P-450 [7]. Через ці причини ураження печінки CCl_4 не може бути універсальною моделлю для вивчення мембра-

нотропної дії нових синтезованих біологічно активних речовин (БАР).

Разом з тим відомо, що парентеральне введення галактозаміну — проміжного продукту метаболізму D-глюкозаміну — спричинює гепатоподібний патологічний процес з порушенням функції мембран гепатоцитів [8; 9]. Механізм ушкоджуючої дії галактозаміну різнобічний. Порушується обмін вуглеводів, що призводить до дефіциту піримідинових нуклеотидів (УТФ, УДФ і УМФ), внаслідок чого інгібуються біосинтетичні процеси (синтез РНК, глікопротеїнів, гліколіпопротеїнів), зменшується вміст глікогену в гепатоцитах. Підвищується активність ферментів цитолізу і холестази. Значно активуються процеси ПОЛ, пригнічується антирадикальний захист організму — його ферментативна, так і неферментативна складові. Особливо при ураженні печінки галактозаміном страждає ліпідний обмін, порушується активність маркерних ферментів та іонних каналів, внаслідок чого розвивається дисбаланс вмісту іонів Ca^{2+} , Na^+ та K^+ . Ультраструктурні порушення полягають у гідропічній, зер-

нистій та жировій дистрофії печінки [10].

Таким чином, можна припустити, що галактозамінова модель патології печінки призводить до виражених порушень морфофункціонального стану біомембран.

Метою даної роботи було порівняння впливу CCl_4 і галактозаміну на функцію мембран еритроцитів. Основним завданням було вивчення інтегральних змін функціонування цитоплазматичних мембран за результатами їх флуоресцентного зондування та фосфоліпідного складу.

Матеріали та методи дослідження

У наших дослідженнях вивчався стан мембран еритроцитів щурів лінії Вістар масою 180–200 г. Усі тварини були розподілені на 3 групи. Перша група (10 тварин) — контрольна (інтактні), 2-га та 3-тя — основні (по 40 тварин у кожній), яким відповідно вводився CCl_4 і галактозамін. Дослідження в основних групах проводилися через 1, 3, 7 та 12 діб після введення гепатотоксинів. Гепатит відтворювали одноразовим внутрішньошлунковим введенням CCl_4



дозою 5 мл/кг маси тварин у вигляді 50%-го масляного розчину, що виключає або суттєво зменшує його подразнювальні властивості [11], а галактозамін — внутрішньочеревним введенням 400 мг/кг у вигляді 20%-го водного розчину [12]. Ці моделі дозволяють одержувати вірогідні та стабільні зміни інтегральних показників функціонального й морфологічного стану організму, які характеризують ураження печінки. Більше того, доцільність зазначених моделей підтверджується тим, що ураження печінки виникає в ранні терміни з моменту введення токсинів у організм. Для дослідження морфофункціонального стану біомембран використовували 2 флуоресцентних зонди (ФЗ): універсальний зонд — 1-анілінонафталін-8-сульфонат (1,8-АНС), який несе від'ємний заряд, внаслідок чого не може глибоко занурюватися у ліпідний бішар і розміщується на поверхні; гідрофобний — N-феніл-1-нафтиламін (1-ФНА), який не має сульфогрупи, й тому занурюється у мембрану глибше, ніж АНС (на відстані 8 Å від триметиламіногрупи фосфоліпиду). Вивчалися такі показники: інтенсивність флуоресценції (F_{mol}), питома кількість центрів зв'язування зондів (N), константа зв'язування (K_c) і дисоціації зонда (K_d).

Виділення мембран еритроцитів проводили автоматичним їх прокачуванням з реєстрацією та контролем на СФ "Uvikor D Ш-2089 LKB" фірми "Beckman" при довжині хвилі 280 нм з графічною реєстрацією піків переходу середовищ, заміром їх об'ємів. Контроль чистоти виділення мембран еритроцитів проводили за допомогою мікроскопа. Флуоресценцію збуджували та реєстрували за допомогою спектрофлуориметра "Opton" (Німеччина) при довжині хвилі для ФЗ АНС 360 і 480 нм; для ФНА — 350 і 420 нм, щільна

1,6 [13]. Вміст загальних фосфоліпідів (ФЛ) визначали методом J. Folch et al. [14]. Фракціонування ФЛ проводили методом одномірної висхідної тонкошарової хроматографії на пластинах "Silufol-UV-254" [15]. Вміст індивідуальних ФЛ оцінювали шляхом «спалювання» вмісту окремих фосфоліпідних плям з подальшим визначенням ліпідного фосфору, яке виражали в мікрограмах P_i на 1 г тканини. Паралельно визначали вміст загального холестерину (ХС) і виражали в мікрограмах на 1 г тканини [16]. Водночас розраховували коефіцієнт співвідношення ХС/ФЛ.

Результати дослідження та їх обговорення

Структурну основу будь-якої цитоплазматичної мембрани, у тому числі еритроцитарної, становить фосфоліпідний бімолекулярний прошарок із вбудованими молекулами білка, які знаходяться як на поверхні, так і глибоко проникають усередину мембрани. Саме вони виконують у мембрані функцію бар'єра, матриці для маркерних ферментів, рецепторів та інших, вбудованих у мембрану білків, глікопротеїнів та гліколіпідів [17; 18]. При опроміненні цитоплазматичних мембран ультрафіолетовим світлом їх молекули поглинають енергію і переходять у збуджений стан. Проте у такому стані вони довго не знаходяться і дуже швидко повертаються у свій основний попередній стан. Цей перехід пов'язаний з виділенням енергії й може супроводжуватися флуоресценцією, яку можна зареєструвати приладами. Оскільки самі ліпіди не флуоресціюють, то для дослідження функціонального стану мембран еритроцитів нами вводилася в них певна кількість вищезазначених ФЗ, які відображають зміни в різних шарах.

Проведені експерименти з введенням ФЗ АНС свідчать,

що при CCl_4 і галактозаміновому гепатиті суттєво погіршується морфофункціональний стан поверхневих шарів мембран еритроцитів, про що свідчить інтегральний показник — сумарна флуоресценція (F_{mol}). Причому якщо при CCl_4 -гепатиті вже на 1-шу добу F_{mol} зменшувалась у 10 разів, то при галактозаміновому — вдвічі (табл. 1). У подальшому ці зміни зростали і при CCl_4 -гепатиті на 7-му добу F_{mol} зменшилася більше ніж у 20 разів, а при галактозаміновому — всього на 24,6 %. На 12-ту добу F_{mol} при галактозаміновому гепатиті не відрізнялась від контролю, а після введення CCl_4 була майже у 2,5 рази меншою, ніж у контролі. Таким чином, за інтегральним показником — сумарною флуоресценцією — встановлено, що при обох моделях гепатиту розвиваються суттєві порушення функціонального стану мембран, причому чотирихлористий вуглець спричинює значно тяжчі зрушення, ніж галактозамін. Якщо при введенні галактозаміну вже на 3-тю добу цей показник наближався до контролю, а на 12-ту добу не відрізнявся від нього, то при введенні CCl_4 в ці терміни він був значно нижчим порівняно з показниками в інтактних тварин. Наслідком цих змін у поверхневих шарах мембран є суттєве збільшення константи зв'язування зонда (K_c), кількості центрів зв'язування (N) та зменшення константи дисоціації ФЗ (K_d) як величини, зворотної K_c . Причому ці зрушення за вираженістю та часовими проявами повністю збігалися зі змінами молярної флуоресценції (F_{mol}) і також були більш вираженими при CCl_4 -гепатиті (майже вдвічі), ніж при галактозаміновому.

Вивчення стану більш глибоких шарів мембран за допомогою ФЗ ФНА показало, що вони теж змінюються, проте не так різко, як поверхневі (табл. 2). F_{mol} при чотирихлористому



Функціональний стан мембран еритроцитів щурів при різних формах ураження печінки за даними флуоресцентного зондування зондом АНС

Групи тварин	K _c		K _d		N		F _{mol}	
	M ⁻¹ , абс.	%	M, абс.	%	M/мг білка, абс.	%	абс.	%
Контроль	1,56·10 ⁻²	100,0	57,3	100,0	1,46·10 ⁻⁴	100,0	2,21·10 ⁶	100,0
Гепатит (CCl ₄)								
1-ша доба	1,89·10 ⁻²	121,1*	27,4	47,8***	1,36·10 ⁻⁴	93,1	2,25·10 ⁵	10,2***
3-тя доба	6,08·10 ⁻²	389,7***	14,5	25,3***	7,26·10 ⁻⁴	497,3***	1,97·10 ⁵	8,9***
7-ма доба	5,55·10 ⁻²	355,8***	16,4	28,6***	5,45·10 ⁻⁴	374,0***	1,05·10 ⁵	4,7***
12-та доба	4,60·10 ⁻²	294,9***	28,5	49,7***	3,96·10 ⁻⁴	271,2***	9,10·10 ⁵	41,2***
Гепатит (галактозамін)								
1-ша доба	2,64·10 ⁻²	169,2***	35,9	62,6***	2,43·10 ⁻⁴	166,4***	8,45·10 ⁵	38,3***
3-тя доба	5,87·10 ⁻²	376,3***	19,6	34,2***	2,15·10 ⁻⁴	147,3***	13,26·10 ⁵	60,0***
7-ма доба	3,45·10 ⁻²	221,1***	23,7	41,4***	1,87·10 ⁻⁴	128,1*	16,66·10 ⁵	75,4**
12-та доба	2,10·10 ⁻²	134,6**	51,1	89,2	1,53·10 ⁻⁴	104,8	19,42·10 ⁵	87,9

Примітка. У табл. 1 і 2: * — порівняно з контролем значення коефіцієнта кореляції, де * — 0,30 — слабкий зв'язок; ** — 0,30–0,69 — середній ступінь щільності зв'язку; *** — 0,70 і більше — високий ступінь кореляції.

Функціональний стан мембран еритроцитів щурів при різних формах ураження печінки за даними флуоресцентного зондування зондом ФНА

Групи тварин	K _c		K _d		N		F _{mol}	
	M ⁻¹ , абс.	%	M, абс.	%	M/мг білка, абс.	%	абс.	%
Контроль	5,20·10 ⁴	100,0	2,45·10 ⁻⁵	100,0	6,40·10 ⁻⁴	100,0	3,75·10 ⁵	100,0
Гепатит (CCl ₄)								
1-ша доба	8,55·10 ⁴	164,4***	2,06·10 ⁻⁵	84,1*	7,55·10 ⁻⁴	118,0*	2,67·10 ⁵	71,2***
3-тя доба	10,15·10 ⁴	195,2***	1,50·10 ⁻⁵	61,2***	9,40·10 ⁻⁴	146,9***	2,37·10 ⁵	63,2***
7-ма доба	9,40·10 ⁴	180,8***	1,11·10 ⁻⁵	45,3***	10,15·10 ⁻⁴	158,6***	1,70·10 ⁵	45,3***
12-та доба	12,10·10 ⁴	232,7***	0,97·10 ⁻⁵	39,6***	12,90·10 ⁻⁴	201,6***	1,52·10 ⁵	40,5***
Гепатит (галактозамін)								
1-ша доба	7,90·10 ⁴	151,9***	1,95·10 ⁻⁵	79,6**	8,50·10 ⁻⁴	132,8**	2,27·10 ⁵	60,5***
3-тя доба	11,65·10 ⁴	224,0***	1,70·10 ⁻⁵	69,4***	9,75·10 ⁻⁴	152,3***	2,64·10 ⁵	70,4**
7-ма доба	8,15·10 ⁴	156,7***	2,20·10 ⁻⁵	89,8	7,47·10 ⁻⁴	116,7*	3,19·10 ⁵	85,1*
12-та доба	5,70·10 ⁴	109,6	2,50·10 ⁻⁵	102,0	7,10·10 ⁻⁴	110,9	3,50·10 ⁵	93,3

гепатиті у глибоких шарах бішару, починаючи з 1-ї доби, поступово зменшувалась, включаючи 12-ту добу спостереження. При галактозаміновому гепатиті, починаючи з 3-ї доби, інтенсивність флуоресценції поступово вирівнювалась і на 12-ту добу не відрізнялася від контролю. Аналогічні зміни спостерігались із іншими біофізичними показниками. Константа зв'язування (K_c) ФЗ ФНА зростала і на 12-ту добу при CCl₄-гепатиті була найбільшою (232,7 % відповідно до контро-

лю), а при галактозаміновому ураженні печінки на 12-ту добу вона не відрізнялася від показника інтактних щурів. Збільшувалась і кількість центрів зв'язування (N) цього зонда після введення обох гепатотоксинів, проте ці зміни були суттєво меншими, ніж у поверхневих шарах. Причому на 12-ту добу при CCl₄-гепатиті N було у 2 рази більшим, ніж у контролі, а при галактозаміновому ураженні не відрізнялось від контрольного показника. Відповідно до цього зменшувалась

константа дисоціації (K_d) ФЗ ФНА. Проте якщо при введенні ФЗ АНС вона збільшувалась майже у 5 разів, то при введенні ФНА — тільки у 2 рази. Все це свідчить про те, що у глибоких шарах мембран теж порушуються міжмолекулярні відношення, але вони набагато менші, ніж у поверхневих. Особливо це стосується порушень, які спричинені галактозаміном. Зареєструвавши виражені зміни фосфоліпідного матриксу мембран еритроцитів при двох моделях



Вміст холестерину, загальних фосфоліпідів та фосфоліпідних фракцій у мембранах еритроцитів щурів при різних формах ураження

Умови експерименту	Стат. показники	Загальний ХС, мкг / 1 г тканини	Загальні фосфоліпідні, мкг P _i / 1 г тканини	Фракції фосфоліпідів, мкг P _i / 1 г тканини				Співвідношення ХС/ФЛ
				ЛФХ	СФМ	ФХ	ФЕА	
1. Контроль	M±m %	1191,5±21,3 100,0	797,1±16,2 100,0	60,5±5,2 100,0	149,7±9,1 100,0	415,6±10,7 100,0	171,3±9,7 100,0	1,49±0,05 100,0
2. Гепатит (CCl ₄)								
1-ша доба	M±m %	1977,9±18,6 166,0*	597,8±12,3 75,0*	70,7±4,8 116,8*	162,0±8,9 108,2	287,0±9,4 69,1*	78,1±3,5 45,6*	3,31±0,09 222,1*
3-тя доба	M±m %	1501,3±19,2 126,0*	581,9±10,9 73,0*	74,2±5,1 122,6*	158,5±7,3 105,9	279,2±10,1 67,2*	70,0±2,9 40,9*	2,58±0,07 173,1*
7-ма доба	M±m %	1739,9±17,4 146,0*	454,3±9,3 57,0*	51,4±3,7 84,9*	126,3±6,5 84,4*	212,5±9,0 51,1*	64,1±4,1 37,4*	3,83±0,08 257,0*
12-та доба	M±m %	1787,2±16,5 150,0*	478,3±8,7 60,0*	75,7±4,2 125,1*	143,5±6,9 95,8	201,8±8,3 48,5*	57,3±3,0 33,4*	3,74±0,09 251,0*
3. Гепатит (галактозамін)								
1-ша доба	M±m %	2025,5±21,0 170,0*	462,3±7,9 58,0*	81,5±5,5 134,7*	171,9±5,4 114,8	109,8±4,3 26,4*	91,1±4,0 53,2*	4,38±0,11 293,9*
3-тя доба	M±m %	1548,9±18,4 130,0*	542,0±10,1 68,0*	94,5±6,1 156,2*	189,4±5,7 126,5*	132,7±5,7 31,9*	125,4±5,1 73,2*	2,86±0,05 191,9*
7-ма доба	M±m %	1429,8±16,5 120,0*	677,5±9,8 85,0*	73,4±3,7 121,3*	162,5±4,9 108,5	290,7±6,9 69,9*	150,9±4,9 88,1*	2,11±0,04 141,6*
12-та доба	M±m %	1286,8±15,9 108,0	757,2±11,2 95,0	65,4±3,8 108,1	152,3±4,1 101,7	389,7±7,2 93,8	149,8±4,3 87,4	1,70±0,06 114,1

Примітка. * — P < 0,05 порівняно з контролем.

токсичного ураження печінки, продовжували досліджувати кількісні показники вмісту ФЛ та їх співвідношення (табл. 3). Чотирихлористий вуглець спричинив збільшення вмісту загального ХС у мембранах у 1,5 разу, яке залишалось таким протягом 12 діб спостереження. Галактозамін також спричинив його збільшення, яке досягало на 3-тю добу 130 % порівняно з контролем і в подальшому поступово зменшувалося, нормалізуючись на 12-ту добу. Поряд з цим, під впливом CCl₄ зменшувалася кількість ФЛ у середньому на 25 %. Ці зміни були стабільними впродовж усього терміну спостереження. Галактозамін теж призводив до зменшення вмісту загальних ФЛ, проте це зменшення було більш суттєвим, ніж під впливом чотирихлористого вуглецю (42 % че-

рез добу після отруєння), але до 12-ї доби цей показник повертався до величин контролю, внаслідок чого зростав коефіцієнт співвідношення ХС/ФЛ: в 3–4 рази після введення CCl₄ і 2–3 рази — галактозаміну. При CCl₄-гепатиті коефіцієнт залишався підвищеним усі 12 діб дослідження, а при галактозаміновому — до 12-ї доби нормалізувався. Зменшення вмісту ФЛ супроводжувалося зміною співвідношення їх фракцій. Особливістю дії вищезазначених факторів було різке зменшення вмісту фосфатидилхоліну (ФХ) — майже у 2 рази при CCl₄-гепатиті та у 3–3,5 рази при галактозаміновому. Кількість фосфатидилетаноламіну (ФЕА) також зменшувалась у 2–3 рази. Фракція сфінгомієліну (СФМ) при введенні чотирихлористого вуглецю спочатку

збільшувалась, а, починаючи з 7-ї доби експерименту, зменшувалась; при введенні галактозаміну вона збільшувалася, починаючи з 3-ї доби. Аналогічні зміни відбувалися і з лізофосфатидилхоліном (ЛФХ).

Висновки

1. Введення гепатотоксинів CCl₄ і галактозаміну призводить до морфофункціональних змін мембран еритроцитів, про що свідчать дані їх флуоресцентного зондування та вивчення вмісту холестерину, загальних фосфоліпідів і фосфоліпідних фракцій.

2. Основними патогенетичними ланками цих ушкоджень є зміна «проникнення» ліпідного матриксу в бік збільшення його «жорсткості», в першу чергу, в поверхневих шарах мембрани. У меншій мірі ці зміни стосуються більш глибоких шарів.



3. Збільшення вмісту холестерину та зменшення вмісту загальних фосфоліпідів свідчить про порушення проникності мембран, а зменшення кількості легкоокислюваних фракцій ФЛ (ФХ, ФЕА) та збільшення кількості важкоокислюваних (ЛФХ, СФМ) — про суттєві порушення метаболізму ліпідів.

4. Чотирихлористий вуглець призводить до більш виражених змін у мембранах еритроцитів, ніж галактозамін.

ЛІТЕРАТУРА

1. Головенко М. Я. Фізико-хімічна фармакологія. — Одеса: Астропринт, 2004. — 720 с.
2. Блюгер А. Ф., Караташова О. Я. Моделирование патологических процессов в печени. — Рига: Зинатне, 1983. — С. 7-16.
3. Скакун Н. П., Писько Г. Т., Мосейчук И. П. Поражение печени четыреххлористым углеродом. — М.: НИИТЭХИМ, 1989. — 107 с.
4. Блюгер А. Ф., Майоре А. Я. Исследование основных патогенетических линий поражения клеток печени в условиях клинической и экспериментальной патологии и подходы к регуляции и купированию этих процессов // Успехи гепатологии / Под ред. А. Ф. Блюгера. — Рига: РМИ, 1982. — Вып. X. — С. 12-34.

5. Губский Ю. И. Молекулярные механизмы повреждения мембран гепатоцитов при экспериментальном поражении печени: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1984. — 33 с.

6. Костюк В. А. Роль ковалентного связывания и перекисного окисления липидов в повреждении печени четыреххлористым углеродом // Биохимия. — 1991. — Т. 56, № 10. — С. 1878-1885.

7. Губский Ю. И. Коррекция химического поражения печени. — К.: Здоров'я, 1989. — 168 с.

8. An anesthetized model of lethal canine galactozamine fulminant hepatic failure / T. Sielaff, M. Y. Hu, M. D. Rollins et al. // Hepatology. — 1995. — Vol. 21, N 3. — P. 796-804.

9. Effects of branched-chain amino acid infusion on protein metabolism in rats with acute hepatic failure / Y. Miwa, M. Kato, H. Moriwaki et al. // Hepatology. — 1995. — Vol. 22, N 1. — P. 291-296.

10. Морфологические изменения в печени при остром отравлении галактозамином при различном содержании белка в пище / Н. П. Бгатова, В. А. Шкурупий, И. Шимек и др. // Бюл. эксперим. биол. и мед. — 1988. — № 1. — С. 103-106.

11. Watanabe A., Miyazaki M., Taketa K. Differential Mechanisms of increased α_1 -Fetoprotein production in Rats following carbon tetrachloride injury and partial hepatectomy //

Cancer Res. — 1976. — Vol. 36, N 7 (p1). — P. 2171-2175.

12. Венгеровский А. И., Саратиков А. С. Метаболизм липидов и функциональное состояние печени при интоксикации D-галактозамином у крыс // Пат. физиол. и эксперим. тер. — 1988. — № 3. — С. 52-55.

13. Кресюн Н. В. Особенности морфофункционального stanu мембран эритроцитов у хворих з простою формою діабетичної ретинопатії // Одес. мед. журнал. — 2003. — № 6 (80). — С. 84-87.

14. Folch J., Lees M., Sloan G. H. S. A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues // J. Biol. Chem. — 1957. — Vol. 226, N 4. — P. 497-502.

15. Метод тонкослойной хроматографии липидов мембран эритроцитов / В. И. Крылов, А. Ф. Виноградов, С. И. Еремеева и др. // Лабор. дело. — 1975. — № 4. — С. 205-206.

16. Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. Лабораторная и инструментальная диагностика заболеваний внутренних органов. — М.: ЗАО «Изд-во БИНОМ», 1999. — 622 с.

17. Владимиров Ю. А., Добрецов Г. Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. — М.: Наука, 1980. — 320 с.

18. Добрецов Г. Е., Владимиров Ю. А. Исследование белков и мембран с помощью флуоресцентных зондов // Успехи биол. химии. — 1975. — № 16. — С. 115-134.

УДК 612.461.234:615.33:612-092.9

А. І. Гоженко, М. П. Владимірова, С. І. Доломатов, І. А. Кузьменко

ВПЛИВ ГЕНТАМІЦИНУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК БІЛИХ ЩУРІВ

Одеський державний медичний університет

У сучасній фармакотерапії антибіотики (АБ) посідають важливе місце у комплексному лікуванні багатьох інфекційно-запальних захворювань. За даними літератури, АБ зумовлюють 25–30 % усіх побічних реакцій [7]. Відомо, що практично усі водорозчинні хімічні сполуки (ксенобіотики, до яких належать АБ, та їх ме-

таболіти) виділяються з організму нирками. Тому АБ є основною причиною виникнення медикаментозної нефропатії. За даними Центру побічної дії ліків (1999), усі АБ можуть бути причиною гострого інтерстиційного нефриту.

Аміноглікозиди (АГ) широко використовуються у різних галузях медичної практики зав-

дяки різнобічному спектру протимікробної дії, бактерицидному механізму, повільному розвитку резистентності до них [2; 6]. Втім, усі АГ є потенційно нефротоксичними [7–9] і частіше, ніж цефалоспорино та препарати пеніцилінової групи, спричинюють розвиток канальцевих дисфункцій та некроз клітин канальцевого



епітелію [6]. Гентаміцин (Г) є найбільш часто призначуваним препаратом із групи АГ. Встановлено, що використання АГ зумовлено 50 % усіх випадків медикаментозно-індукованої ниркової недостатності [7; 8]. Згідно з даними деяких авторів, нефротоксичні реакції при застосуванні Г відмічаються у 5–10 % усіх госпіталізованих хворих [7; 8]. При гентаміциновій нефропатії спостерігається низка змін ниркової функції від протеїнурії, мікрогематурії, незначної лейкоцитурії, підвищення рівня сечовини, середніх молекул і креатиніну плазми крові, збільшення екскреції натрію та калію [1; 2; 6; 9; 10], зниження кліренсу креатиніну та реабсорбції води [1; 9; 10], аж до розвитку поліуричної гострої ниркової недостатності за рахунок тубулярного некрозу [2], включає однократне введення Г. Таким чином, Г в основному спричинює морфофункціональні порушення каналців нирок, здебільшого проксимальних, при відносному збереженні функції клубочкового апарату.

Однак сьогодні функціональні зміни нирок, зокрема час прояву перших ознак нефротоксичності при однократному введенні Г, та механізми їх розвитку залишаються недостатньо вивченими.

Мета роботи — виявлення дисфункції нирок і вивчення механізмів їх розвитку при одноразовому введенні Г щурам за умов водного навантаження.

Матеріали та методи дослідження

Вплив Г вивчено у 28 білих нелінійних щурів-самців масою 160–180 г за умов індукованого водного діурезу після однократного внутрішньочеревинного введення у розрахунку 10 мг/100 г маси тіла, що відповідає терапевтичній дозі препарату [9; 10], у 3 серіях експерименту:

- 1) через 2 год;
- 2) через 12 год;
- 3) через 24 год після введення препарату.

Контрольним тваринам вводили воду для ін'єкцій.

Функцію нирок вивчали після введення щурам у шлунок водопровідної води кількістю 5 % від маси тіла за допомогою металевого зонда з подальшим збиранням сечі впродовж 2 год. Після одержання сечі проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під ефірним наркозом. Визначали кількість отриманої сечі та вміст білка у ній. У сечі та плазмі крові визначали концентрацію креатиніну за реакцією з пікріновою кислотою на спектрофотометрі СФ46, осмоляльність — на осмометрі ЗДЗ (США). Клубочкову фільтрацію (КФ) розраховували за кліренсом ендogenous креатиніну; також визначали екскрецію білка відносно екскреції креатиніну та на 1 мл КФ, екскрецію осмотично активних речовин (ОАР) відносно екскреції креатиніну та на 1 мл КФ, загальну кількість та інтенсивність реабсорбції, фільтраційну фракцію, відносну реабсорбцію ОАР і кліренс осмотично вільної води [5].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерної програми Excel 7.0. У табл. 1 і 2 ступінь вірогідності вказано тільки для статистично значущої різниці отриманих показників ($P \leq 0,05$).

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження свідчать про порушення функціонального стану нирок вже через 2 год після введення Г (табл. 1). Так, величина діурезу вірогідно знижується як в абсолютних величинах, так і при розрахунку на одиницю маси тіла; більше того, при розрахунку відносного діурезу у відсотках до введеної кількості рідини встановлено його зменшення майже на третину.

Також виявлено зростання концентрації білка у сечі при одночасному збільшенні його екскреції. Зміни діурезу супроводжуються підвищенням концентрації креатиніну в сечі, але приводять до аналогічної динаміки виведення креатиніну щодо об'єму сечовиділення. Виявлені нами відмінності зумовлені змінами, які відбуваються на рівні клубочків і полягають у зниженні кліренсу креатиніну при розрахунку як загального, так і відносного його рівня щодо маси тіла, а це свідчить, можливо, про зменшення кількості функціонуючих нефронів. Цікаво, що при розрахунку екскреції білка відносно одиниці екскретованого креатиніну або у розрахунку на 1 мл КФ протеїнурія збільшується ще значніше, що вказує на те, що кожен з функціонуючих нефронів втрачає суттєво більше білка, ніж у нормі.

Подальші спостереження через 12 і 24 год виявили суттєву позитивну динаміку з боку функції нирок. Так, через 12 год після введення Г діурез значно зріс, хоча ще не досягнув величин, характерних для контролю, як у абсолютних, так і відносних величинах, але через 24 год знову дещо знизився. Концентрація та екскреція білка сечі залишались більш високими порівняно з контролем, але знизилися відносно показників через 2 год. Концентрація креатиніну сечі була вірогідно вищою, особливо через 24 год. До контрольного рівня зросла екскреція креатиніну, що свідчить про відновлення КФ, але слід зазначити, що швидкість КФ через 24 год була ще вірогідно нижчою, ніж у контролі.

Цікавим є те, що через 12 год нами було виявлено повну нормалізацію КФ з деяким підвищенням кліренсу креатиніну; тобто протягом доби після введення Г зберігаються ознаки ушкодження нирок, які полягають лише у змінах ді-



Показники функціонального стану нирок у щурів після введення гентаміцину у дозі 10 мг/100 г маси тіла за умов водного індукованого діурезу, $M \pm m$

Показники	Контроль, n=10	1-ша серія, n=9	2-га серія, n=9	3-тя серія, n=10
Діурез, мл/2 год	6,11±0,15	2,97±0,56 P<0,001	4,30±0,40 P<0,001	4,52±0,77
Діурез, мл/1 год/100 г	1,80±0,02	1,19±0,20 P<0,01	1,26±0,11 P<0,001	1,12±0,18 P<0,01
Діурез, %	71,29±0,78	47,72±8,04 P<0,01	50,55±4,41 P<0,001	44,80±7,23 P<0,01
Концентрація білка, мг/мл	22,12±0,52	103,8±17,4 P<0,001	80,00±9,61 P<0,001	69,57±14,42 P<0,01
Екскреція білка, мг/год	0,04±0,01	0,17±0,04 P<0,001	0,11±0,01 P<0,001	0,09±0,02 P<0,001
Екскреція білка/екскреція креатиніну	0,020±0,005	0,090±0,002 P<0,01	0,050±0,007 P ₁ <0,01	0,030±0,003
Екскреція білка/ КФ, мкмоль/1 мл КФ	(1,34±0,55) 10 ⁻³	(7,11±1,58)10 ⁻³ P<0,01	(3,00±0,30)10 ⁻³ P ₁ <0,02	(3,66±0,63) 10 ⁻³
U _{cr} , мкмоль/л	1149,76±46,10	1784,22±255,50	1796,56±188,98 P<0,001	2559,70±52,30 P<0,001
P _{cr} , мкмоль/л	67,67±0,09	74,00±3,00	59,22±3,20	87,80±4,60
Екскреція креатиніну, мкмоль/год	2,04±0,06	1,76±0,12	2,20±0,28	2,12±0,14
Кліренс креатиніну, мкл/год	28,05±0,45	23,35±2,05	37,26±5,10	24,49±1,71
Кліренс креатиніну, мкл/хв/100 г	58,45±14,07	389,23±34,11 P<0,001	643,55±79,05	408,21±28,54 P<0,001

Примітка. У табл. 1 і 2: P<0,05 відносно контролю; n — кількість спостережень; КФ — клубочкова фільтрація; U_{cr} — креатинін сечі; P_{cr} — креатинін плазми.

урезу та відносній протеїнурії. Слід зазначити, що одночасно спостерігається цікава динаміка змін з боку КФ. Так, її зменшення у перші 2 год після введення Г сприяє незначному, але вірогідному збільшенню креатиніну плазми та сечі; а відновлення КФ через 12 год приводить до нормалізації показників креатиніну плазми крові та підвищенню їх у сечі. Тимчасом через 24 год вірогідно збільшується вміст креатиніну у сечі та плазмі крові при зниженні КФ.

Виявлені порушення функції нирок як щодо обміну креатиніну, так і канальцевих процесів призводять до істотних змін осморегулювальної функції нирок, яка є найбільш чутливою до дії токсичних речовин [3]. Порушення здатності нирок виводити воду при індукованому діурезі сприяє тому,

що осмоляльність плазми крові знижується через 2 год, але зростає через наступні 12 і 24 год. Одночасно протягом доби порушується здатність нирок до розведення сечі, про що свідчить підвищення рівня її осмоляльності, але внаслідок зменшення діурезу виведення ОАР з організму впродовж 24 год знижується. Зниження виведення ОАР через 2 год перебігає на фоні зменшення їх фільтрації, тимчасом як інтенсивність реабсорбції майже не змінюється у перші 2, 24 год та підвищується через 12 год після введення Г. Загалом кожний діючий нефрон виводить менше ОАР впродовж доби, виходячи з даних розрахунку екскреції ОАР щодо виділення креатиніну та КФ (табл. 2).

Можна констатувати, що функція нирок суттєво пору-

шується як за рахунок зниження швидкості КФ, так і за рахунок процесів канальцевої реабсорбції, про що свідчить зменшення реабсорбції води, ОАР і, частково, протеїнурія. Дані порушення зменшуються протягом доби, але деякі ознаки дисфункції нирок зберігаються і через 24 год. Найбільш цікавим є те, що суттєво порушується саме осморегулювальна функція нирок — найбільш чутливий показник нефротоксичності, про що свідчить як зменшення інтенсивності водного діурезу, так і, особливо, порушення здатності нирок до осмотичного розведення сечі.

Таким чином, отримані дані дають підставу стверджувати, що нефротоксична дія Г може виявлятися вже у найближчі години у відповідь на перше його введення, що зумовлює



Показники осморегулювальної функції нирок у щурів після введення гентаміцину у дозі 10 мг/100 г маси тіла за умов водного індукованого діурезу, М±m

Показники	Контроль, n=10	1-ша серія, n=9	2-га серія, n=9	3-тя серія, n=10
U _{осм} , мкосмоль/кг H ₂ O	102,20±1,64	142,43±15,32 P<0,02	115,33±2,67 P ₁ <0,001	173,30±2,89 P ₂ <0,001
P _{осм} , мкосмоль/кг H ₂ O	293,87±0,39	287,83±1,54 P<0,01	297,89±0,26 P ₁ <0,001	302,80±0,78 P ₂ <0,001
Екскреція ОАР, мосмоль/год	0,180±0,003	0,12±0,03	0,14±0,01 P ₁ <0,01	0,15±0,01
Інтенсивність реабсорбції ОАР, %	97,98±0,09	97,51±0,48	98,63±0,14 P ₁ <0,01	97,98±0,08
Екскреція ОАР, %	2,06±0,09	2,49±0,48	1,37±0,14 P ₁ <0,001	2,02±0,08
Кліренс ОАР, мл/год	0,60±0,02	0,93±0,26	0,61±0,09	0,50±0,04
Реабсорбція H ₂ O, %	94,00±0,20	94,34±1,48	96,30±0,47 P ₁ <0,001	95,62±0,66
Кліренс осмотично вільної води, %	1,17±0,01	0,71±0,18 P<0,02	0,78±0,08 P ₁ <0,001	0,78±0,16
Екскреція ОАР/екскреція креатиніну	0,090±0,003	0,070±0,002 P<0,001	0,070±0,007	0,070±0,003 P ₂ <0,001
Екскреція ОАР/КФ, мкмоль/1 мл КФ	(6,62±1,32)10 ⁻³	(5,02±1,37) 10 ⁻³	(4,00±0,30)10 ⁻³	(6,08±0,23) 10 ⁻³

Примітка. U_{осм} — осмоляльність сечі; P_{осм} — осмоляльність плазми.

як необхідність контролю функціонального стану нирок у людей, яким призначено даний препарат, так і своєчасне використання нефропротекторів. Актуальність цих заходів підвищується у хворих, в яких є порушення функції нирок, і нефропротекторна терапія має бути обов'язковою ланкою при лікуванні даної групи пацієнтів.

Висновки

1. Гентаміцин у дозі 10 мг/кг маси тіла у білих щурів виявляє нефротоксичну дію протягом 24 год після його введення.

2. Нефротоксична дія гентаміцину ґрунтується на зменшенні швидкості КФ і порушенні функції канальцевого відділу нефрону.

3. Введення щурам гентаміцину суттєво порушує осморегулювальну функцію нирок, зменшує здатність до осмотичного розведення сечі, яка спостерігається протягом першої доби на фоні нормалізації КФ та зменшення протеїнурії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бертрам Г. Катцунг. Базисная и клиническая фармакология: В 2-х т. — Т. 2: Пер. с англ. — М.: СПб.: Бином; Нев. диалект, 1998. — 670 с., ил.

2. Побічна дія антибіотиків аміноглікозидів: гентаміцин / О. П. Вікторів, В. У. Коваленко, І. О. Логінов, В. П. Яйченя // Совр. проблемы токсикологии. — 2002. — № 3. — С. 72-76.

3. Возіанов О. Ф., Гоженко А. І., Федорук О. С. Гостра ниркова недостатність. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2003. — 367 с.

4. Інформаційні повідомлення Центру побічної дії ліків фармакологічного комітету МОЗ України: Про гостру ниркову недостатність, яку спричиняють лікарські засоби // Ліки. — 1999. — № 2. — С. 113-114.

5. Наточин Ю. В. Основы физиологии почки. — М.: Медицина, 1982. — 212 с.

6. Тубулоинтерстициальные нарушения при нефротоксическом действии антибиотиков / А. В. Потапова, Ф. У. Дзгоева, И. М. Кутырина и др. // Урология и нефрология. — 1995. — № 3. — С. 11-14.

7. Рафальский В. В. Лекарственные реакции антимикробных препаратов, применяемых для лечения инфекций мочевыводящих путей

(обзор) // Урология. — 2000. — № 6. — С. 51-55.

8. Begg E. J., Barclay M. L. Aminoglycosides: 50 years on // Br. J. Clin. Pharmacol. — 1995. — Vol. 39. — P. 597-603.

9. Effect of cyclooxygenase inhibitors on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats / E. M. Hosaka, O. F. P. Santos, A. C. Seguro, M. F. F. Vattimo // Braz. J. Med. Biol. Res. — 2004. — Vol. 37 (7). — P. 979-985.

10. Gentamicin treatment induces simultaneous mesangial proliferation and apoptosis in rats / Martinez-Salgado Carlos, Nelida Eleno, Ana I. Morales et al. // Kidney International. — 2004. — Vol. 65. — P. 2161-2171.



РОЗПОДІЛ ШЛЯХІВ ВІДТОКУ КРОВІ ВІД ОСНОВНИХ СТРУКТУР ВЕНОЗНОГО НАВКОЛОСЕРЦЕВОГО РУСЛА ЛЮДИНИ ПІСЛЯ ДЕФІНІТИВНОГО ПЕРІОДУ

Дніпропетровська державна медична академія

Постановка проблеми у загальному вигляді. При плануванні та проведенні оперативних втручань на серці і його судинах необхідно враховувати відомості про вікові особливості будови навколосерцевого русла (НСР) вен серця людини в різні вікові періоди постнатального онтогенезу [1–3].

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Зростання кількості серцево-судинних захворювань в усьому світі та їх чисельність зумовлює підвищений інтерес дослідників до морфологічних змін судин [4]. Формування венозного навколосерцевого русла людини не припиняється після народження, а триває протягом усього життя індивідуума [5; 6].

Виділення невирішених раніше частин загальної проблеми. Існуючі сьогодні класифікації та схеми щодо венозного навколосерцевого русла людини занадто важкі й непридатні для практичного використання в хірургії серця [7; 8].

Метою наших досліджень було встановити топографо-анатомічні особливості розподілу шляхів відтоку крові від основних структур венозного навколосерцевого русла серця людини в пізньому онтогенезі.

Результати дослідження та їх обговорення

При вивченні шляхів відтоку крові від основних структур венозного навколосерцевого русла нами було виділено три вікові групи. До першої групи

зараховано людей віком від 21 до 35 років — період першої зрілості. Друга група — період другої зрілості — від 35 до 60 років. Третя група — похилий і старечий вік — від 60 років і більше.

Венозне НСР людей першої вікової групи у (50,1±4,6) % спостережень представлене поздовжніми венозними трактами, у (13,1±1,4) % — поздовжніми венозними судинами, у (7,3±1,3) % — одношаровими і в (17,2±3,2) % — двошаровими венозними сітками. У (12,3±2,1) % випадків венозне НСР утворюють сплетення, що з'єднуються зі збірними венами. За результатами морфометричного аналізу основних структур венозного НСР людей першого періоду зрілого віку поздовжні венозні судини діаметром (88,3±23,0) мкм і завдовжки (1269,0±61,3) мкм розташовуються на відстані (479,3±23,5) мкм від судини, що дрениє, порівняно з поздовжніми венозними трактами, які розташовуються на відстані (382,5±21,4) мкм і діаметр яких (113,3±6,4) мкм, а довжина (2039,8±103,9) мкм. Одношарові сітки з діаметром судин (45,3±2,5) мкм формують сітки з розміром комірок 55–145 × 85–215 мкм. Дрібнопетлястий поверхневий шар двошарових сіток з розміром петель 40–140 × 50–235 мкм утворений судинами діаметром (37,2±2,5) мкм. Великопетлястий (розмір комірок 45–95 × 55–320 мкм) глибокий шар складається із судин діаметром (52,1±1,9) мкм. Збірні вени

мають довжину (392,2±18,1) мкм, діаметр (75,9±4,2) мкм.

Основний шлях відтоку крові від структур венозного НСР, що вивчаються, у першій віковій групі забезпечується поверхневими субепікардіальними венами серця у (35,3±2,3) % випадків, у (26,1±4,1) % — їх притоками, у (22,5±1,9) % — венами епікарда і в (16,1±13,0) % — венами міокарда (рисунки).

Венозне НСР людей другої вікової групи утворене такими структурами: у (47,4±3,7) % — поздовжніми венозними трактами, у (16,2±2,5) % — поздовжніми судинами, у (19,3±4,2) % — венозними сплетеннями, у (10,5±1,4) % — двошаровими і в (6,6±1,2) % — одношаровими венозними

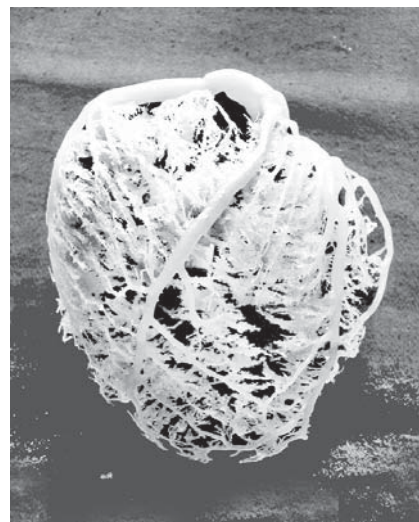


Рисунок. Субепікардіальні вени серця та їх притоки у людини 34 років. Корозійний препарат виготовлений із застосуванням стоматологічної пластикової маси "Протокрил"

сітками, які є притоками збірних вен. Встановлено, що поздовжні венозні судини діаметром $(152,2 \pm 4,1)$ мкм, завдовжки $(1329,6 \pm 6,3)$ мкм розташовані на відстані $(792,4 \pm 32,2)$ мкм від судини, що дринує, на відміну від поздовжніх венозних трактів діаметром $(198,2 \pm 5,7)$ мкм, завдовжки $(2236,6 \pm 224,9)$ мкм, розташованих трохи ближче — не більше $(748,2 \pm 32,1)$ мкм — до магістралі, що дринує. Одношарові венозні сітки мають комірки розміром $105\text{--}250 \times 125\text{--}405$ мкм, утворені судинами діаметром $(50,9 \pm 3,1)$ мкм. Поверхневий шар двошарових сіток складається із судин діаметром $(42,7 \pm 1,4)$ мкм, що формують комірки розміром $55\text{--}175 \times 100\text{--}440$ мкм. Глибокий шар цих сіток — великопетлястий (розмір петель $65\text{--}225 \times 75\text{--}530$ мкм), представлений судинами діаметром $(63,4 \pm 1,9)$ мкм. Збірні вени діаметром $(86,7 \pm 2,3)$ мкм мають довжину $(765,3 \pm 45,6)$ мкм. Судинні венозні сплетення розташовані на відстані $(785,2 \pm 437,0)$ мкм від структур, що дринують. Вони складаються із судин діаметром $(109,1 \pm 12,7)$ мкм і завдовжки $(1732,5 \pm 102,7)$ мкм. Поперечні венозні анастомози досягають довжини $(5784,2 \pm 221,9)$ мкм з діаметром судин $(52,2 \pm 2,3)$ мкм.

Відтік крові від основних компонентів венозного НСР у другій віковій групі в $(31,3 \pm 4,6)$ % випадків здійснюється у вени міокарда, в $(27,5 \pm 3,8)$ % — у вени епікарда, в $(19,4 \pm 2,2)$ % — в субепікардіальні вени серця і в $(21,8 \pm 4,3)$ % — в їх притоки.

Венозне НСР серця людей третьої вікової групи утворено в $(40,4 \pm 4,5)$ % випадків поздовжніми венозними трактами, у $(20,1 \pm 3,8)$ % — поздовжніми венозними судинами, в $(17,9 \pm 2,6)$ % — одношаровими і в $(11,2 \pm 1,5)$ % — двошаровими сітками, а також венозними сплетеннями $(10,4 \pm 1,2)$ %, з'єднаними поперечними ана-

стомозами. Усі перераховані структури є притоками збірних вен. При морфологічному аналізі основних показників венозного НСР у людей похилого віку і довгожителів встановлено, що поздовжні венозні судини, діаметр яких $(188,3 \pm 5,6)$ мкм, довжина $(1183,4 \pm 101,2)$ мкм, розташовуються на відстані $(445,9 \pm 34,7)$ мкм від магістралі, що дринує. Поздовжні венозні тракти діаметром $(265,8 \pm 14,3)$ мкм, завдовжки $(1990,2 \pm 165,3)$ мкм розташовані на відстані $(432,4 \pm 27,6)$ мкм від судини, що дринує. Одношарові венозні сітки з розміром петель $115\text{--}410 \times 230\text{--}755$ мкм утворені судинами $(60,1 \pm 3,4)$ мкм. Поверхневий шар двошарових сіток з розміром комірок $75\text{--}235 \times 240\text{--}760$ мкм представлений судинами діаметром $(42,9 \pm 3,2)$ мкм, а глибокий шар (великопетлястий) з розміром комірок $85\text{--}470 \times 160\text{--}850$ мкм, судинами діаметром $(70,1 \pm 5,7)$ мкм. Венозні сплетення розташовані на відстані $(467,3 \pm 30,9)$ мкм від судини, що дринує, і представлені судинами діаметром $(215,5 \pm 23,5)$ мкм і завдовжки $(1673,8 \pm 121,6)$ мкм. Поперечні анастомози діаметром $(43,7 \pm 3,8)$ мкм мають довжину $(6783,4 \pm 247,1)$ мкм.

Відтік крові від основних структур венозного НСР у третій віковій групі в $(35,8 \pm 4,1)$ % випадків відбувається у вени міокарда, в $(32,5 \pm 2,7)$ % — у вени епікарда, в $(12,5 \pm 1,9)$ % — в субепікардіальні вени серця і в $(19,2 \pm 1,3)$ % — в їх притоки.

Висновки

На всіх етапах пізнього постнатального онтогенезу кровопостачання стінок артерій і вен серця забезпечує їх навколосерцеве русло. Загальна конструкція венозного НСР зберігається протягом усього постнатального життя, проте спостерігаються зміни співвідношень його структурних елементів. Основним чинником, що визначає анатомічну і

морфометричну характеристики елементів навколосерцевого русла, є товщина стінки судини.

Перспектива подальших досліджень у даному напрямку. Дані, отримані у ході проведених досліджень, потребують свого подальшого розвитку для дослідження особливостей розподілу шляхів відтоку крові від основних структур венозного навколосерцевого русла серця людини після дефінітивного періоду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Первушин В. Ю., Коробкеєв А. А., Дубовой Л. М. О возрастных особенностях околососудистого русла сердца человека // Тез. докл. 3-го съезда анатомов, гистологов, эмбриологов и топографоанатомов УССР. — Черновцы, 1990. — С. 236.
2. Первушин В. Ю., Монастырский Я. Г., Коробкеєв А. А. Сосуды сердца людей старших возрастных групп // Рос. морфолог. ведомости. — 1994. — № 4. — С. 24.
3. Козлов В. И. Структурно-функциональные единицы в системе микроциркуляции крови // Морфология. — 1996. — Т. 109, № 2. — С. 59-63.
4. Коробкеєв А. А. Сосуды и околососудистое русло сердца людей старших возрастных групп (60–90 лет): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ставрополь, 1992.
5. Фомин А. М. Гистофизиология микрососудов эпикарда // Матер. V конгресса междунар. ассоциации морфологов. Морфология. — 2000. — Т. 117, № 3. — С. 127-128.
6. Gavaghan M. Cardiac anatomy and physiology: a review // AORN J. — 1998. — Vol. 67, N 4. — P. 802-822.
7. Cendrowska-Pinkosz M., Urbanowicz Z. Analysis of the course and the ostium of the oblique vein of the left atrium // Folia Morphol. (Warsz). — 2000. — Vol. 59, N 3. — P. 163-166.
8. Дубовой Л. М. Сосуды и околососудистое русло сердца детей, юношей и людей первого зрелого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Ставрополь, 1993. — 16 с.



ДОСЛІДЖЕННЯ ПОРІВНЯЛЬНОЇ НЕЙРОТОКСИЧНОСТІ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ РІЗНИХ ПРОТИПУХЛИННИХ ПРЕПАРАТІВ

Одеський державний медичний університет, Україна,
*Фармацевтична фірма "Baxter", Німеччина

Лікарські засоби, що впливають на клітинні цикли, сьогодні є найбільш перспективними з точки зору розробки протипухлинної терапії, оскільки вони пригнічують проліферацію пухлинних клітин різноманітного походження [1–3]. Проте однією з особливостей проведення різних Протоколів з лікування онкологічних хворих є досить тривале застосування протипухлинних препаратів, що спричинюють розвиток небажаних ефектів [4; 5]. Відомо, що інколи внаслідок проведення хіміотерапії відмічається загибель клітин за апоптичним механізмом [6]. Автори вказують, що розвиток апоптозу є вторинним ефектом, який розвивається в клітинах із незворотною загибеллю ДНК [7]. Показано також, що внаслідок проведення хіміотерапії протипухлинними препаратами у пацієнтів розвиваються нейропсихічні розлади, депресивні стани, безпричинна лють, когнітивні порушення, а також нейровегетативні та соматичні симптоми (гостра нудота і блювання, анорексія, втомленість, порушення сну та ін.) [5; 8–10]. Одним із можливих небажаних ефектів при застосуванні протипухлинних препаратів є розвиток у пацієнтів периферичних полінейропатій [11; 12]. Відомо, що формування периферичних полінейропатій приблизно в 4–15 % випадків є причиною переривання, а іноді — повного припинення хіміотерапії [13; 14]. Крім того, слід

відзначити, що периферична полінейропатія є самостійною нозологічною одиницею, що, безумовно, погіршує перебіг основного захворювання. Зазначена патологія суттєво знижує якість лікування основного захворювання, сприяє значному погіршенню якості життя хворих.

Для запобігання розвитку небажаних ефектів за умов проведення хіміотерапії, з'ясування їх механізмів розвитку, а також пошуку нових режимів та схем протипухлинного лікування, доцільним є проведення низки експериментально-клінічних спостережень, присвячених вивченню основних проявів та механізмів нейротоксичності у тварин різних видів.

Метою цієї роботи є порівняльне з'ясування ступеня нейротоксичної дії таксолу, цисплатини та віналкалоїду барвінку (вінкристину). Прояви нейротоксичності оцінювали у щурів за такими показниками: зміною маси тіла, показників моторної активності у «відкритому полі», тестом «обертаючого стрижня» та швидкістю проведення збудження (ШПЗ) по нервовому волокну.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження виконані за умов хронічного експерименту на 120 щурах лінії Вістар. Щурам був забезпечений вільний доступ до їжі та води, їх утримували у стандартних умовах з природ-

ною 12-годинною зміною світла та темряви. Роботу з лабораторними тваринами проводили з дотриманням правил, які передбачені Європейською комісією з нагляду за проведенням лабораторних та інших дослідів з участю експериментальних тварин різних видів.

Щурам внутрішньоочеревинно (в/очер) ввели паклітаксел (таксол, Т, "Bristol Arzneimittel GmbH", Німеччина, 1,25, 2,5 і 5,0 мг/кг), цисплатину (ЦП, "Arzneimittel GmbH", Німеччина, 1,0, 1,5 і 2,0 мг/кг) та вінкристину сульфат (ВК, Biosyn Arzneimittel GmbH, Німеччина, 0,5, 1,0 і 2,0 мг/кг). Таксол вводили у готовій формі 10 діб протягом 2 тиж (з понеділка по п'ятницю по одній ін'єкції на добу), ВК (розчиняли у 0,5%-му розчині метоцелю) та ЦП (розчиняли *ex tempore* в розчині солютолу/пропандіолу у співвідношенні 3:1) — 8 діб протягом 2 тиж (з понеділка по четвер по одній ін'єкції на добу).

Виділяли такі групи спостережень: 1) контрольна група щурів; 2) Т (1,25 мг/кг); 3) Т (2,5 мг/кг); 4) Т (5,0 мг/кг); 5) ЦП (1,0 мг/кг); 6) ЦП (1,5 мг/кг); 7) ЦП (2,0 мг/кг); 8) ВК (0,5 мг/кг); 9) ВК (1,0 мг/кг); 10) ВК (2,0 мг/кг). Кожна експериментальна група включала по 10 щурів. Контрольними (n=20) були тварини, котрим за аналогічних умов вводили метоцель. Результати введення препаратів оцінювали за динамікою відповідних показників на



7-му, 14-ту та 21-шу добу дослідів.

Визначали ШПЗ по нерву відповідно до методики, описаної Т. Myoshi, I. Goto [15], подразнюючи за допомогою електростимулятора ЕСУ-2 електричним струмом хвостовий нерв у куприковій ділянці. Викликані відповіді реєстрували на відстані 5–10 см від місця подразнення з використанням підсилювача біологічних сигналів та фотореєструвального приладу. Температура в лабораторії під час проведення дослідів підтримувалася на рівні $(29 \pm 1)^\circ\text{C}$.

При вивченні впливу препаратів на м'язовий тонус за допомогою обертаючого стрижня враховували час, впродовж якого щури утримувалися на стрижні, швидкість обертання якого становила в середньому 2–6 об/хв. Під час експериментів щодня визначали масу тіла щурів за допомогою електронних терезів.

Дослідження впливу зазначених препаратів на показники рухової активності в тесті «відкрите поле» проводилося

впродовж 2 хв, при цьому визначалися такі показники: кількість пересічених квадратів, а також кількість вертикальних стійок та зазирань у отвори підлоги «відкритого поля» [16].

Отримані дані обчислювали за допомогою програми статистичного аналізу «Statgraph» із застосуванням тестів ANOVA і Ньюмана — Кулза та Крушкала — Валіса. Як критерій вірогідності обирали $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення

У щурів внаслідок введення таксолу (2,5 та 5,0 мг/кг) на 7-му добу дослідів маса тіла знижувалася відповідно на 10 та 13 % порівняно з відповідними даними до початку дослідів ($P < 0,05$, рис. 1). Досліджувані показники маси тіла у щурів всіх груп на 14-ту та 21-шу добу дослідів були значно нижчими порівняно з відповідними даними до початку дослідів ($P < 0,05$, див. рис. 1).

Дані стосовно динаміки зміни основних показників рухової активності щурів у тесті

«відкрите поле» після введення таксолу, цисплатини та вінкристину подані на рис. 2. Введення таксолу (2,5 та 5,0 мг/кг) сприяло зменшенню кількості пересічених квадратів, починаючи з 7-ї доби дослідів, відповідно на 40 та на 42 % порівняно з аналогічними даними у щурів контрольної групи ($P < 0,05$). У разі введення цисплатини (2,0 мг/кг) кількість пересічених квадратів на 7-му добу дослідів була на 43 % меншою порівняно з відповідними даними у щурів контрольної групи ($P < 0,05$). Величина досліджуваного показника внаслідок введення вінкристину (1,0 та 2,0 мг/кг) при дослідженні на 7-му добу також була меншою порівняно з аналогічними даними у щурів контрольної групи на 36 та 44 % ($P < 0,05$, див. рис. 2).

Вертикальна рухова активність щурів внаслідок введення їм протипухлинних препаратів також змінювалася: починаючи з 7-ї доби дослідів кількість вертикальних стійок у щурів після введення таксолу (5,0 мг/кг) зменшилася на

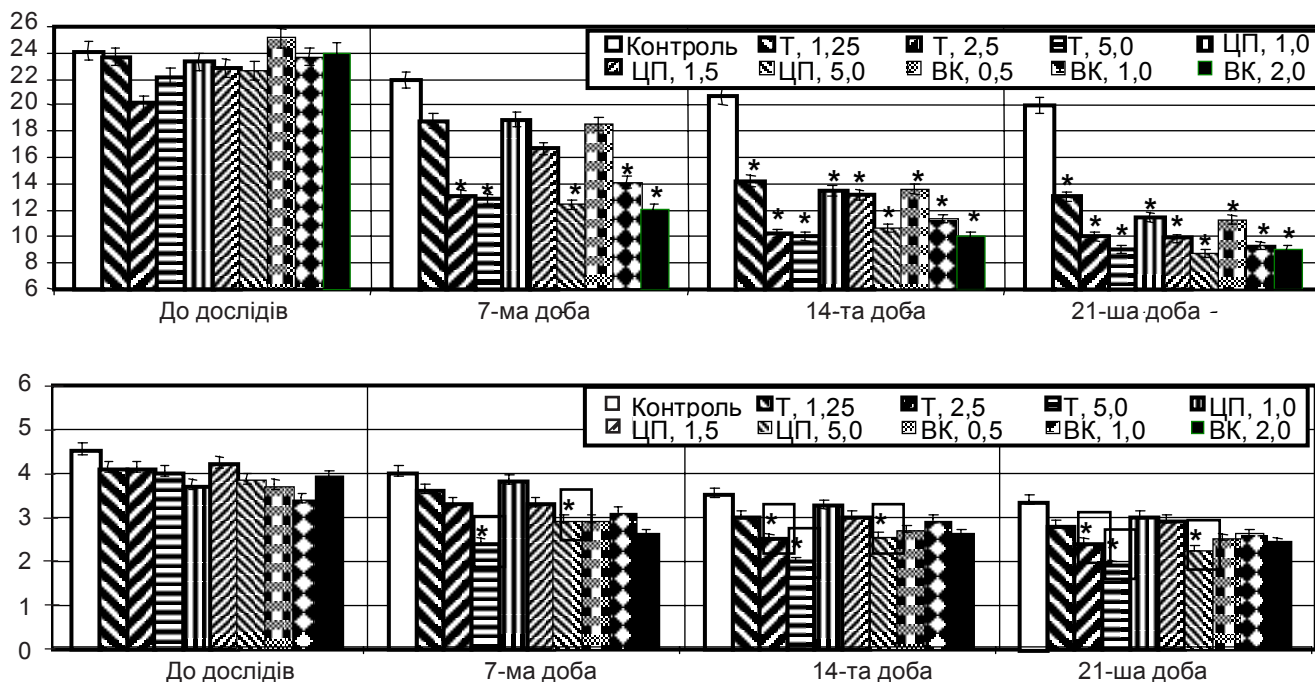


Рис. 1. Вплив таксолу, цисплатини та вінкристину на показники горизонтальної (зверху) та вертикальної (знизу) рухової активності щурів у тесті «відкрите поле»

Примітка. * — $P < 0,05$ — вірогідні відмінності досліджуваного показника порівняно з відповідними значеннями у щурів до початку дослідів.

40 % відповідно до таких даних у щурів контрольної групи ($P < 0,05$). Після введення щурам цисплатини (2,0 мг/кг) величина досліджуваного показника зменшувалася на 28 % порівняно з аналогічними даними у щурів контрольної групи ($P < 0,05$, див. рис. 2). Подібні зміни досліджуваних показників горизонтальної та вертикальної рухової активності щурів у тесті «відкрите поле» реєструвалися при дослідженні на 14-ту та 21-шу добу дослідів (див. рис. 2).

Отримані дані стосовно зміни м'язового тонузу щурів після введення протипухлинних препаратів наведені на рис. 3 і свідчать, що вже на 7-му добу дослідів щури, яким вводили таксол (2,5 мг/кг та 5,0 мг/кг), цисплатину (2,0 мг/кг) та вінкристин (2,0 мг/кг), утримувалися на обертаючому стрижні значно менший термін порівняно з аналогічними даними до початку дослідів ($P < 0,05$, див. рис. 3). Решта спостережень свідчить про значне зниження м'язового тонузу у щурів після введення їм усіх досліджуваних препаратів у всіх досліджених дозах протягом трьох тижнів.

Швидкість проведення збудження в групах щурів, які отримували максимальні дози таксолу, цисплатини та вінкристину, були суттєво меншими на 14-ту добу дослідів порівняно з відповідними даними до початку досліджень ($P < 0,05$, рис. 4). На 21-шу добу дослідів суттєві відмінності досліджуваного показника відмічались у щурів, яким вводили таксол та цисплатину в усіх дозах та вінкристин (2,0 мг/кг).

Таким чином, отримані дані свідчать про формування у щурів комплексу порушень, обумовлених введенням їм протипухлинних препаратів: таксолу, цисплатини та вінкристину. Зміни виявлялися за зниженням маси тіла тварин, зменшенням показників горизонтальної та вертикальної ру-

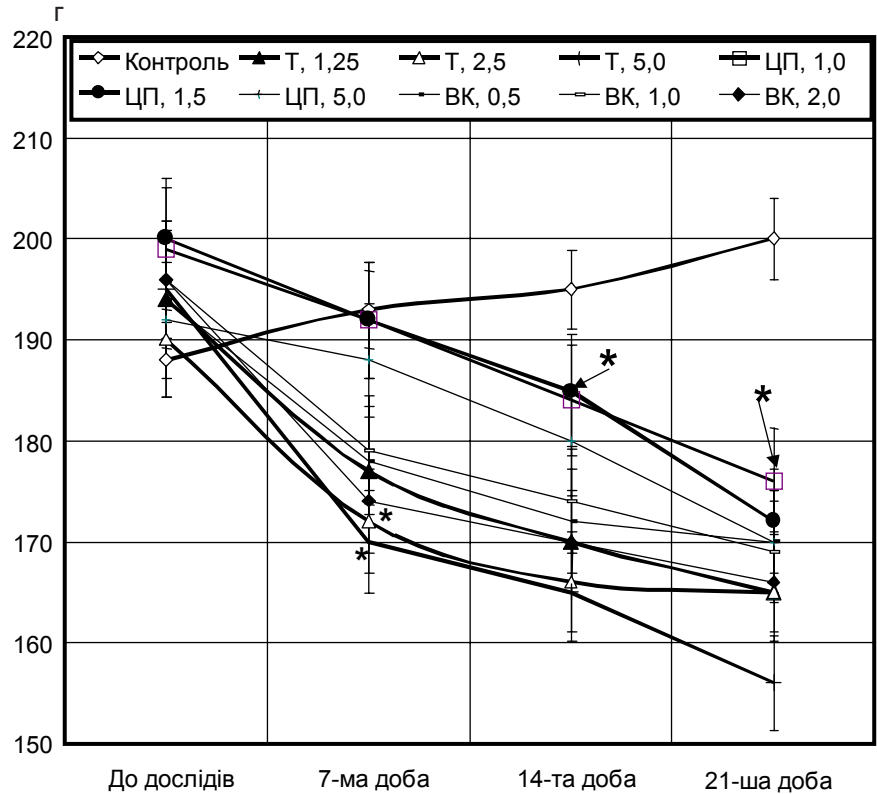


Рис. 2. Вплив таксолу, цисплатини та вінкристину на динаміку зміни маси тіла щурів упродовж експерименту

Примітка. На рис. 2, 3, 4: * — $P < 0,05$ — вірогідні відмінності досліджуваного показника порівняно з відповідними значеннями у щурів до початку дослідів; *→ — $P < 0,05$ — вірогідні відмінності досліджуваного показника в усіх групах щурів на 14-ту та 21-шу добу дослідів порівняно з відповідними значеннями у щурів до початку дослідів.

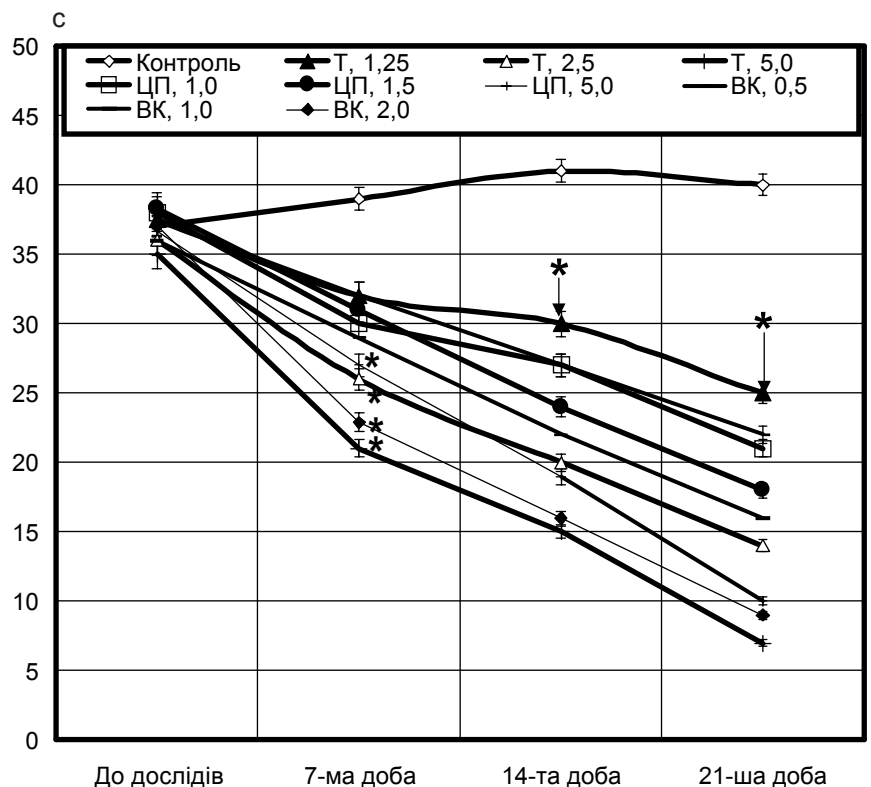


Рис. 3. Вплив таксолу, цисплатини та вінкристину на динаміку зміни показників м'язового тонузу щурів у ротарод-тесті впродовж експерименту



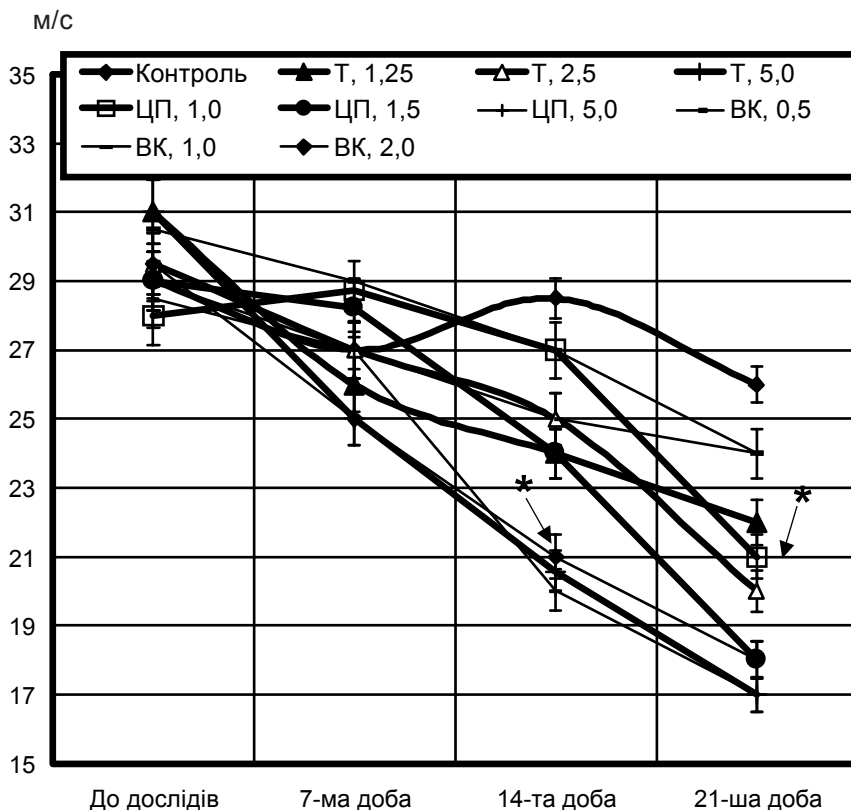


Рис. 4. Вплив таксолу, цисплатини та вінкристину на динаміку зміни показників ШПЗ по хвостовому нерву щурів упродовж експерименту

хової активності в тесті «відкрите поле», зниженням м'язового тону, а також поступовим зниженням ШПЗ. Слід відзначити, що маса тіла щурів починала суттєво знижуватися на другому тижні дослідів внаслідок введення всіх досліджуваних препаратів, але вже протягом першого тижня помітним було її зменшення після введення максимальних доз таксолу та вінкристину.

Отримані дані показали також досить швидке (впродовж тижня) зниження м'язового тону щурів, особливо після введення максимальних доз таксолу та вінкристину: починаючи з другого тижня дослідів, зазначений показник набув значень вірогідних відмінностей у всіх досліджуваних групах тварин.

Результати, що показують зниження показників горизонтальної та вертикальної рухової активності в щурів у тесті «відкрите поле», доповнюють результати про зниження маси тіла та м'язового тону і за-

свідчують розвиток нейротоксичних змін при тривалому застосуванні протипухлинних препаратів. Висунуте припущення про розвиток нейротоксичності підтверджувалося серією досліджень з визначення функціональної здатності периферичної нервової тканини. Отже, показники ШПЗ по хвостовому нерву були суттєво меншими в групах тварин, яким вводили таксол, цисплатину та вінкристин.

Підсумовуючи отримані дані, слід зазначити, що вплив досліджуваних препаратів на зміну маси тіла, м'язового тону, показників рухової активності та ШПЗ по хвостовому нерву мав залежний від дози характер. Скоріше за все, зважаючи на отримані результати, нейротоксична дія досліджуваних препаратів зменшується у такому порядку: таксол > вінкристин > цисплатина. Проте для подальшого з'ясування питання стосовно комплексної оцінки ступеня нейротоксичності зазначених

препаратів слід провести додаткові серії експериментів.

Отримані дані знаходяться у певному співвідношенні з результатами досліджень [17], які показали, що при взаємодії таксонів і алкалоїдів барвінку з мікротубулами аксонів сповільнюються процеси полімеризації мікротубул і, можливо, зумовлюють розвиток периферичної нейропатії.

Таким чином, у разі тривалого застосування протипухлинних препаратів: таксолу, цисплатини та вінкристину формуються виражені поведінкові, рухові й електрофізіологічні порушення, які свідчать про формування схожих нейротоксичних ефектів в організмі тварин. Імовірно, що нейротоксичні ефекти мають системний характер, що, за даними деяких авторів, є основним фактором, який обмежує застосування протипухлинних препаратів [5; 8–10; 13]. На нашу думку, метою подальших досліджень повинно стати з'ясування комплексної нейротоксичності в організмі тварин після тривалого введення їм досліджуваних антинеопластичних препаратів, а також клініко-експериментальна розробка методів фармакопротекції при проведенні хіміотерапії, що дозволить зменшити розвиток небажаних та токсичних ефектів хіміопрепаратів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Biomodulation of fluorouracil in colorectal cancer* / A. Bach, L. Raetz, J. Merchan, F. Dido // *Cancer Invest.* — 1998. — N 4. — P. 237-251.
2. *Dose escalation study of high-dose carboplatin and etoposide with autologous bone marrow support in patients with recurrent and refractory germ cell tumors* / E. R. Broun, C. R. Nichols, R. Mandanas et al. // *Bone Marrow Transplant.* — 1995. — Vol. 16. — P. 353-358.
3. *Sustained complete cytologic and molecular remission induced by donor leucocyte infusions alone in an*



acute myeloblastic leukaemia in relapse after bone marrow transplantation / A. Buzyn-Veil, C. Belanger, F. Audat et al. // *Brit J. Haematol.* — 1996. — N 2. — P. 423-425.

4. *Rituximab* and ifosfamide mitoxantrone etoposide (RIME) with Neupogen support for B-cell non-Hodgkin's lymphoma prior to high-dose chemotherapy with autologous haematopoietic transplant / R. M. Joyce, C. N. Kraser, J. C. Tetreal et al. // *Eur. J. Haematol.* — 2001. — Vol. 64, Suppl. — P. 56-62.

5. Adverse reactions to oxaliplatin: a retrospective study of 25 patients treated in one institution / G. Lenz, U. T. Hacker, W. Kern et al. // *Anticancer Drugs.* — 2003. — N 9. — P. 731-733.

6. *Tannock I. F., Lee C.* Evidence against apoptosis as a major mechanism for reproductive cell death following treatment of cell lines with anti-cancer drugs // *Brit J. Cancer.* — 2001. — Vol. 81, N 1. — P. 100-105.

7. *Brown J. M., Wouters B. G.* Apoptosis, p53, and tumor cells sensitivity to anticancer agents // *Cancer Res.* — 1999. — Vol. 59. — P. 1391-1399.

8. *Hamers F. P. T., Gispen W. H., Neijt J. P.* Neurotoxic side-effects of

cis-platin // *Eur. J. Cancer.* — 1991. — Vol. 27. — P. 372-376.

9. *Hyssain M., Wozniak A. J., Edelstein M. B.* Neurotoxicity of antineoplastic agents // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* — 1993. — Vol. 14, N 1. — P. 61-75.

10. *Dihydropyrimidine* dehydrogenase-related enzymes predict efficacy and adverse reactions of UFTI+cisplatin neoadjuvant chemotherapy for gastric cancer / N. Takiguchi, K. Koda, H. Ooshima et al. // *Anticancer Drugs.* — 2002. — N 4. — P. 411-416.

11. *Neurobehavioral* effects of interferon- α in cancer patients: phenomenology and paroxetine responsiveness of symptom dimensions / L. Capuron, J. F. Gumnick, D. L. Musselman et al. // *Neuropsychopharmacol.* — 2002. — Vol. 26. — P. 643-652.

12. *Carboplatin* toxic effects on the peripheral nervous system of the rat / G. Cavaletti, D. Fabbrica, C. Minoia et al. // *Annals of Oncology.* — 1998. — Vol. 9. — P. 347-443.

13. *Severe* disabling sensory-motor polyneuropathy during oxaliplatin-based chemotherapy / G. D. Leonard,

M. R. Wagner, M. G. Quinn, J. L. Grem // *Anticancer Drugs.* — 2004. — N 7. — P. 733-735.

14. *Peripheral* neuropathy associated with weekly oral 5-fluorouracil, leucovorin and eniluracil / M. W. Saif, R. H. Wilson, N. Harold et al. // *Anticancer Drugs.* — 2001. — N 6. — P. 525-531.

15. *Myoshi T., Goto J.* Serial in vivo determinations of nerve conduction velocity in rat tails. Physiological and pathological changes // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* — 1973. — N 2. — P. 125-131.

16. *Индивидуальные* особенности поведения, обучения и адаптации крыс к экстремальным воздействиям / Ж. Г. Александрова, Н. Б. Суворов, Ю. Н. Шалин, В. Н. Цыган // *Физиол. ж. СССР.* — 1984. — Т. 70, № 9. — С. 1294-1300.

17. *D-24851*, a novel synthetic tubulin inhibitor, exerts curative antitumoral activity in vivo shows efficacy toward multidrug-resistant tumor cells and lacks neurotoxicity / G. Bacher, B. Nickel, P. Emig et al. // *Cancer Research.* — 2001. — Vol. 61. — P. 392-399.

УДК 615.454.1:616.14-02:547.995.12

В. М. Кузнєцова, В. А. Рибак

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ МАЗІ «ТРОФЕПАРИН» НА ПОКАЗНИКИ ГЕМОКОАГУЛОГРАМИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ТРОМБОФЛЕБІТІ

Національний фармацевтичний університет, Харків

Профілактика і лікування варикозної хвороби та її ускладнень у вигляді тромбофлебіту, трофічних виразок продовжує залишатися однією з актуальних проблем сучасної медицини [1–3]. Варто зазначити, що розвиток варикозної хвороби зумовлений розладом кровообігу венозної системи, утворенням тромбів, розростанням сполучної тканини на фоні запального процесу, котрий виникає з тих са-

мих причин. Гострий тромбофлебіт поверхневих вен найчастіше зустрічається як ускладнення варикозної хвороби і становить 35–40 % усіх тромботичних уражень у ділянці нижньої порожнистої вени [4; 5].

Локальна терапія варикозної хвороби та її ускладнень є одним із найбільш популярних видів консервативного лікування. Це обумовлено, перш за все, легкістю використання і невисокою вартістю мазевих і

гелевих форм лікарських засобів, які застосовуються у флебології. Разом з тим спеціалісти, які займаються вивченням цієї проблеми, висловлюють певний сумнів у можливості досягнення стійкого терапевтичного ефекту при застосуванні місцевої аплікації флеботропних препаратів. Стримане ставлення до топічних лікарських форм пов'язане також з виникаючими місцевими алергічними реакціями у ви-



гляді екземи, гіперкератозу, дерматитів, які зустрічаються у 10–15 % хворих [6; 7].

Не менш актуальною є проблема резорбції препарату і виникнення його терапевтичної концентрації в місці ушкодження. Сучасні фармацевтичні технології орієнтовані на створення ефективних, дозованих і безпечних топічних засобів з високою концентрацією активної речовини, іммобілізованої на гідрофільній основі або гелевій матриці [2; 6].

Обмеженість вітчизняних засобів у лікуванні венозних захворювань вимагає розробки, дослідження та впровадження в медичну практику нових лікарських засобів. На кафедрі заводської технології ліків Національного фармацевтичного університету було створено нову комбіновану мазь «Трофепарин», до складу якої увійшли гепарин — 0,07 г (10 000 ОД), метилурацил — 10,0 г (10 %) на основі ПЕО-400 та ПЕО-1500 у співвідношенні 8:2.

Метою даного дослідження є вивчення впливу мазі «Трофепарин» на показники гемокоагулограми при експериментальному тромбофлебіті.

Матеріали та методи дослідження

Враховуючи оптимальний склад мазі «Трофепарин» і показання до застосування (при лікуванні варикозної хвороби, тромбофлебітів, трофічних виразок), необхідною умовою дослідження специфічної фармакологічної активності препарату вважали вивчення терапевтичної ефективності на моделі експериментального тромбофлебіту в щурів за модифікованою методикою Розенова [8; 9].

Дослідження були проведені на 50 білих нелінійних щурах-самцях масою 200–220 г. Тромбофлебіт відтворювали шляхом накладання на вену тварин лігатури з подальшим введенням у вену поза лігату-

рою 0,2 мл 0,5%-го розчину Люголя з гліцерином. Клінічними ознаками, які свідчать про розвиток тромбофлебіту, були: регіональна гіперемія, набряк, підвищення температури.

Під час експерименту (3-тя, 5-та доба) досліджували динаміку основних показників гемокоагулограми щурів — фібриноген В, фібриноген, час згортання крові, індекс протромбіну [10; 11].

Усі тварини були розподілені на 5 груп (по 10 тварин у кожній): перша група — інтактна; друга — контрольна (лікування тромбофлебіту не проводилось); у третій місцево застосовували мазь з метилурацилом; у четвертій — мазь з гепарином; у п'ятій — мазь «Трофепарин».

Досліджуваним тваринам на місце ушкодження накладали мазі двічі на день. Ефективність дії мазей визначали шляхом математичного порівняння гематологічних показників.

Результати дослідження та їх обговорення

Спосіб моделювання експериментального тромбофлебіту у щурів виявився успішним — в усіх випадках на третю добу спостерігався тромбоз вен і розвиток запального процесу в стінці вен. Використання різних способів лікування мазями (з метилурацилом, з гепарином і «Трофепарином») мало різний лікувальний ефект.

На першу добу експерименту у тварин, які не отримували лікування, спостерігалися однотипні зміни показників гемокоагулограми, які не мали математичних відмінностей від параметрів тварин інтактної групи ($P > 0,05$) і характеризувалися появою у крові фібриногену В, незначним підвищенням рівня фібриногену, скороченням часу згортання крові та зниженням показників протромбінового індексу.

На третю добу в щурів досліджуваних груп лабораторні дані свідчили про розвиток наявних патологічних змін. У крові тварин визначався фібриноген В (до +++), значно підвищувався рівень фібриногену ($P_1 > 0,05$), знижувалися показники часу згортання крові ($P_1 > 0,05$) та протромбінового індексу ($P_1 > 0,05$) (таблиця).

Ступінь відхилення показників гемокоагулограми тварин від фізіологічного рівня відображав ефективність лікарських засобів. Найбільший позитивний результат у різні терміни експерименту спостерігали при використанні мазі «Трофепарин», під впливом якої лабораторні показники експериментальних тварин мали найменші відхилення від показників інтактної групи і менш ніж у тварин, в лікуванні яких використовували мазь із метилурацилом ($P_3 < 0,05$) та мазь з гепарином ($P_4 < 0,05$).

Параметри гемокоагулограми експериментальних тварин на п'яту добу мали тенденцію до відновлення. Найбільші відхилення при цьому зареєстровані у тварин, які отримували при лікуванні тромбофлебіту мазь «Трофепарин». Позитивний ефект спостерігався також і при використанні в лікуванні мазі з метилурацилом і гепарином. Однак, згідно з результатами математичної обробки показників гемокоагулограми тварин 3, 4, 5-ї груп, порівняно з тваринами, яких лікували «Трофепарином», їх ефективність була нижчою ($P_3 < 0,05$, $P_4 < 0,05$).

Таким чином, при використанні в лікуванні експериментального тромбофлебіту мазі «Трофепарин» спостерігається досить сильний вплив на гемокоагуляційні процеси. Позитивний ефект дії мазі «Трофепарин», який ефективніший за дію мазі з метилурацилом і гепарином, зумовлений швидким (на 5-ту добу експерименту) відновленням до фізіологічного рівня показників вмісту



**Динаміка показників гемокоагулограми щурів
на моделі експериментального тромбофлебіту, $M \pm m$, $n=10$**

Групи тварин	Показники гемокоагулограми			
	Фібриноген В	Фібриноген, г/л	Час згортання, хв	Протромбіновий індекс, %
3-тя доба експерименту				
Інтактна	(-)	2,89±0,13	100,02±2,42	91,03±1,93
Контрольна	(+++)	5,33±0,19*	42,12±1,63*	57,14±1,69*
Мазь із метилурацилом	(++)	4,71±0,12 ^{*/**} ₊₀	49,84±1,41 ^{*/**} ₊₀	65,97±1,39 ^{*/**} ₊₀
Мазь із гепарином	(++)	4,19±0,13 ^{*/**} ₊₀	57,08±1,54 ^{*/**} ₊₀	73,54±1,64 ^{*/**} ₊₀
Мазь «Трофепарин»	(+)	3,07±0,12 ^{*/**} ₊₀	64,41±1,88 ^{*/**} ₊₀	78,07±1,41 ^{*/**} ₊₀
5-та доба експерименту				
Інтактна	(-)	2,94±0,22	99,86±2,35	92,13±2,08
Контрольна	(+++)	5,28±0,21*	49,37±1,55*	61,93±1,95*
Мазь із метилурацилом	(+)	4,22±0,17 ^{*/**} ₊₀	57,71±1,38 ^{*/**} ₊₀	74,46±1,33 ^{*/**} ₊₀
Мазь із гепарином	(+)	3,71±0,13 ^{*/**} ₊₀	67,92±1,27 ^{*/**} ₊₀	81,01±1,74 ^{*/**} ₊₀
Мазь «Трофепарин»	(-)	3,22±0,14 ^{*/**} ₊₀	76,55±1,41 ^{*/**} ₊₀	88,21±2,04 ^{*/**} ₊₀

Примітка. * — $P_1 < 0,05$ порівняно з інтактною групою; ** — $P_2 < 0,05$ порівняно з контрольною групою; + — $P_3 < 0,05$ — вірогідність відмінностей показників тварин, які отримували мазь «Трофепарин» і мазь з метилурацилом; 0 — $P_4 < 0,05$ — вірогідність відмінностей показників тварин, які отримували мазь «Трофепарин» і мазь з гепарином.

фібриногену В, фібриногену, цифрових параметрів протромбінового індексу досліджуваних тварин.

Висновки

1. При лікуванні експериментального тромбофлебіту маззю «Трофепарин» досягається позитивний ефект на гемокоагуляційний процес, що перевищує дію мазей з метилурацилом і гепарином.

2. На п'яту добу експерименту мазь «Трофепарин» сприяла відновленню до фізіологічного рівня показників вмісту фібриногену В, фібриногену, цифрових параметрів протромбінового індексу досліджуваних тварин.

3. Виражена антитромботична дія мазі «Трофепарин» здійснюється завдяки гепарину, який входить до складу мазі на гідрофільній поліетиленоксидній основі, що сприяє проникненню гепарину в тканини.

4. Внаслідок вираженої антитромботичної дії мазь «Трофепарин» можна рекомендувати для лікування варикозної хвороби, тромбофлебіту, профілактики трофічних виразок.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баркаган З. С. Очерки антитромботической фармакопрофилактики и терапии. — М.: Ньюдиамед. — 2000. — 141 с.
2. Багірова В. Л., Деміна Н. Б., Кулиниченко Н. А. Мази. Современный взгляд на лекарственную форму // Фармація. — 2002. — № 2. — С. 24-26.
3. Богачев В. Ю., Кириенко А. И., Голованова О. В. Лечение и реабилитация больных тромбозом глубоких вен нижних конечностей // Рос. мед. журнал. — 1999. — Т. 7, № 13. — С. 606-610.
4. Бокарев И. Н. Современные достижения и проблемы противотромботической терапии // Тер. архив. — 1992. — № 10. — С. 101-105.
5. Цубанова Н. А., Беркало Н. М. Скринінгові дослідження різних складів нових мазей для лікування тромбофлебітів // Вісн. фармації. — 2001. — № 3 (27). — С. 165.

6. Лиотон-1000 гель — новое средство для топического лечения варикозной болезни нижних конечностей и ее осложнений / А. И. Кириенко, Н. Ю. Богачев, И. А. Золотухин, Т. А. Нитецкая // Ангиол. и сосуд. хирургия. — 1998. — № 3-4. — С. 47-51.

7. Григорян Р. А., Богачев В. Ю., Золотухин И. А. Варикозная болезнь // Флебология. — Под ред. В. С. Савельева. — М.: Медицина, 2001. — С.438-447.

8. Саркисов А. С., Ремедов П. Н. Воспроизведение болезней человека в эксперименте. — М.: Медицина, 1960. — 780 с.

9. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації / Під ред. О. В. Стефанова. — К., 2001. — 527 с.

10. Максимов Ю. М., Лановенко І. І. Доклінічне вивчення антианемічних засобів, антикоагулянтів та фібринолітиків // Доклінічні дослідження лікарських засобів / За ред. О. В. Стефанова. — К., 2001. — С. 288-291.

11. Кост Е. А. Справочник по клиническим лабораторным методам исследования. — М.: Медицина, 1975. — 382 с.



ПАТОГЕНЕЗ ЖОВЧНОКАМ'ЯНОЇ ХВОРОБИ

Науково-дослідний центр фітотерапії, Херсон

Жовчнокам'яна хвороба (ЖКХ) досить поширена (виявляється у 10–15 % населення), часто перебігає безсимптомно (на секції — близько 30 %) [1–3]. Останнім часом частота ЖКХ зростає навіть у дітей [2], що пов'язано із глобальною екологічною кризою [4].

Виникнення жовчних каменів (ЖК) пояснюють кристалізацією холестерину внаслідок підвищення його рівня та зниження концентрації жовчних кислот і фосфоліпідів жовчі хворих [5–8]. Наводимо 4 групи аргументів проти фізико-хімічної теорії.

1. Перенасиченість жовчі холестерином трапляється часто і вважається нормальною видовою ознакою людини [9]. Жовч має великий резерв емульгуючої здатності, і тому концентрація холестерину в ній коливається в широких межах. Істотних розбіжностей у ліпідному складі жовчі здорових людей та хворих на ЖКХ немає [9–12].

2. Ліпідний комплекс жовчі є достатньо стабільним колоїдом. При експериментальному перенасиченні жовчі холестерином не вдалося отримати твердої фази [10; 13].

3. Утворення ЖК з холестерину жовчі неможливе з точки зору фундаментальних законів кристалохімії [14–16].

4. Крім холестеринових каменів, існують ще вапняні (пігментні) та змішані, виникнення яких фізико-хімічна теорія зовсім не пояснює [8].

При дослідженні складу ЖК виявлено високий і постійний вміст кальцію, міді, марганцю, нікелю та заліза [17–19]. Відомо також, що в жовчі хворих на ЖКХ значно підвищений вміст саме цих елементів [17–19]. У наших дослідках при взаємодії жовчі з іонами вказаних металів отримані осади [20], які за властивостями нагадують жовчну «замазку», що знаходиться в жовчному міхурі поряд із каменями [21–28].

Мета цієї статті — довести роль певних елементів у виникненні ЖК і сформулювати положення хімічної теорії ЖКХ.

Матеріали та методи дослідження

Застосовувалась усереднена проба медичної жовчі, однорідний склад якої дозволяв кількісно зіставити дію іонів різних металів. Готувалися 1 М розчини хлоридів кальцію, марганцю, нікелю, 0,025 М розчин хлориду міді, 0,1 н розчин соляної кислоти та насичений розчин сульфату амонію. В пробірку відмірювалося 10 мл жовчі, яка титрувалася з мікробюретки розчинами солей. Оптична густина системи реєструвалася на фотоелектроколориметрі КФК-3 у кюветі 3 мм при довжині хвилі 540 нм. Одночасно вимірювався показник заломлення світла системи на рефрактометрі РЛУ. Для дослідження кінетики процесу в серію пробірок з притертими корками відмірювали по 10 мл жовчі та додавали необхідну кількість іонів (звичайно від 0,1 до 1 мл розчину). Пробірки одразу закладали в апарат для збовтування та вимірювали оптичну густина системи до отримання трьох стабільних результатів. У паралельних дослідках враховували розбавлення реагентів.

Результати дослідження та їх обговорення

Додавання по краплях 1 М розчину хлориду кальцію, нікелю, марганцю, міді до жовчі приводило до появи світло-зелених пухких осадів, кількість яких збільшувалася в процесі титрування. Осади не розчинялись у воді, жовчі, кислотах, лугах і більшості органічних розчинників. Через 2 доби пухкі осади перетворювалися на клейку, темно-коричневу масу. Такі ж смолоподібні осади утворювалися в жовчі при додаванні до неї одразу понад 0,5 мл розчинів солей вказаних металів. Диференційні криві фототурбідиметричного титрування, наведені у попередній статті [29], мали різкі злами, що відповідали точкам еквівалентності (таблиця) і свідчили про утворення в жовчі кількох типів металоліпідних сполук. Методом сталагмометрії та за допомогою реакції Петенкофера нами було встановлено, що до складу металоліпідних комплексів не входили жовчні кислоти, вони залишались у надосадовій рідині. Всі інші складові жовчного колоїду (холестерин, білірубін, фосфоліпіди, жирні кислоти) випадали в осад. Злами на кривих диференціального рефрактометричного титрування жовчі іонами металів відповідали початку утворення смолоподібних осадів: для міді — 5 ммоль/л, для кальцію — 72 ммоль/л, для нікелю — 115 ммоль/л, для марганцю — 140 ммоль/л. Утворення пухкого осаду спостерігалось протягом 1 хв, а потім за 0,5–3 год починався



Характеристика коагуляції та утворення осадів жовчі з іонами

Назва іона, формула речовини	Утворення осаду		Характеристика осаду			
	Поріг, ммоль/л	Точка еквівалентності, ммоль/л	Агрегатний стан	Розчинність		
				Вода	Жовч	Органічні розчинники
Хімічна взаємодія						
Нікель, NiCl ₂	50	115	Твердий	Н	Н	Н
Кальцій, CaCl ₂	30	30	Твердий	Н	Н	М
Марганець, MnCl ₂	4	9	Твердий	Н	Н	Н
Мідь, CuCl ₂	1	5	Твердий	Н	Н	Н
Фізична коагуляція						
Протон, HCl	20	—	Рідкий	Н	Р	Р
Амоній, (NH ₄) ₂ SO ₄	500	—	Рідкий	Р	Р	Р
Натрій, NaCl	Осадів немає					
Магній, MgCl ₂	Осадів немає					

Примітка. Р — розчинні; М — малорозчинні; Н — нерозчинні.

повільний процес збільшення часток (поліконденсації), який закінчувався за 15–20 год. Оскільки ліпідний комплекс жовчі при взаємодії з іонами металів поводить себе як єдине ціле (міцели жовчі), то взагалі можна встановити склад металоліпідних сполук жовчі. Однак для розуміння патогенезу ЖКХ важливим є сам факт утворення нерозчинних сполук жовчі з іонами важких металів і кальцію.

Для порівняння проводилася коагуляція жовчі 0,1 н розчином соляної кислоти, яка починалася при концентрації соляної кислоти 20 ммоль/л. При цьому випадав темний смолоподібний осад, розчинний у лугах, оцтовій кислоті, бутанолі, пропанолі та надлишку жовчі (див. таблицю). При додаванні надлишку соляної кислоти кількість осаду не збільшувалася. Сульфат амонію спричиняв коагуляцію (висолювання) жовчного колоїду при 60%-му насиченні. При цьому на поверхні розчину з'являлася темно-коричнева масляниста рідина, яка легко розчинялася у воді з утворенням звичайної жовчі. При додаванні надлишку сульфату амонію кількість концентрату (коацервату) ліпідного комплексу

жовчі не збільшувалася. Сульфат натрію та хлорид магнію не спричиняли коагуляції жовчі навіть при додаванні у вигляді сухої солі (див. таблицю).

Таким чином, ліпідний комплекс жовчі у концентрованому вигляді є рідиною і не руйнується при стисненні дифузійного шару міцел сульфатом амонію. Він також стійкий до дії багатозарядних іонів (магнію). Нейтралізація заряду жовчних міцел (соляною кислотою) знижує їх колоїдну стійкість і приводить до осідання ліпідного комплексу. Однак і в цьому випадку коагуляція є рідкою фазою, а колоїдний стан відновлюється після залуження. Іони важких металів і кальцію хімічно взаємодіють з ліпідним комплексом жовчі й утворюють тверді важкорозчинні сполуки, які мимовільно полімеризуються.

Механізм накопичення важких металів

Слід наголосити, що вміст кальцію та важких металів у ЖК становить від 1 до 30 % за масою [17; 18], тимчасом як у крові та тканинах людини вміст цих елементів становить лише соті та тисячні частки відсотка [17; 30; 31]. Повинен існувати фізіологічний механізм, що

забезпечує таку високу концентрацію важких металів і кальцію у складі ЖК. З літератури відомо, що більшість важких металів і кальцію (85–99 %), що потрапила в організм людини, виділяється з жовчю [19; 30; 32]. Важливим є і те, що всмоктування міді, нікелю, марганцю та свинцю в кишках відбувається за рахунок пасивної дифузії, не залежить від вмісту цих елементів у організмі та не має фізіологічної регуляції [19; 33–35]. При підвищеному вмісті цих елементів в крові всмоктування їх не сповільнюється, а лише прискорюється їх виведення з жовчю [31–33]. Однак виведення з жовчю є малоефективним процесом, бо в тонкому кишечнику важкі метали знову всмоктуються, потрапляють у печінку та знову виділяються з жовчю, тобто утворюється ентерогепатична циркуляція [19; 32; 36; 37]. Рослинні волокна здатні зв'язувати та виводити з калом важкі метали і кальцій [36; 38]. У разі запору важкі метали краще всмоктуються в кишечнику, припиняється їх виведення з організму, відбувається накопичення в жовчі. Запор спостерігається у 80 % хворих на ЖКХ, причому у периферичній крові



вміст важких металів здебільшого нормальний [17]. Це пов'язано із ентерогепатичною циркуляцією вказаних металів. Концентрація важких металів підвищена лише в жовчі та у лімфі, що відтікає від кишок до печінки. За розрахунками, для утворення твердої фази в жовчі достатньо порушення її евакуації або тривалості запору протягом доби при звичайному надходженні міді з водою та їжею (близько 1 мг на добу) [19; 33–35]. Концентрація міді в жовчі при цьому має бути не менше 2 ммоль/л, що є достатнім для каменеутворення (див. таблицю). Факт підвищеного вмісту міді, марганцю, нікелю, свинцю та кальцію в жовчі хворих на ЖКХ підтверджується всіма, хто проводив подібні дослідження [17; 18; 34; 35].

Таким чином, ЖКХ є переважно ендogenousним гіпермікроелементозом із накопиченням мікроелементів у ентерогепатичній циркуляції.

Механізм утворення ЖК

Внаслідок описаних вище фізіологічних розладів у жовчі накопичуються важкі метали та кальцій у кількості, достатній для виникнення твердої фази. Оскільки металоліпідні сполуки нерозчинні у воді та жовчі, то легко створюється метастабільний стан (перенасичення), необхідний для кристалізації. За законами кристалохімії при повільному перенасиченні виникають поодинокі великі кристали, при більш швидкому перенасиченні — багато малих кристалів, а при дуже швидкому — аморфний осад [15; 16]. В останньому випадку в жовчі утворюється так званий біліарний сладж (від англ. бруд, каламуть), мікрокристали, або жовчна «замазка» [21–28; 39]. Характерно, що ці утворення (мікрохолелітаз), як і камені, є 3 видів — холестеринові, пігментні та змішані [8; 25–28]. За даними УЗД, мікрохолелітаз виявляється у 35–60 % хворих,

при мікроскопії жовчі — у 90 %, а при поляризаційній та кольоровій катодлюмінесцентній скануючій мікроскопії — майже у всіх [24; 40; 41]. Утворенням такої замазки в жовчних протоках печінки можуть пояснюватися деякі форми холестазу. В глибині жовчної «замазки» з часом може розвинути кристалізація, що підтверджується під час операцій [1; 9; 39]. Утворені одним з трьох наведених способів ядра ЖК здатні швидко рости як за рахунок металоліпідних шарів, так і холестерину. Згідно з правилом Панета, на кристалі найбільш міцно адсорбуються ті молекули, які утворюють із молекулами кристала найменш розчинну сполуку. При цьому ріст кристала значно прискорюється [15; 16; 42]. Хімічна теорія ЖКХ може пояснити характерну парадоксально низьку розчинність ЖК [42].

Фактори ризику ЖКХ

Виходячи з викладеного, можна згрупувати фактори ризику ЖКХ відповідно до їх клінічного значення.

А. Порушення евакуації жовчі.

1. Дискінезія жовчних шляхів.

2. Нераціональна дієта. Безжирова дієта призводить до затримки виділення жовчі [43]. Голодування, парентеральне годування призводить до повного припинення виведення металів з жовчю [21; 44].

3. Нераціональна фармако-терапія. Використання препаратів жовчі призводить до сповільнення синтезу жовчних кислот та виділення жовчі за механізмом зворотного зв'язку [21–24; 48].

Б. Запор — більш повне та повторне всмоктування важких металів і кальцію.

В. Недостатнє споживання грубої рослинної клітковини в сирому вигляді сприяє зниженню ентеросорбції важких металів та кальцію рослинними волокнами.

Г. Запальні процеси жовчної системи — зниження колоїдної стійкості жовчі у кислому середовищі [6; 11; 45].

Цілком зрозуміло, що виникненню ЖК також сприяє підвищений вміст мікроелементів у воді та харчових продуктах, який за останні десятиріччя зріс приблизно у 20 разів [4].

Відмітимо, що хімічна теорія може пояснювати цілу низку патогенетичних моментів ЖКХ: зародження та шляхи формування кристалічної фази в жовчі, необоротність каменеутворення, швидкий ріст каменів, межування шарів та їх закріплення, різноманітність жовчних каменів, а також фізіологічні розлади, що призводять до їх утворення.

ЛІТЕРАТУРА

1. Желчнокаменная болезнь / С. А. Дадвани, П. С. Ретшев, А. М. Шулутко, М. И. Прудков. — М.: Видар-М, 2000. — 139 с.

2. Лейшнер У. Практическое руководство по заболеваниям желчных путей. — М.: ГЭОТАР-Медицина, 2001. — 259 с.

3. Значение различных методов оценки распространенности желчнокаменной болезни в популяции: патолого-анатомическая и прижизненная ультразвуковая диагностика / О. В. Решетников, А. Н. Рябинов, С. Г. Шахматов и др. // Терапевт. архив. — 2004. — № 1. — С. 45-48.

4. Макаренко А. Б. Глобальная экология и медицина // Таврич. мед.-биол. вестник. — 2001. — № 1–2. — С. 248-250.

5. Вахрушев Я. М., Хохлачева Н. А. О патогенезе желчного камнеобразования и его профилактике при заболеваниях желчевыводящих путей // Терапевт. архив. — 1999. — № 2. — С. 44-48.

6. Изменение литогенности желчи и метаболизма соединительной ткани при хроническом холецистите / М. А. Осадчук, А. В. Коньков, Т. Е. Липатова, Л. А. Конькова // Клин. медицина. — 2002. — № 12. — С. 42-45.

7. Осадчук М. А., Гераськина П. В. Хронический холецистит — некоторые аспекты литогенеза // Терапевт. архив. — 1998. — № 2. — С. 27-30.



8. Мараховский Ю. Х. Желчнокаменная болезнь: современное состояние проблемы // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. — 2003. — № 1. — С. 81-92.
9. Саратиков А. С. Скакун Н. П. Желчеобразование и желчегонные средства. — Томск, 1991. — 260 с.
10. Рубенс Ю. П., Юрика Э. В., Селезнев Ю. В. Индексы литогенности желчи: методы определения, клиническая доступность, информативность // Клиническая медицина. — 1992. — № 7-8. — С. 39-41.
11. Boscaini M., Magnani G. Morphological appearance of flow-level echoes in the gallbladder // Surg. Endosc. — 1987. — Vol. 1, N 1. — P. 41-49.
12. Fracchia M., Pellegrini S., Seccreto P. Biliary lipid composition in cholesterol microlithiasis // Gut. — 2001. — Vol. 48, N 2. — P. 702-706.
13. Janowitz P., Mason P., Kratzer W. // Can. J. Gastroent. — 2001. — Vol. 15, N 6. — P. 363-366.
14. Парсонидж Н., Стейвли Л. Беспорядок в кристаллах: Пер. с англ. / Ред. Жижица Г. Н. — М.: Мир, 1982. — Ч. 1. — 431 с.
15. Крестов Г. А., Кобенек В. А. От кристалла к раствору. — Л.: Химия, 1977. — 112 с.
16. Рабинович В. А., Хавин З. Я. Краткий химический справочник. — Л.: Химия, 1991. — 432 с.
17. Галеев М. А. Желчнокаменная болезнь. — Уфа, 1975. — С. 23.
18. Козырев М. А. Обмен микроэлементов при желчнокаменной болезни // II Всесоюз. биохим. съезд. — Ташкент, 1963. — Секция 13. — С. 57.
19. Москалев Ю. И. Минеральный обмен. — М.: Медицина, 1985. — 288 с.
20. Маркина Т. Д., Макаренко А. Б. Роль некоторых микроэлементов в патогенезе желчнокаменной болезни // Физиология и патология органов пищеварения / Тр. Крым. мед-та. — Т. 76. — Симферополь, 1978. — С. 50-52.
21. Дедерер Ю. Ф., Устинов Г. Г. Новый этап в изучении патогенеза холелитиаза // Клиническая медицина. — 1989. — № 7. — С. 24-29.
22. Митьков В. В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. — М.: Видар, 1996. — С. 105-108.
23. Ильченко А. А. Классификация желчнокаменной болезни // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. — 2001. — № 1. — С. 138-143.
24. Ильченко А. А., Вихрова Т. В. Проблема билиарного сладжа // Клиническая медицина. — 2003. — № 8. — С. 17-22.
25. Bouchier T. A. The formation of gallstones // Kio. J. Med. — 1992. — Vol. 41, N 1. — P. 1-5.
26. Ko C. W., Sckijima J. M., Lee S. P. Biliary sludge // Ann. Intern. Med. — 1999. — Vol. 130, N 4. — P. 301-311.
27. Porte P. L., Lafomt H. Composition and immunofluorescence studies of biliary sludge in patients with cholesterol or mixed gallstones // J. Hepatol. — 2000. — Vol. 33, N 3. — P. 352-360.
28. Qi-Wei Xu, Shaffer F. The potential site of impaired gallbladder contractility in animal model of cholesterol gallstone disease // Gastroent. — 1996. — Vol. 110, N 1. — P. 251-257.
29. Макаренко А. Б. Химическая теория желчнокаменной болезни / Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения // Тр. Крымского мед-та. — 2000. — Т. 136. — С. 125-131.
30. Минделл Э. Справочник по витаминологии и минеральным веществам: Пер. с англ. — М.: Медицина и питание, 1997. — 317 с.
31. Химия биогенных элементов / В. Г. Хухрянский, А. Я. Цыганенко, Н. В. Павленко. — К.: Вища шк., 1990. — 206 с.
32. Яковенко Э. П. Нарушение механизмов желчеобразования и методы их коррекции // Суч. гастроэнтерология. — 2003. — № 4. — С. 8-15.
33. Физиология всасывания / Под ред. В. Н. Черниговского. — Л.: Наука, 1977. — 668 с.
34. Смоляр В. И. Гипо- и гипермикроэлементозы. — К.: Здоров'я, 1989. — 152 с.
35. Микроэлементозы человека: Этиология, классификация, органо-патология / А. П. Авцын, А. А. Жаворонков, М. А. Риш, Л. С. Строчкова. — М.: Медицина, 1991. — 496 с.
36. Архипова О. Г. Комплексоны в клинике профессиональных болезней. — М.: Медицина, 1975. — 210 с.
37. Романенко В. Д. Физиология кальциевого обмена. — К.: Наук. думка, 1975. — 171 с.
38. Дудкин М. С., Щелкунов Л. Ф., Киторага Н. Ф. Пищевые волокна в гастроэнтерологии // Актуальні питання реабілітації гастроентерологічних хворих: Матер. симпозиуму. — Чернівці, 1996. — С. 133.
39. Janowitz P., Kratzen W., Zempler T. Gallbladder sludge: spontaneous course and incidence of complications in patients without stones // Hepatology. — 1994. — Vol. 20, N 2. — P. 291-294.
40. Логинов А. С. Новейшие достижения в гастроэнтерологии и перспективы ее развития // Терапевт. архив. — 1999. — № 2. — С. 5-7.
41. Клиника, диагностика и лечение микрохолелитиаза / С. С. Губенко, П. Г. Кондратенко, Т. В. Смирнова, А. А. Супрун // Суч. гастроэнтерология. — 2003. — № 2. — С. 47-49.
42. Гоноровский Н. П., Назаренко Ю. П., Некряч Е. Ф. Краткий справочник по химии. — К.: Наук. думка, 1987. — 821 с.
43. Хронічні захворювання жовчонивидної системи: проблеми лікування / І. І. Гриценко, Ю. М. Степанов, С. В. Косинська, В. І. Залевський // Суч. гастроентерологія. — 2003. — № 1. — С. 49-55.
44. Пархоменко Л. К., Ещенко А. В. Молекулярные механизмы холестаза // Там же. — 2004. — № 2. — С. 95-99.
45. Lee S. P., Maher K., Nicholls J. F. Origin and fate of biliary sludge // Gastroent. — 1988. — Vol. 94, N 1. — P. 170-176.



В. В. Ніколаєвський

ОПТИМІЗАЦІЯ СТРАТЕГІЇ ГЕНОТИПУВАННЯ ШТАМІВ *MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS* В ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ УКРАЇНИ: ПОРІВНЯННЯ МЕТОДІВ СПОЛІГОТИПУВАННЯ ТА VNTR

Одеський державний медичний університет

Вступ

Відкриття і застосування методів молекулярного генотипування мікроорганізмів значно змінило й розширило наші уявлення про патогенез та епідеміологію інфекційних хвороб. Надзвичайно важливим слід визнати використання методів генотипування в епідеміології такої клінічно та соціально небезпечної інфекції, як туберкульоз. Сьогодні з метою запобігання подальшому розповсюдженню захворювання молекулярно-епідеміологічні методи широко застосовуються у вивченні вогнищ туберкульозу для визначення джерела зараження та шляхів трансмісії інфекції [1]. Генотипування також дозволяє розрізнити випадки активізації первинної інфекції та реінфікування, простежити можливість внутрішньолабораторної перехресної контамінації, ідентифікувати чисті й змішані культури мікобактерій. Аналіз кореляцій між генотипом штаму, наявністю молекулярних детермінант вірулентності та клінічними проявами хвороби і показниками виживання є перспективним напрямком вивчення механізмів патогенезу туберкульозної інфекції [1; 2].

Порівняно з іншими мікроорганізмами *Mycobacterium tuberculosis* притаманний значно менший ступінь геномного поліморфізму, що потребує розробки чутливих методів генотипування [3]. Нині більшість із

них базується на вивченні кількості та розташування у геномі мікобактерій окремих ДНК-послідовностей, які здебільшого є некодуючими [1]. «Золотим стандартом» у молекулярній епідеміології туберкульозу є метод поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів (ПДРФ) із зондом IS6110, якому притаманна дуже висока роздільна здатність [2; 4]. Метод ПДРФ є методом «класичної» молекулярної генетики, при якому не використовується полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР). Тому він потребує великої кількості очищеної ДНК і є технологічно та економічно складним, що значно обмежує можливості його використання у масштабних скринінгових дослідженнях [5]. Зпоміж інших недоліків цього методу є його недостатня роздільна здатність для штамів, які містять п'ять і менше послідовностей IS6110 у геномі, а також необхідність «перекладу» графічної інформації, яка є результатом аналізу ПДРФ, у цифрову, що є необхідним для подальшої комп'ютерної обробки даних генотипування [4; 5].

Методи генотипування, що базуються на використанні ПЛР з подальшою гібридизацією ПЛР-продуктів з ДНК-зондами, є технічно набагато простішими і дозволяють отримати результат генотипування у вигляді цифрового коду, що значно полегшує статистичну обробку й уведення резуль-

татів аналізу в міжнародні бази даних [4; 6]. Найбільш широко у сучасній молекулярній епідеміології туберкульозу застосовуються споліготипування (spacer-oligonucleotide typing) і типування на основі поліморфізму довжин тандемних повторів (VNTR — variable number tandem repeats).

Споліготипування, запропоноване у 1997 р. Kamerbeek et al. [6], базується на ідентифікації наявності спейсерів у регіоні прямих повторів геному *M. tuberculosis*, воно виявилось надійним і ефективним методом проспективного дослідження штамів мікобактерій у вогнищах туберкульозу, диференціювання між видами *M. tuberculosis* і *M. bovis*, а також для ідентифікації штамів родини *Beijing*. Міжнародні бази даних містять сьогодні тисячі споліготипів з майже усіх регіонів Земної кулі [7]. Проте чутливість цього методу виявилася недостатньою, особливо у регіонах з більш гомогенними популяціями штамів *M. tuberculosis* [8; 9].

Альтернативним методом генотипування мікобактерій є VNTR-типування, яке базується на визначенні розмірів регіонів тандемних повторів у геномі *M. tuberculosis*. Розмір фрагмента, у свою чергу, залежить від наявності та кількості повторів однакових ДНК-послідовностей, що є критерієм диференціювання штамів. На підставі аналізу нещодавно повністю розшифрова-



ного геному *M. tuberculosis* (штам H37Rv) було ідентифіковано більш ніж 1000 ділянок, у яких можуть міститися тандемні повтори [10]. У вихідному варіанті технології VNTR-типування мікобактерій було використано 5 локусів (ETR-A, -B, -C, -D та -E) [11]. Останніми роками було запропоновано інші системи VNTR-типування з використанням 12, 15 і більше локусів [9; 12; 13]. Генотипування за більшою кількістю локусів набагато збільшує чутливість і роздільну здатність методу й наближає його до методу ПДРФ, але призводить до прогресивного збільшення витрат праці, часу та коштів. Оптимізація типування за 12 локусами була досягнута за рахунок автоматизованого обліку розмірів фрагментів ДНК і кількості повторів у них за допомогою ДНК-секвенаторів [12].

Важливим завданням підвищення ефективності VNTR-типування мікобактерій є відбір обмеженої кількості найбільш інформативних, тобто високополіморфних локусів для створення міжнародно визнаного стандартизованого протоколу. Єдиної думки щодо цього питання досі немає. Досить високий ступінь поліморфізму був зареєстрований для 12 локусів, які становлять панель MIRU (*Mycobacterium Interspersed Repetitive Units*) [12] у сполученні з трьома локусами панелі ETR (ETR-A, ETR-B, ETR-C). Проте дослідження штамів *M. tuberculosis*, що були виділені від хворих Центру (Самарська область) та Півночі Росії (Ленінградська й Архангельська області), тобто у регіонах з домінуванням штамів *Beijing*, продемонструвало необхідність застосування інших локусів (VNTR3232, VNTR1982) для підвищення чутливості методу [8; 14; 15]. Таким чином, створення оптимальної стратегії у генотипуванні мікобактерій на підставі порівняння чутливості та

роздільної здатності різних методів, залежно від генетичних особливостей популяції штамів, що циркулюють на певній території, є актуальним.

Мета дослідження — визначення оптимальної стратегії генотипування мікобактерій туберкульозу, що циркулюють в Одеській області України, на підставі порівняння даних споліготипування та VNTR-типування різних генетичних груп *M. tuberculosis*.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження проводилося на матеріалі 182 штамів *M. tuberculosis*, які були виділені від хворих на різні форми легеневого туберкульозу у 2003–2004 рр. в Одеському протитуберкульозному диспансері. Епідеміологічна інформація (вік, стать, місце постійного мешкання, історія хвороби та лікування) була отримана від хворих шляхом опитування.

Культивування та ідентифікацію ізолятів *M. tuberculosis* проведено у бактеріологічній лабораторії Одеського протитуберкульозного диспансеру та Одеської обласної протитуберкульозної лікарні з використанням щільних живильних середовищ Льювенштайна — Єнсена згідно з Наказом МОЗ України № 45 [16]. Ідентифікація штамів проводилася на підставі комплексу мікроскопічних, бактеріологічних і біохімічних досліджень (морфологія колоній та мікроорганізмів, ніациновий тест і визначення нітратредуктазної активності). Генотипування штамів проводилося у молекулярно-генетичному відділі Національної референс-лабораторії з діагностики туберкульозу Великої Британії (Королівський коледж, Лондон).

Препарати ДНК для молекулярно-генетичних досліджень були отримані шляхом нагрівання водної суспензії бактеріальних клітин з подаль-

шою депротейнізацією хлороформом. Споліготипування штамів мікобактерій здійснювалося відповідно до міжнародних стандартних протоколів [6]. Ампліфікацію фрагмента регіону прямих повторів геному *M. tuberculosis* проводили за допомогою праймерів DRa та DRb, помічених біотином (Isogen, Нідерланди). Реакційна суміш об'ємом 25 мкл складалася з 1 мкл препарату ДНК, по 2 мкл праймерів DRa та DRb, 2 мкл суміші dNTPs (2,5 мМ); 2,5 мкл ПЛП-буфера; 0,5 мкл Taq-полімерази (BioLine, Велика Британія) та 15 мкл очищеної води.

Гібридизацію починали з денатурації продуктів ПЛП у розчині 2x SSPE/0,1% SDS у киплячій водянній бані протягом 10 хв. Денатуровані продукти ПЛП гібридизували зі спейсерними ДНК-пробами, іммобілізованими на нейлоновій мембрані (Isogen, Нідерланди) у мініблотері протягом 90 хв при температурі +60 °С. Після промивання мембрану обробляли розчином кон'югату (стрептавідин — пероксидаза хрому, Amersham, США) протягом 1 год, після чого знову двічі промивали у розчині 2x SSPE/0,5% SDS при температурі +42 °С. Останнє промивання мембрани здійснювали у розчині 2x SSPE при кімнатній температурі. Для візуалізації результатів аналізу використовували хемілюмінесцентне детектування за технологією ECL (Amersham, США), після чого здійснювали експозицію рентгенівської плівки на мембрані. Для подальшої комп'ютерної обробки зображення на плівці сканували і зберігали у вигляді цифрового коду.

VNTR-типування мікобактерій здійснювали шляхом ампліфікації відповідних локусів з використанням праймерів, помічених флуоресцентними фарбами. Аналіз розмірів фрагментів, що були ампліфіковані, та обчислювання кількостей тандемних повторів здій-



снювали за допомогою автоматичного секвенатора генів за P. Supply [12] зі змінами. У роботі були використані 15 локусів VNTR: дванадцять локусів MIRU [12] і три локуси ETR [11], яким, за даними деяких авторів, притаманний високий ступінь поліморфізму. Праймерні системи були підібрані таким чином, щоб забезпечити можливість автоматичного аналізу та добре відтворення результатів. Послідовності праймерів, які були використані у дослідженні, наведені у попередніх публікаціях [14].

Ампліфікація більшості локусів, крім 20, 26 та ETR-C, здійснювалася в умовах мультиплексної ПЛР з двома парами праймерів. Реакційна суміш загальним об'ємом 10 мкл містила 1 мкл ДНК-матриці, 1 мкл ПЛР-буфера (BioLine, Велика Британія); 0,1 од. Таq-полімерази (BioLine); 0,25 мкл суміші dNTPs (BioLine); 0,5 мкл суміші прямого та зворотного праймерів (Invitrogen, Велика Британія) та 7 мкл очищеної води. Ампліфікацію проводили у термоциклері Applied Biosystems 9700 за такою програмою: 3 хв 95 °C; 30 циклів (30 с — 95 °C, 1 хв — 60 °C, 1 хв — 72 °C), 5 хв при 72 °C.

Аналізування довжин ПЛР-продуктів та обчислювання кількості тандемних повторів здійснювали за допомогою автоматичного секвенатора генів Beckman Coulter CEQ8000 (США) з використанням власного програмного забезпечення. Результати аналізу довжин фрагментів відображалися графічно з подальшим збереженням і конвертуванням у формат баз даних Excel. Приклад аналізу однієї суміші ПЛР-продуктів наведений на рисунку. Результат VNTR-типуювання записувався у вигляді 15-значного цифрового коду, в якому кожна цифра відповідала кількості повторів фрагмента у відповідному локусі.

Статистична обробка даних молекулярного генотипу-

вання ізолятів *M. tuberculosis* здійснювалася за допомогою програмного пакета BioNumerics (Бельгія). Аналіз відносних генетичних відстаней, кластеризація та побудова дендрограм були проведені з використанням коефіцієнтів подібності Jaccard (для даних споліготикування) або Categorical (для даних VNTR-аналізу) на базі алгоритму UPGMA. Порівняльний аналіз роздільних здатностей методів був проведений на підставі обчислювання індексу Хантера — Гастона [17] за формулою:

$$HGDI = 1 - \frac{1}{N(N-1)} \sum_{j=1}^S n_j(n_j-1),$$

де N — загальна кількість штамів у популяції, що досліджується; S — кількість генотипів; n_j — кількість штамів, які належать до j -ї групи. Індекс HGDI дозволяє підрахувати ймовірність входження досліджуваного генотипу до різних генетичних груп. При цьому вищому значенню індексу відповідає вища роздільна здатність методу. За C. Sola [9], значення індексу в діапазоні від 0,3 до 0,6 відповідають помірній, більше 0,6 — високій, менше 0,3 — слабкій чутливості методу генотипування.

Результати дослідження та їх обговорення

Усі досліджувані штами на підставі даних бактеріологічних і біохімічних тестів були ідентифіковані як *M. tuberculosis*. Належність усіх штамів до виду мікобактерій людини була додатково підтверджена даними споліготикування. При цьому в усіх ізолятах спейсери 33 та 34 у ділянці регіону прямих повторів мікобактеріального геному були відсутні, що є характерним для *M. tuberculosis*.

На підставі результатів споліготикування усі штами були розподілені на дві групи. До першої увійшли 72 штами, які

були ідентифіковані як такі, що належать до родини Beijing (39,6 % (32,4–47,1 %) при 95%-му довірчому інтервалі). Другу групу (110 штамів) становили ізоляти інших генетичних родин і неклаسیфіковані генотипи.

Генотипування штамів обох груп було здійснено за допомогою двох молекулярно-генетичних методів: споліготикування та VNTR-MIRU. Результати кластерного аналізу даних генотипування та обчислювання роздільної здатності використаних методів подано у табл. 1. Кластером вважалися два і більше ізолятів з повністю ідентичними генотипами.

Застосування споліготикування дозволило виявити 58 окремих генотипів *M. tuberculosis*, 18 з яких були представлені кластерами штамів розміром від 2 до 65 штамів, а інші 40 — індивідуальними патернами. Таким чином, частка кластеризованих штамів становила 78,0 %.

Чутливість методу споліготикування виявилася неоднаковою при дослідженні штамів двох груп. Всередині першої групи (родина Beijing) застосування дозволило виявити лише 5 різних генотипів, а 65 штамів (90,3 %), які склали найбільший кластер, залишилися недиференційованими. Індекс Хантера — Гастона виявився досить низьким (0,173), що відповідає слабкій роздільній здатності методу.

Результати споліготикування штамів з другої групи (не-Beijing) значно відрізнялися від результатів аналізу ізолятів Beijing. До складу кластерів увійшли 72 штами (65,5 %). При цьому максимальна кількість штамів в одному кластері становила 13. Споліготикування виявилось досить чутливим методом диференціації штамів, які не належать до родини Beijing, що підтверджується високим значенням індексу Хантера — Гастона (0,972).



Результати кластерного аналізу штамів *M. tuberculosis* та роздільна здатність методів споліготипування і VNTR-MIRU

Показник	Споліготипування		VNTR-MIRU	
	Група <i>Beijing</i>	Інші	Група <i>Beijing</i>	Інші
Кількість кластерів	3	15	8	15
Максимальний розмір кластера	65	13	33	10
Кількість унікальних ізолятів	2	38	11	61
Індекс Хантера — Гастона (HGDI)	0,173	0,972	0,723	0,989

Генотипування штамів *M. tuberculosis* з використанням методу VNTR за п'ятнадцятьма локусами MIRU та ETR дозволило зробити детальніше диференціювання зазначених ізолятів. Кількість дискретних генотипів серед усіх штамів становила 95, що в 1,6 разу перевищує кількість генотипів, яка була виявлена за допомогою методу споліготипування. Загальна кількість кластерів склала 23, при цьому розмір кластерів коливався у межах від 2 до 33 ізолятів. Частка кластеризованих штамів становила 60,4 %.

Генотипування за 15 локусами MIRU та ETR дозволило значно поліпшити якість диференціювання штамів родини *Beijing*. У цій групі було виявлено 19 дискретних генотипів, з яких 11 були представлені унікальними патернами. Індекс Хантера — Гастона становив у цьому випадку 0,723, що значно перевищує чутливість методу споліготипування. Для штамів, що не належать до родини *Beijing*, обидва методи продемонстрували майже однакову роздільну здатність (індекси Хантера — Гастона 0,972 та 0,989 для методів спо-

ліготипування та VNTR відповідно). Треба зазначити, що 2 ізоляти родини *Beijing* за результатами VNTR-типуювання були зараховані до „не-*Beijing*”-кластерів. Тим же часом, 4 ізоляти, які були визначені як „не-*Beijing*” за результатами споліготипування, були кластеризовані з ізолятами родини *Beijing* при проведенні VNTR-типуювання. Такі факти, за даними літератури, можуть свідчити про те, що ці «ізоляти» насправді є змішаними культурами, що й обумовлює утруднення в інтерпретації результатів [18].

З метою детального аналізу ефективності застосування методу VNTR-типуювання нами був проведений порівняльний

аналіз поліморфізму та роздільної здатності кожного з 15 локусів (12 локусів MIRU і 3 локусів ETR) при дослідженні штамів обох груп. Результати аналізу подані у табл. 2 і 3.

Дослідження штамів першої групи (*Beijing*) продемонструвало незначний ступінь поліморфізму більшості локусів, а локуси MIRU4, MIRU20, MIRU23, MIRU24 та ETR-B виявилися мономорфними, тобто непридатними для диференціювання штамів родини *Beijing* у вибраній панелі ізолятів з Одеської популяції (див. табл. 2). Відносно вищий ступінь поліморфізму був зареєстрований для локусів MIRU 26 (HGDI=0,475), MIRU31 (HGDI=0,255), MIRU40 (HGDI=0,251) та ETR-A

Таблиця 2

Поліморфізм локусів VNTR-MIRU при дослідженні штамів родини *Beijing*

Локус	Кількість повторів у локусі											Індекс HGDI	Кількість алейних варіантів
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
MIRU2	0	1	71	0	0	0	0	0	0	0	0	0,028	2
MIRU4	0	0	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
MIRU10	0	1	3	67	1	0	0	0	0	0	0	0,134	4
MIRU16	0	0	3	69	0	0	0	0	0	0	0	0,081	2
MIRU20	0	0	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
MIRU23	0	0	0	0	0	72	0	0	0	0	0	0	1
MIRU24	0	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
MIRU26	0	0	0	0	3	48	21	0	0	0	0	0,475	3
MIRU27	0	0	1	71	0	0	0	0	0	0	0	0,028	2
MIRU31	0	0	4	0	4	62	2	0	0	0	0	0,255	4
MIRU39	0	1	3	68	0	0	0	0	0	0	0	0,108	3
MIRU40	0	0	3	62	7	0	0	0	0	0	0	0,251	3
ETR-A	0	1	4	3	64	0	0	0	0	0	0	0,208	4
ETR-B	0	0	72	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
ETR-C	0	4	1	67	0	0	0	0	0	0	0	0,133	3



(HGDI=0,208). Однак, згідно з класифікацією Sola [9], лише локус MIRU26 може вважатися помірно поліморфним. Інші локуси, індекс Хантера — Гастона для яких не перевищує 0,3, вважаються низько поліморфними і не забезпечують необхідну чутливість для диференціювання штамів родини *Beijing*. Це підтверджується також відносно невеликою кількістю (3 або 4) алельних варіантів у зазначених вище локусах. Слід підкреслити, що хоча локусу MIRU10 притаманне певне різноманіття алельних варіантів (1, 2, 3 або 4 повтори у локусі), він мав незадовільну дискримінаційну здатність завдяки нерівномірному розподілу цих алельних варіантів серед досліджуваних штамів. Близько трьох чвертей (72,2 %) штамів з цієї групи мали профілі 223325153733423 та 223325153533423, які є типовими для родини *Beijing* [9; 12].

Інша картина спостерігалася під час аналізу результатів VNTR-генотипування ізолятів *M. tuberculosis* з групи 2 (див. табл. 3). Більшості локусам (за винятком MIRU4, MIRU20,

MIRU23, MIRU24, MIRU27 та ETR-B) притаманний помірний або високий рівень поліморфізму. Мономорфних локусів не було виявлено. Найбільш поліморфним виявився локус MIRU10, який характеризувався як найвищою кількістю алельних варіантів (кількість копій у локусі від 1 до 8 та 10 копій, загальна кількість варіантів 9), так і найвищим значенням індексу Хантера — Гастона (0,746). Інші локуси з високим ступенем поліморфізму (HGDI>0,6) налічували від чотирьох до восьми алельних варіантів. Локус MIRU26, який виявився найбільш поліморфним при дослідженні штамів *Beijing*, продемонстрував помірну чутливість (HGDI=0,595). Слід знову підкреслити, що безпосередній зв'язок між кількістю алельних варіантів і величиною HGDI відсутній: наприклад, до групи помірно чутливих локусів увійшли локуси MIRU2 (HGDI=0,409) та MIRU26 (HGDI=0,595) з різними кількостями алельних варіантів: 2 та 7 відповідно. З іншого боку, локус MIRU23, для якого було зареєстровано 4 різних алельних варіанти, харак-

теризується слабкою роздільною здатністю (HGDI=0,234) у зв'язку з нерівномірним розподілом штамів з різною кількістю повторів. Взагалі застосування VNTR-типуювання для диференціювання штамів групи 2 дозволило досягти високої чутливості (HGDI=0,989, див. табл. 1). Цікаво відмітити, що серед штамів цієї групи 16 ізолятів (14,5 %) мали нещодавно ідентифікований генотип ASU (African-Siberian-Ural) з наявністю однієї копії у локусі MIRU26 та 5-10 копій у локусі MIRU10 [19].

У даному дослідженні вперше на матеріалі штамів, які циркулюють на території Півдня України, було проведено порівняння двох сучасних методів генотипування *M. tuberculosis*: споліготипування та VNTR-генотипування. За даними літератури, ці методи є досить ефективними і специфічними для диференціювання ізолятів мікобактерій та дослідження вогнищ туберкульозу, але їхня чутливість може бути недостатньою при дослідженні популяцій *M. tuberculosis* з вираженою клональністю та домінуванням

Таблиця 3

Поліморфізм локусів VNTR-MIRU при дослідженні штамів, які не належать до родини *Beijing*

Локус	Кількість повторів у локусі											Індекс HGDI	Кількість алельних варіантів
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		
MIRU2	0	31	79	0	0	0	0	0	0	0	0	0,409	2
MIRU4	1	2	105	0	2	0	0	0	0	0	0	0,089	4
MIRU10	0	1	6	42	34	11	4	7	2	0	3	0,746	9
MIRU16	0	20	28	59	3	0	0	0	0	0	0	0,619	4
MIRU20	0	2	108	0	0	0	0	0	0	0	0	0,036	2
MIRU23	0	0	0	4	0	96	7	3	0	0	0	0,234	4
MIRU24	2	108	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0,036	2
MIRU26	0	18	1	1	20	65	3	2	0	0	0	0,595	7
MIRU27	0	0	2	108	0	0	0	0	0	0	0	0,036	2
MIRU31	0	0	50	42	4	14	0	0	0	0	0	0,636	4
MIRU39	0	5	91	13	1	0	0	0	0	0	0	0,302	4
MIRU40	0	4	14	42	32	15	1	1	1	0	0	0,740	8
ETR-A	0	4	43	33	27	3	0	0	0	0	0	0,701	5
ETR-B	0	1	109	0	0	0	0	0	0	0	0	0,018	2
ETR-C	0	31	14	54	11	0	0	0	0	0	0	0,659	4



окремих генетичних родин [15]. За нашими даними, розповсюдженість штамів родини *Beijing* у Південному регіоні України становить близько 40 % [20], що потребує застосування методів із високою роздільною здатністю. З метою об'єктивізації аналізу ефективність двох методів оцінювалася нами окремо для двох груп ізолятів: групи *Beijing* (72 ізоляти) та усі інші генотипи (110 ізолятів). Чутливість і дискримінаційна здатність методів виявилися неоднаковими для різних груп.

Обидва методи продемонстрували високу роздільну здатність при аналізі штамів з групи 2, до складу якої увійшли різні генетичні родини мікобактерій, крім групи *Beijing*. Значення індексу Хантера — Гастона при диференціюванні ізолятів з цієї гетерогенної групи як для споліготипування, так і для VNTR-типування виявилось високим і досить близьким до встановлених ра-

ніше для інших популяцій мікобактерій [9; 14].

Порівняно з даними деяких закордонних дослідників [9; 21], нами було відмічено дещо інший ступінь поліморфізму окремих локусів, а також знайдені нові алельні варіанти що, поза сумнівом, обумовлено генетичною гетерогенністю популяцій мікобактерій у різних географічних зонах, а також особливостями відбору ізолятів для дослідження. Так, менш поліморфними у нашому дослідженні виявилися локуси MIRU26 і MIRU23, а локуси MIRU16 і ETR-C, навпаки, продемонстрували високий ступінь поліморфізму. У локусі MIRU24 у двох ізолятів нами було виявлено рідкісний алель «0» копій, про який було повідомлено лише одноразово для ізоляту, виділеного у США [21]. Проте результати нашого дослідження з генотипування ізолятів, які не належали до групи *Beijing*, добре збігаються з результатами попередніх

досліджень у інших країнах світу і підтверджують ефективність застосування обох методів для диференціювання достатньо генетично гетерогенних популяцій мікроорганізмів. Вищий ступінь поліморфізму більшості локусів, який був зареєстрований у нашому дослідженні, порівняно з даними по деяких регіонах Росії (Самарська, Ленінградська області) [14; 15; 19], обумовлений, на нашу думку, включенням у дослідження російськими вченими ізолятів мікобактерій, що були виділені від хворих у в'язницях. Перебування у місцях позбавлення волі є важливим фактором швидкої трансмісії генетично близьких високовірulentних штамів.

Інші результати були отримані нами при генотипуванні штамів групи 1, тобто штамів родини *Beijing*. Споліготипування виявилось неефективним для диференціювання штамів родини *Beijing* внаслі-

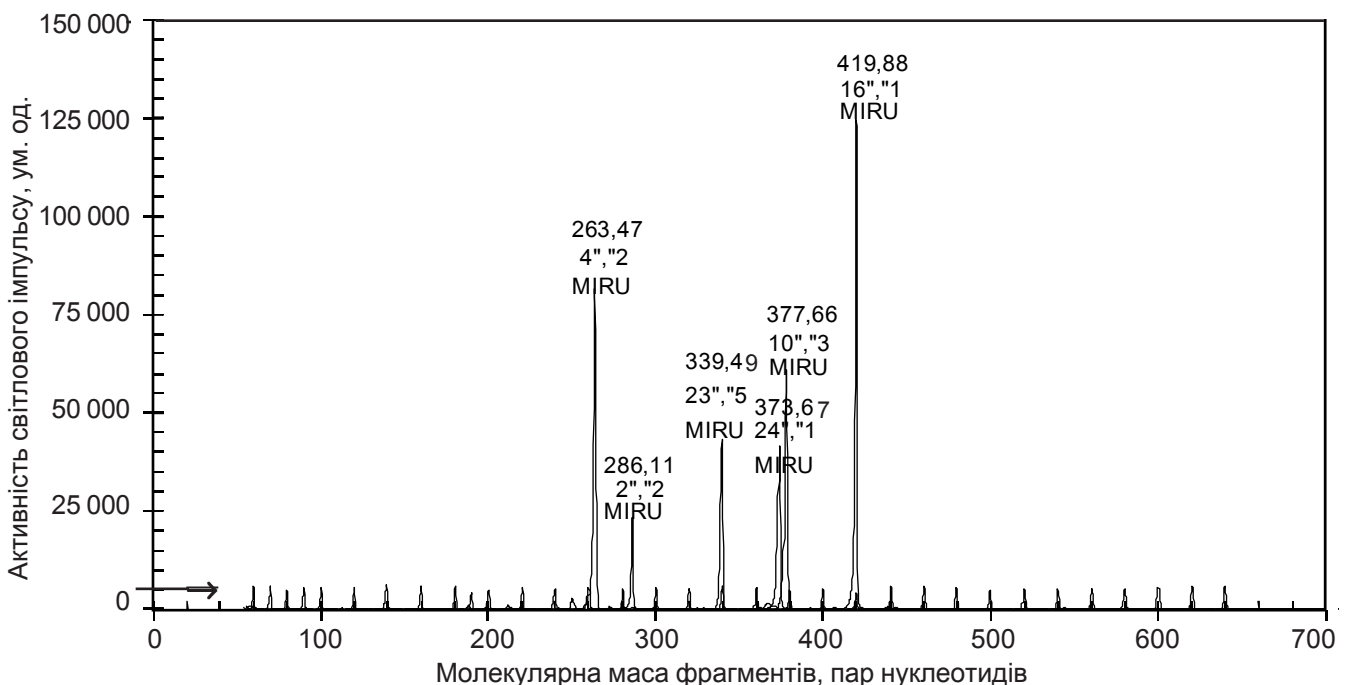


Рисунок. Приклад результату аналізу молекулярних мас ПЛП-продуктів та розрахунку кількостей тандемних повторів у локусах MIRU2, MIRU4, MIRU10, MIRU16, MIRU23, MIRU 24

Стрілкою позначений стандарт молекулярної маси (50–640 п. н.).

Наявність шести піків свідчить про наявність шести різних за розміром фрагментів ДНК у суміші, що аналізується. Програмне забезпечення секвенатора автоматично підраховує кількість тандемних повторів у кожному фрагменті. Кожний пік позначений молекулярною масою фрагмента, назвою локусу MIRU та кількістю повторів у ньому.



док недостатньої роздільної здатності (індекс Хантера — Гастона 0,173). При цьому 65 (90,3 % усіх штамів родини *Beijing*) увійшли до складу великого кластера, який виявився несправжнім і був у подальшому розподілений на кілька дрібніших груп за допомогою методу VNTR.

Значно ефективнішим для диференціювання штамів всередині родини *Beijing* був метод VNTR-типування з використанням дванадцяти локусів MIRU [12] і трьох локусів ETR [11]. Застосування усіх 15 локусів у сукупності дозволило досягти досить високого рівня диференціювання штамів і виявити 19 різних генотипів всередині групи *Beijing*. При цьому величина індексу Хантера — Гастона (0,723) була дещо вищою, ніж при дослідженні ізолятів *Beijing* з Росії (0,650), але нижчою, ніж при дослідженні панелі ізолятів з інших країн світу [15]. Збільшення кількості локусів порівняно з вихідною панеллю з п'яти локусів VNTR дозволило значно підвищити чутливість методу [22].

Роздільна здатність різних локусів VNTR була неоднаковою, що збігається з даними попередніх досліджень [12; 15; 22]. Найбільша чутливість була продемонстрована для локусів MIRU26, MIRU31, MIRU40 ETR-A, що дозволяє рекомендувати їх для подальшого використання. Два найбільших кластери всередині групи *Beijing* були утворені ізолятами з профілями 223325153733423 (19 ізолятів) та 223325153533423 (33 ізоляти), які притаманні групі *Beijing* [9; 12]. Навпаки, локуси MIRU4, MIRU20, MIRU23, MIRU24 та ETR-B виявилися мономорфними і можуть бути, на нашу думку, виключені з набору локусів VNTR при дослідженні штамів *Beijing*.

Слід підкреслити, що відносно вища дискримінаційна здатність методу VNTR (порівняно зі споліготипуванням) у вивченні штамів *Beijing*, яка

була продемонстрована у нашому дослідженні, може бути недостатньою для перспективних досліджень та ідентифікації джерел зараження туберкульозом. За даними I. Mougousov [15], кластери, утворені VNTR-типуванням за 12 локусами MIRU, можуть бути додатково розділені за допомогою методу ПДРФ. З іншого боку, деякі недоліки й особливості цього методу (вимогливість до обладнання, тривалість виконання, необхідність напрацювання значної біомаси мікобактерій та утруднення при комп'ютерній обробці результатів) значно обмежують перспективи його реального застосування у клінічній мікробіології [4; 5].

Таким чином, на підставі порівняння результатів генотипування штамів *M. tuberculosis*, що були виділені від хворих в Одеській області України, можна зробити висновок про необхідність застосування поетапної стратегії генотипування у зв'язку зі значним розповсюдженням штамів родини *Beijing*, яка, з одного боку, забезпечить досить оптимальну чутливість, з іншого, буде досить економічною. На нашу думку, на першому етапі як метод вибору може бути застосоване споліготипування, яке дозволить, по-перше, здійснити ідентифікацію штамів родини *Beijing*, по-друге, провести достатньо ефективне диференціювання усіх інших штамів. Диференціювання всередині групи *Beijing* доцільно проводити з використанням обмеженої кількості відносно поліморфних локусів VNTR, до яких, за нашими результатами, належать локуси MIRU26, MIRU31, MIRU40 ETR-A. З метою підвищення дискримінаційної здатності методу VNTR доцільним є вивчення поліморфізму інших локусів VNTR зі збільшенням кількості локусів до 6–8, що є предметом наших подальших досліджень.

Це дослідження фінансувалося грантом Chevening Fellowship, що був наданий Британською Радою (контракт № UKE0100129).

ЛІТЕРАТУРА

1. Barnes P., Cave D. Molecular epidemiology of tuberculosis // N. Engl. J. Med. — 2003. — Vol. 349, N 12. — P. 1149-1156.
2. Murray M., Nardell E. Molecular epidemiology of tuberculosis: achievements and challenges to current knowledge // Bulletin of the World Health Organization. — 2002. — Vol. 80. — P. 477-482.
3. Restricted structural gene polymorphism in the *Mycobacterium tuberculosis* complex indicates evolutionarily recent global transmission / S. Sreevatsan, X. Pan, K. Stockbauer et al. // Proc Nat Acad Sci USA. — 1997. — Vol. 94. — P. 9869-9874.
4. Van Sooligen D. Molecular epidemiology of tuberculosis and other mycobacterial infections: main methodologies and achievements // J. Int. Med. — 2001. — Vol. 249. — P. 1-26.
5. Murray M., Alland D. Methodological problems in the molecular epidemiology of tuberculosis // Am. J. Epidemiol. — 2002. — Vol. 155. — P. 565-571.
6. Simultaneous detection and strain differentiation of *Mycobacterium tuberculosis* for diagnosis and epidemiology / J. Kamerbeek, L. Schouls, A. Kolk et al. // J. Clin. Microbiol. — 1997. — Vol. 35. — P. 907-914.
7. Snapshot of moving and expanding clones of *Mycobacterium tuberculosis* and their global distribution assessed by spoligotyping in an international study / I. Filliol, J. Driscoll, D. Van Soolingen // J. Clin Microbiol. — 2003. — Vol. 41. — P. 1963-1970.
8. Генетическое разнообразие *Mycobacterium tuberculosis* и оценка факторов риска распространения заболевания туберкулезом в Сибирском регионе России методами молекулярной эпидемиологии / О. В. Норкина, В. Н. Киншт, И. В. Мокроусов и др. // Молекул. генетика, микробиол. и вирусология. — 2003. — № 3. — С. 9-18.
9. Genotyping of the *Mycobacterium tuberculosis* complex using MIRUs: association with VNTR and spoligotyping for molecular epidemiology and evolutionary genetics / C. Sola, I. Filliol, E. Legrand et al. // Infection, Genetic and Evolution. — 2003. — Vol. 3. — P. 125-133.
10. Deciphering the biology of *Mycobacterium tuberculosis* from the complete genome sequence / S. T.



Cole, R. Brosch, J. Parkhill et al. // Nature. — 1998. — Vol. 393. — P. 537-544.

11. Frothingham R., Meeker-O'Connell W. A. Genetic diversity in the *Mycobacterium tuberculosis* complex based on variable numbers of tandem repeats // Microbiology. — 1998. — Vol. 144. — P. 1189-1196.

12. Automated high-throughput genotyping for study of global epidemiology of *Mycobacterium tuberculosis* based on mycobacterial interspersed repetitive units / P. Supply, S. Lesjean, E. Savine et al. // J. Clin. Microbiol. — 2001. — Vol. 39. — P. 3563-3571.

13. High resolution, on-line identification of strains from the *Mycobacterium tuberculosis* complex based on tandem repeat typing / P. Le Fleche, M. Fabre, F. Denoeud et al. // BMC Microbiol. — 2002. — Vol. 2. — P. 37-48.

14. Development and evaluation of an expanded set of VNTR-MIRU loci for the differentiation of tuberculosis in a population with a high-incidence of Beijing-family strains / V. Nikolaevskyy, K. Gopaul, T. Brown et al.

// Abstr. 15th European Clinical Microbiology Congress. — Copenhagen, 2005. — P. 314.

15. Analysis of the allelic diversity of the Mycobacteria interspersed repetitive units in *Mycobacterium tuberculosis* strains of the Beijing family: practical implications and evolutionary considerations / I. Mokrousov, O. Narvskaya, E. Limeschenko et al. // J. Clin. Microbiol. — 2004. — Vol. 42. — P. 2438-2444.

16. Наказ МОЗ України № 45 від 06.02.2002 «Про затвердження Інструкції з бактеріологічної діагностики туберкульозної інфекції» (складена під керівництвом Ю. І. Феценко, О. А. Журило, М. Т. Клименко та ін.) // Зб. нормативно-директивних документів з охорони здоров'я. — 2002. — № 2. — С. 63-111.

17. Hunter P., Gaston M. Numerical index of the discriminatory ability of typing systems: an application of Simpson's index of diversity // J. Clin. Microbiol. — 1988. — Vol. 26. — P. 2465-2466.

18. Genotypic and phenotypic heterogeneity among *Mycobacterium tuberculosis* isolates from pulmonary

tuberculosis patients / I. C. Shamputa, L. Rigouts, L. A. Eyongeta et al. // J. Clin. Microbiol. — 2004. — Vol. 42. — P. 5528-5536.

19. MIRU-VNTR-генотипирование штаммов *Mycobacterium tuberculosis* в Восточной Сибири: генотипы Beijing и Kilimanjaro // Молекуляр. генет., микробиол. и вирусология. — 2004. — № 4. — С.33-38.

20. Николаевский В. В., Дробневски Ф. А., Бажора Ю. И. Молекулярно-генетическая характеристика штаммов микобактерий, выделенных в Южном регионе Украины // Цитология и генетика. — 2004. — № 4. — С. 29-33.

21. Variable-number tandem repeat typing of *Mycobacterium tuberculosis* isolates with low copy numbers of IS6110 by using MIRU / L. Cowan, L. Mosher, L. Diem et al. // J. Clin. Microbiol. — 2002. — Vol. 40. — P. 1592-1602.

22. Типирование *Mycobacterium tuberculosis* в Самарском регионе с помощью VNTR / Е. Желткова, М. Радди, Н. Маломанова и др. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунологии. — 2004. — № 1. — С.35-37.

УДК 615.32-092.9

О. П. Сотникова, Г. С. Фесюнова, Т. Д. Лотош

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИКОАГУЛЯНТНИХ І ФІБРИНОЛІТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ВОДНОГО ЕКСТРАКТУ З ТРАВИ БУРКУНУ ЛІКАРСЬКОГО

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

У лабораторії фармакології і тканинної терапії Інституту ім. В. П. Філатова розроблена технологія одержання екстракту з трави буркуну лікарського (Патент № 3544, 15.11.2004. Бюл. № 11). Препарат містить комплекс біологічно активних речовин (амінокислоти, пептиди, полісахариди, оксикумарини, біофлавоноїди з Р-вітамінною залежністю тощо). Особливий інтерес мають дані, що свідчать про високий рівень вмісту в препараті суми кумаринів. Встановлено високий рівень

біологічної активності препарату на дріжджовому і парабіотичному тестах. Виявлено антитоксичну дію на стрихніновому тесті. Екстракт буркуну має антигіпоксичні властивості при моделюванні у щурів гістотоксичної гіпоксії. У досліджах *in vitro* встановлено високу антиагрегаційну активність екстракту буркуну, що практично в 3 рази вище, ніж у препараті ФІБС [4].

Метою дослідження є вивчення впливу екстракту буркуну (ЕБ) у різних дозах на ге-

мостаз експериментальних тварин при курсовому введенні.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальні дослідження були проведені на 30 кролях породи шиншила, масою 3,0–4,7 кг, розподілених на 6 груп: 3 контрольних (по 3 кролі) і 3 піддослідних (по 7 кролів). Показники гемостазу у тварин вивчали до початку дослідження (вихідний рівень), на 7, 14, 21-й день введення ЕБ,



через 1 і 2 тиж після закінчення курсу. Досліджуваний препарат вводився тваринам підшкірно в таких дозах: 0,3, 1,0 і 3,0 мл/кг для кожної піддослідної групи відповідно. Контрольним тваринам вводився фізіологічний розчин в аналогічних дозах.

Визначали такі показники коагулограми: тромбіновий час (ТЧ), протромбіновий час (ПЧ), активований парціальний тромбoplastиновий час (АПТЧ) і вміст фібриногену оптичним методом на гемокоагулометрі турбідиметричному фірми «Солар» (Мінськ) із використанням реактивів фірми «НПО Ренам» (Москва) згідно зі стандартними методиками [2] з урахуванням методичних рекомендацій до приладу [3].

Хагеман-залежний фібриноліз (ХЗФ) визначали за Kowalski, Корес [7], час лізису еуглобулінового згустка та показника фібринолітичної активності (ПФА) згідно з методичними рекомендаціями [1; 7].

З метою стандартизації результатів ПЧ при використанні тромбoplastинів різної активності і відповідно до рекомендацій ВООЗ отримані дані представлені у вигляді міжнародного нормалізованого індексу (МНІ). Визначені в процесі виробництва калібровані константи, так звані міжнародний індекс чутливості (МІЧ — зазначений на флаконі),

дають можливість порівнювати результати ПЧ незалежно від використовуюваного тромбoplastину [5].

Враховуючи, що в усіх серіях експерименту спостерігалось зменшення вмісту фібриногену, що, безсумнівно, впливало на зменшення часу лізису еуглобулінового згустка, для усунення цього впливу застосовувався показник фібринолітичної активності:

ПФА = концентрація фібриногену (г/л) \times 100 / час лізису еуглобулінів (хв) [1].

Всі отримані результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

Протягом усього експерименту у кролів контрольної групи не виявлено статистично значущих змін коагулограми, що дозволило надалі порівнювати отримані показники піддослідних груп з їх вихідними даними.

У табл. 1 наведені дані коагулограми кролів під впливом курсового введення препарату ЕБ дозою 0,3 мл/кг.

Отримані результати свідчать про те, що препарат має виражені гіпокоагулянтні властивості на всіх етапах згортання крові.

Так, через один тиждень від початку введення ЕБ відбу-

вається вірогідне подовження ТЧ на 30 % ($P < 0,05$), а через два і три тижні на 77 % ($P < 0,001$; $P < 0,02$). При дослідженні ПЧ (зовнішній механізм згортання) відзначалась спрямованість змін, що характеризувалась таким: наприкінці першого тижня введення ЕБ подовження ПЧ становило 37 % ($P < 0,02$). Через два тижні ПЧ збільшився на 67 % ($P < 0,02$). Через три тижні подовження цього показника становило 74 % ($P < 0,02$). За тестом АПТЧ (внутрішній механізм згортання) спостерігалось вірогідне збільшення цього показника протягом курсового введення на 33, 53, 68 % відповідно.

Вміст фібриногену після двох тижнів введення знизився на 41 % ($P < 0,05$) та зберігався на цьому рівні протягом трьох тижнів. Через тиждень після закінчення курсового введення вірогідних відмінностей показників гемостазу не спостерігалось (рис. 1).

При дослідженні показників фібринолізу через два тижні спостерігалось зменшення ХЗФ на 21,3 % ($P < 0,05$), ПФА збільшився з 1,05 до 1,29. Обидва показники зберігалися на тому ж рівні і через тиждень після дії препарату. У табл. 2 наведені дані коагулограми кролів під впливом курсового введення ЕБ дозою 1,0 мл/кг.

У цій серії експерименту спостерігалися зміни дослі-

Таблиця 1

Вплив екстракту буркуну на плазмово-коагуляційні показники крові при 21-денному введенні кролям дозою 0,3 мл/кг

Досліджувані показники	Вихідний рівень, n=7	1-й тиждень введення	2-й тиждень введення	3-й тиждень введення	Через тиждень після введення
ТЧ	13,8 \pm 1,1	17,9 \pm 0,8*	24,5 \pm 1,3***	24,4 \pm 1,0**	15,7 \pm 0,9
ПЧ	12,6 \pm 0,9	17,1 \pm 1,4**	20,9 \pm 1,8**	21,7 \pm 1,4**	13,9 \pm 0,9
МНІ	1,1	1,4	1,8	1,8	1,2
АПТЧ	25,7 \pm 1,6	34,4 \pm 2,0*	39,5 \pm 3,0**	43,3 \pm 2,4**	25,2 \pm 1,5
Фібриноген, г/л	2,20 \pm 0,62	2,00 \pm 0,68	1,30 \pm 0,24*	1,30 \pm 0,30*	2,30 \pm 0,25
Еуглобуліновий лізис, хв	208,8 \pm 7,3	182,7 \pm 8,1*	101,0 \pm 5,8***	101,7 \pm 5,2***	180,0 \pm 5,6*
ПФА	1,0	1,1	1,3	1,3	1,3
ХЗФ, хв	14,1 \pm 0,3	12,9 \pm 0,1	11,1 \pm 0,6*	11,1 \pm 0,3*	11,2 \pm 0,7*

Примітка. У табл. 1, 2: * — $P < 0,05$; ** — $P < 0,02$; *** — $P < 0,001$.



Вплив екстракту буркуну на плазмово-коагуляційні показники крові при 21-денному введенні кролям дозою 1,0 мл/кг

Досліджувані показники	Вихідний рівень, n=7	1-й тиждень введення	2-й тиждень введення	3-й тиждень введення	Через тиждень після введення
ТЧ	16,2±1,4	21,3±1,0**	26,2±1,0***	26,9±1,0***	17,2±0,4
ПЧ	11,0±0,5	15,1±0,4***	18,3±0,3***	18,7±0,5***	11,2±0,3
МНІ	1,0	1,4	1,66	1,7	1,0
АПТЧ	21,7±0,6	28,5±0,4***	35,3±1,0***	35,9±0,9***	24,9±0,7
Фібриноген, г/л	2,6±0,4	2,4±0,5	1,5±0,4**	1,3±0,3***	2,4±0,4
Еуглобуліновий лізис, хв	233,8±13,7	180,7±3,4*	103,9±9,8***	90,9±9,8***	169,4±3,4*
ПФА	1,1	1,3	1,4	1,4	1,4
ХЗФ, хв	14,3±0,2	12,2±0,7	10,7±0,9*	10,2±0,3**	10,2±0,7**

джуваних показників крові, аналогічні щодо дози 0,3 мл/кг.

Спричинював збільшення АПТЧ, ПЧ ЕБ дозою 1,0 мл/кг, що практично вірогідно відповідало попереднім даним. Через три тижні подовжився ТЧ на 68 % при одночасному зниженні вмісту фібриногену на 50 % ($P<0,001$). Післядїя препарату відзначалася за показником АПТЧ — його подовження становило 14,7 % ($P<0,05$). Через три тижні зменшився ХЗФ на 28,7 % ($P<0,01$), ПФА збільшився з 1,13 до 1,43. Обидва показники залишалися на тому ж рівні через тиждень післядїї.

У табл. 3 наведені дані коагулограми кролів під впливом курсового введення ЕБ дозою 3,0 мл/кг.

Отримані результати зберігали тенденцію попередніх серій експерименту. Через три тижні ТЧ подовжився на 85 % ($P<0,001$), ПЧ на 87 % ($P<0,001$), показник АПТЧ збільшився на 88% ($P<0,001$). Вміст фібриногену зменшився на 68 % ($P<0,001$).

Через тиждень після дії препарату подовження ТЧ зберігалася на рівні 32 % ($P<0,01$); ПЧ і АПТЧ — на 13 % ($P<0,02$) при зменшенні вмісту фібриногену на 61 % ($P<0,001$). Через два тижні післядїї ТЧ практично відповідав вихідному рівню. Подовження ПЧ і АПТЧ становило 18 і 12 % ($P<0,05$) відповідно, а вміст фібриногену був

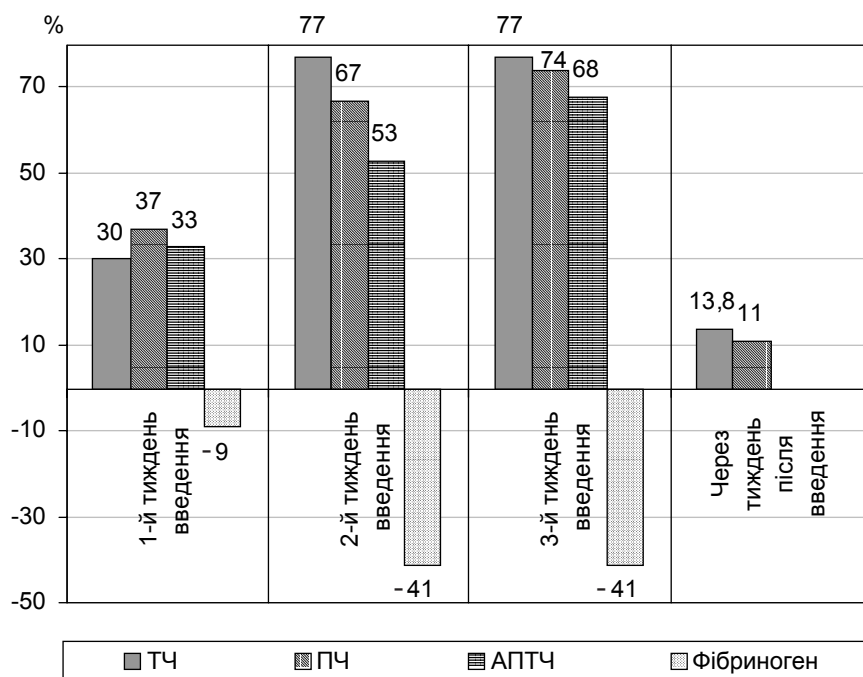


Рис. 1. Динаміка плазмово-коагуляційних показників крові під впливом курсового введення ЕБ дозою 0,3 мл/кг відносно вихідного рівня, %

нижче вихідного рівня на 18 % ($P<0,05$) (рис. 2).

Зменшення часу лізису еуглобулінового згустка при ХЗФ через три тижні введення ЕБ становило 30,1 % ($P<0,01$). Післядїя через два тижні була нижче вихідного рівня на 26 % ($P<0,02$). Виріс ПФА з 1,27 до 1,41 і через два тижні післядїї знаходився на тому ж рівні.

Таким чином, ЕБ при курсовому тритижневому введенні має односпрямовану гіпокоагулянтну дію. Десятикратне збільшення дози ЕБ (3,0 мл/кг) не викликало значущих змін досліджуваних показників, що може

бути пов'язано з позитивним фармакологічним впливом препарату на поліпшення кровообігу, активацію метаболізму, зменшення реабсорбції та гідрофільності в нирках. За даними Р. Б. Косуба і співавторів [6], відзначено стимулювальний вплив ЕБ на калій- і натрійуретичні показники та збільшення швидкості клубочкової фільтрації.

Отримані результати свідчать про активацію фібринолітичної системи, що виявляється в подовженні АПТЧ, зменшенні концентрації фібриногену, скороченні часу еуглобулінового лізису і ХЗФ.



Вплив ЕБ на плазмово-коагуляційні показники крові при 21-денному введенні кролям дозою 3,0 мл/кг

Досліджувані показники	Вихідний рівень, n=7	1-й тиждень введення	2-й тиждень введення	3-й тиждень введення	Через тиждень після введення	Через 2 тижні після введення
ТЧ	16,7±0,9	24,9±1,8**	29,5±1,1***	30,9±0,9***	22,1±0,5**	18,2±1,2
ПЧ	10,1±0,3	14,1±0,6***	18,1±0,3***	18,9±0,2***	11,5±0,3*	12,0±0,6*
МНІ	1,06	1,47	1,9	2,0	1,2	1,25
АПТЧ	17,5±0,5	24,6±0,8***	31,8±1,5***	33,0±1,0***	19,7±0,8*	19,6±0,3*
Фібриноген, г/л	2,8±0,3	1,4±0,5*	1,1±0,5***	0,9±0,4***	1,1±0,4***	2,3±0,3*
Еуглобуліновий лізис, хв	220,7±11,3	99,7±18,8***	77,4±6,3***	64,0±1,9***	76,0±9,45***	162,7±23,9**
ПФА	1,27	1,40	1,42	1,41	1,45	1,41
ХЗФ, хв	14,6±0,2	10,7±0,4**	10,4±0,1**	10,2±0,2**	10,2±0,2**	10,8±0,9*

Примітка. * — P<0,05; ** — P<0,01; *** — P<0,001.

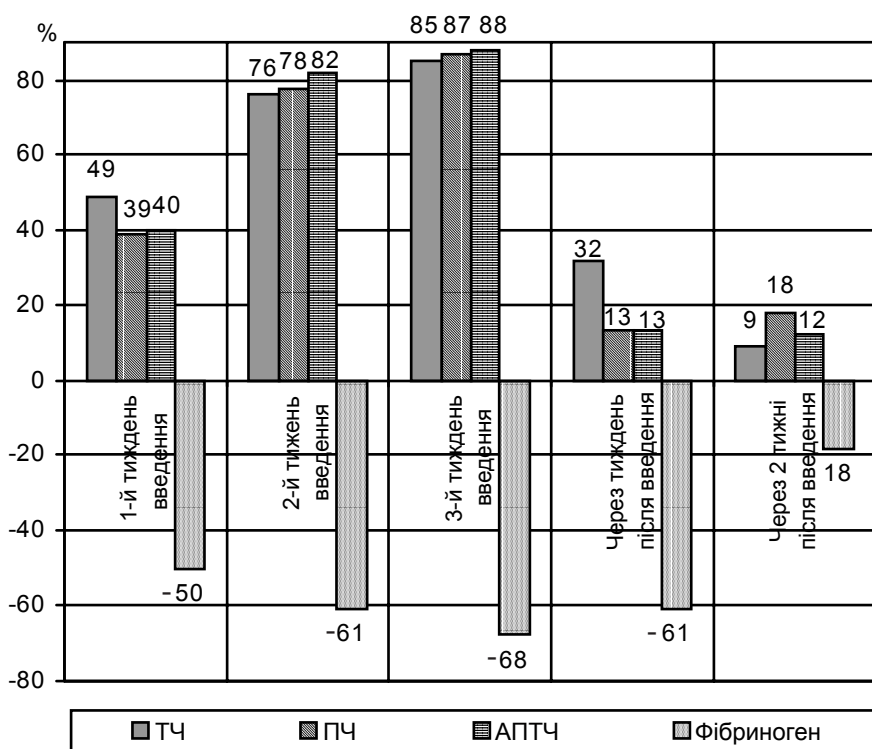


Рис. 2. Динаміка плазмово-коагуляційних показників крові під впливом курсового введення ЕБ дозою 3,0 мл/кг відносно вихідного рівня, %

Висновки

1. Одержані дані вірогідно свідчать про гіпокоагулянтні властивості ЕБ.
2. Курсове введення ЕБ активізує фібринолітичну систему крові.
3. Враховуючи те, що фібриноген є важливим плазмовим компонентом, який визначає в'язкість крові, застосування ЕБ, що сприяє вірогідному

- зниженню фібриногену, буде впливати на нормалізацію реології та мікроциркуляції крові.
4. Результати експерименту є обґрунтуванням для клінічної апробації ЕБ як м'якого рослинного гіпокоагулянта у комплексній терапії тромбозів різної локалізації, зокрема в офтальмології: при тромбозах ретинальних вен, макулодистрофії, діабетичній ретинопатії, глаукомі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аналитические и диагностические аспекты практической коагулологии: Метод. рекомендации / Ю. Кисилевский, В. Борец, В. Лелевич и др. — Гродно, 1997. — 80 с.
2. Горячковский А. М. Клиническая биохимия. — Одесса: Астропринт. — 1998. — 608 с.
3. Дмитриев В. В. Инструкция по определению коагуляционных свойств плазмы на коагулометре CGL 2110. — Минск, 1997. — 13 с.
4. Карасёва Т. Л., Кабанова Т. А., Фесюнова Г. С. Антиагрегационная активность тканевых препаратов ФИБСа и экстракта донника в опытах *in vitro* // Тези наук.-практ. конф. з міжнародною участю: «Актуальні питання тканинної терапії та перспективи застосування природних біологічно активних речовин у сучасній медицині», 17–18 вересня 2003 р. — Одеса: Астропринт, 2003. — С. 25.
5. Кінах М. В., Михайлович В. В. Антикоагулянтна терапія і її лабораторний контроль: Метод. рекомендації. — Львів, 2000. — 36 с.
6. Косуба Р. Б., Сотникова О. П., Гордієнко В. В. Функціональний стан нирок за умов дії адаптогенів природного походження (ФіБС, буркуну лікарського екстракт): Тез. наук.-практ. конф. з міжнародною участю «Актуальні питання тканинної терапії та перспективи застосування природних біологічно активних речовин у сучасній медицині», 17–18 вересня 2003 р. — Одеса. — С. 97–98.
7. Практическая трансфузиология / Под. ред. Г. И. Козинца. — М.: Триада-Х, 1997. — 435 с.



ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНА ДІЯ АМІНОКИСЛОТОВМІСНИХ ПОХІДНИХ 1,4-НАФТОХІНОНУ НА МОДЕЛІ ГОСТРОЇ ІШЕМІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова,

*Національний університет «Львівська політехніка»

Гострі порушення мозкового кровотоку (ГПМК) посідають друге місце після ішемічної хвороби серця в структурі причин раптової смерті серед усіх серцево-судинних захворювань. Сьогодні ГПМК стали однією з найважливіших медико-соціальних проблем, що зумовлено високим рівнем інвалідності та летальності з тенденцією до помолодіння контингенту постраждалих [6; 8]. Успішний розвиток та впровадження в практичну медицину новітніх технологій заклали основу формування принципово нових концепцій патогенезу ГПМК та, відповідно, нових підходів до запобігання та лікування. Визнано, що головним у терапії цереброваскулярних розладів є відновлення гемоперфузії та нейропротекція [1; 8]. Разом з цим сучасні лікарські засоби (стимулятори мозкового кровотоку, мікроциркуляторних та метаболічних процесів тощо), які використовуються в терапії ГПМК, не завжди задовольняють вимоги клініцистів через недостатню ефективність і наявність побічних ефектів, які обмежують їх застосування [1; 5; 9].

Наведені дані вказують на актуальність пошуку хімічних речовин, перспективних для створення більш ефективних та безпечних церебропротекторів. У цьому плані привертають увагу амінокислотовмісні похідні 1,4-нафтохінону, яким, за даними літератури [10], притаманні протигіпоксичний та

протиішемічний ефекти, що і стало підставою для дослідження церебропротекторної дії 10 нових речовин вказаного класу хімічних сполук. Дані речовини синтезовані в Національному університеті «Львівська політехніка» під керівництвом проф. В. П. Новикова. Для порівняння взято кавінтон, якому властива достатньо виразна церебропротекторна дія [7].

Мета дослідження: охарактеризувати вплив досліджуваних сполук на перебіг ГПМК в експерименті, виявити найбільш ефективну речовину, перспективну для поглибленого вивчення в якості церебропротектора.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на 130 нелінійних щурах обох статей масою тіла 140–170 г, розподілених на 12 груп по 10 тварин у кожній. Контрольна група складалась із 20 тварин. Експериментальну модель ГПМК створювали у ненаркотизованих щурів шляхом двобічної перев'язки загальних сонних артерій. Лігатури під судини підводили під каліпсоловим наркозом за 24 год до моделювання патологічного стану. Кожна сполука (в дозах, що дорівнювали 1 % від ЛД₅₀) вводилась одноразово внутрішньоочеревинно за 60 хв до перев'язування каротидних артерій. Препарат порівняння застосовували аналогічно в терапевтично ефективній дозі 5 мг/кг, запозиченій із літерату-

ри [7]. Тварини контрольної групи отримували внутрішньоочеревинно еквівалентну кількість ізотонічного розчину NaCl. Нейропротекторну дію речовин, що досліджувались, оцінювали за динамікою показника летальності щурів із ГПМК. Статистичну обробку цифрових даних проводили за методом χ^2 [2]. Отримані результати наведено в таблиці.

Результати дослідження та їх обговорення

В контрольній групі більше половини щурів (60 %) загинуло протягом першої години після моделювання ГПМК, що можна вважати за критичний період експерименту. В подальшому показник летальності зростав і на 48 год спостереження становив 100 %. Превентивне введення в організм щурів із ГПМК нових амінокислотних похідних 1,4-нафтохінону в дозах, що становлять 1 % від їх ЛД₅₀ (за винятком сполуки з лабораторним шифром № 15), так само, як і кавінтону (5 мг/кг), підвищувало стійкість тварин до циркуляторної ішемії мозку. На це вказувало зниження показника летальності та відстрочення часу настання смерті щурів відносно контролю (див. таблицю).

Найбільша фармакопрофілактична ефективність виявлена під дією похідного 1,4-нафтохінону з лабораторним шифром № 20, яке містить у хімічній структурі залишок амінокислоти гліцину: ця сполука



**Вплив похідних 1,4-нафтохінону порівняно
з кавінтоном на летальність щурів
із гострим порушенням мозкового кровотоку**

Речовина	Амінокислотний залишок	Доза, мг/кг	Показник летальності (%) через (год)					
			1	2	4	8	24	48
Контроль	—	—	60	70	70	80	90	100
Сполука 15	Лейцин	2,25	50	70	70	80	90	100
Сполука 16	Аргінін	6,5	30*	70	80	80	80	100
Сполука 18	β-Аланін	3,45	30*	40*	80	90	90	100
Сполука 19	Гістидин	4,0	10*	10*	30*	40*	50*	60*
Сполука 20	Гліцин	5,4	0*	20*	40*	50*	50*	70*
Сполука 21	Аспарагінова кислота	5,8	20*	20*	50	60	60*	90
Сполука 22	Глутамінова кислота	5,9	10*	20*	20*	40*	40*	70*
Сполука 23	Метіонін	3,0	30*	40*	50	80	80	100
Сполука 24	Тирозин	6,5	40*	70	80	90	90	100
Сполука 25	Аргінін	6,5	20*	50	70	70	80	100
Кавінтон		5,0	0*	10*	20*	20	20*	40*

Примітка. * — статистично вірогідний результат відносно контролю при $P \leq 0,05$.

так само, як і кавінтон, повністю захищала від загибелі щурів у критичний період ГПМК. У подальшому ефективність вказаного похідного 1,4-нафтохінону дещо знизилася порівняно з кавінтоном і на 24-ту годину досліду показник летальності тварин становив відповідно 50 та 20 % проти 90 % у контролі. Дещо менша ефективність, ніж у сполуки № 20, виявлена у сполук з лабораторними шифрами № 19, 21, 22 та 25: під їх впливом показник летальності щурів у критичний період ГПМК був у 3–6 разів меншим від контрольного.

Оцінюючи результати проведеного дослідження, можна стверджувати, що амінокислотомісні похідні 1,4-нафтохінону є носіями церебропротекторної активності, яка проявляється зниженням показника летальності ненаркотизованих щурів в умовах ГПМК. Зазначена активність найбільшою мірою притаманна похідному 1,4-нафтохінону з лабораторним шифром № 20, яке містить у своїй структурі зали-

шок гліцину. Вказана сполука при попередньому введенні в організм в дозі 5,4 мг/кг (1 % від LD_{50}), подібно до кавінтону (5 мг/кг), здатна повністю запобігати летальності тварин у критичний період ГПМК.

Висока захисна дія сполуки № 20, як і кавінтону, в перші години після відтворення у тварин ГПМК може бути вагомим свідченням її перспективності як цінного церебропротектора, оскільки формування більшої частини інфаркту мозку завершується через 3–6 год з моменту виникнення клінічних ознак ішемічного інсульту [3].

Механізм захисної дії похідного 1,4-нафтохінону з лабораторним шифром № 20 на ненаркотизованих щурів із ГПМК, імовірно, пов'язаний із стимулюючим впливом на кровопостачання головного мозку та відновленням у ньому порушених метаболічних процесів. Підставою для такого тлумачення механізму церебропротекторного ефекту цієї сполуки є висновок інших дослідників про те, що амінокислот-

ним похідним даного класу речовин, які містять у структурі гліцин або фотогліцин, притаманна виразна протигіпоксична дія, активуючий вплив на гемоперфузію та біоенергетичні процеси в ішемізованому головному мозку [9]. Механізм дії сполуки № 20 при ГПМК можна пов'язати також із здатністю усувати дисбаланс між збуджуючими та гальмівними медіаторними системами і пригніченням процесів оксидантного стресу. Саме на цьому базується нейропротекторна дія російського фармацевтичного препарату «Гліцин», якому притаманний виразний нейропротекторний ефект у гострому періоді ішемічного інсульту [4].

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про те, що амінокислотомісні похідні 1,4-нафтохінону є перспективним класом хімічних сполук для пошуку речовин із церебропротекторними властивостями. Зазначена активність найбільшою мірою притаманна сполукам, які містять у своїй структурі гліцин. Серед нових амінокислотомісних похідних 1,4-нафтохінону, що нами вивчалися, сполука з лабораторним шифром № 20 являє інтерес для поглибленого вивчення на предмет створення нового церебропротектора.

ЛІТЕРАТУРА

1. Башкін І. М. Фармакологічна корекція обмінних процесів при ішемії головного мозку. Експериментально-клінічне дослідження: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — К., 1994. — 28 с.
2. Бельський М. Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. — Л.: Госмедиздат, 1963. — 152 с.
3. Механізми повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной церебральной ишемии / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, А. В. Коваленко, М. А. Соколов // Журн. неврологии и психиатрии. — 1999. — № 2. — С.65-70.
4. Нейропротекторное действие глицина в остром периоде ишеми-



ческого інсульту / Е. И. Гусев, В. И. Скворцова, И. А. Комиссарова и др. // Там же. — С. 12-20.

5. *Машковский М. Д.* Лекарственные средства. — Харьков: Торсинг, 1997.

6. *О профилактике* внезапной смерти у больных сердечно-сосудистыми заболеваниями / В. Р. Назаренко, И. Н. Солоненко, Н. А. Дмитриева и др. // Врач. дело. — 1994. — № 2. — С. 24-26.

7. *Терапевтична* ефективність вінборону при гострому порушенні мозкового кровотоку в експерименті / Г. І. Степанюк, О. В. Дякова, Н. І. Волощук та ін. // Ліки. — 2002. — № 5-6. — С. 59-62.

8. *Сообщение* об общеевропейском согласительном совещании по ведению больных с инсультом. Хельсингборг, Швеция, 8-10 ноября 1995 г. // Неврол. журнал. — 1996. — № 1. — С. 59-60.

9. *Кавинтон* в лечении больных с ишемическими нарушениями мозгового кровообращения / З. А. Суслина, М. М. Танащян, В. Г. Ионова и др. // Укр. мед. часопис. — 2003. — № 6. — С. 85-90.

10. *Юшкова В. В.* Протигіпоксичні та протиішемічні властивості амінокислотомісних похідних 1,4-нафтохінону: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — К., 1999. — 19 с.

УДК 616.9-022616.993.16

В. Ф. Струк

ЧУТЛИВІСТЬ ОКРЕМИХ ШТАМІВ *T. VAGINALIS* ДО ПРЕПАРАТІВ З ГРУПИ 5-НІТРОІМІДАЗОЛІВ

Івано-Франківська державна медична академія

Вступ

Запальні захворювання жіночих статевих органів продовжують займати одне з перших місць у структурі гінекологічної патології. Питома вага даної патології становить, за даними різних авторів, 50–95 %. Основними збудниками запальних захворювань жіночих геніталій є урогенітальні інфекції, а серед них однією з найбільш поширених є трихомоноз. Частота захворювання трихомонозом становить більш як 170 млн людей щорічно. У середньому до 25 % жінок репродуктивного віку, що ведуть активне статеве життя, інфіковані трихомонадами. Хворіють запальними захворюваннями геніталій в основному жінки репродуктивного віку, які забезпечують рівень народжуваності [2; 4; 6; 7].

Трихомонадна інфекція негативно впливає на перебіг вагітності і пологів (невиношування вагітності, маловоддя, багатоводдя, хронічна плацентарна недостатність, гестаційний пієлонефрит та ін.), тому проблема її ефективного лікування у жінок репродуктивно-

го віку має велике практичне значення [2; 3; 5; 6].

Головним напрямком у лікуванні трихомонозу є етіотропна терапія. В основі сучасних методів лікування хворих на трихомоноз лежить використання специфічних протитрихомонадних засобів. Сьогодні основними антипротозойними препаратами є похідні 5-нітроімідазолів — метронідазол, тинідазол, німоразол, ніфурател, орнідазол. Найчастіше для лікування трихомонозу застосовувалися метронідазол і тинідазол. В останні роки з'явилися публікації про низьку ефективність терапії трихомонозу метронідазолом і тинідазолом, через яку збільшилася частота хронічних форм [1; 5; 6; 8]. Тому нами вирішено оцінити чутливість виділених штамів *T. vaginalis* до препаратів із групи 5-нітроімідазолів, що дозволило б виявити найбільш ефективні препарати для лікування трихомонадної інфекції на сьогоднішній день. Для дослідження було відібрано препарати, які найбільш поширені на фармацевтичному ринку України.

Мета нашого дослідження — оцінити чутливість окремих

штамів *T. vaginalis* до препаратів із групи 5-нітроімідазолів (метронідазолу, тинідазолу, німоразолу, ніфурателу, орнідазолу).

Матеріали та методи дослідження

Препарати з групи 5-нітроімідазолів є ДНК-тропними препаратами з бактерицидним типом дії і з вибірковою активністю по відношенню до мікроорганізмів, які мають ферментні системи, здатні внутрішньоклітинно відновлювати нітрогрупу з утворенням активних метаболітів. Мішенню дії відновлених 5-нітроімідазолів у мікробній клітині є ДНК, РНК і клітинні білки. Розглядають 4 стадії в антимікробній дії цих препаратів:

— проникнення у мікробну клітину;

— відновлення нітрогрупи під дією ферментних систем мікроорганізмів;

— антимікробна дія відновлених продуктів;

— виведення з клітини продуктів трансформації, які утворилися в ній.

У зв'язку з поширеністю штамів *T. vaginalis*, стійких до



метронідазолу і тинідазолу, було вирішено оцінити чутливість *T. vaginalis* до порівняно нових похідних 5-нітроімідазолів — німоразолу, ніфурателу, орнідазолу.

T. vaginalis добре росте на штучних середовищах з рН 5,5–6,0 у анаеробних умовах. Нами оцінювалася чутливість трихомонад до похідних 5-нітроімідазолу за допомогою методу серійних розведень у рідкому живильному середовищі для виділення піхвових трихомонад виробництва інституту Пастера (Санкт-Петербург, Росія). Були використані такі концентрації препаратів: метронідазол — 0,4, 0,2 і 0,1; тинідазол — 1,6, 0,8 і 0,4; німоразол — 1,6, 0,8 і 0,4; ніфурател — 0,32, 0,16 і 0,08; орнідазол — 1,2, 0,6 і 0,3 мг/мл. Остання із вказаних концентрацій відповідає терапевтичній. Пробірки з живильним середовищем зразу ж після посіву поміщали в термостат при температурі 37 °С без нашарування вазелінового масла у макроріанті згідно з інструк-

цією виробника живильного середовища. Обчислення результатів проводилося через 48–72 год і 5–7 днів після посіву. Про стійкість судили за ступенем пригнічення росту трихомонад у присутності препарату і за їх здатністю до розмноження при пересіві на живильне середовище без препарату. За ступенем стійкості вивчені штами були розподілені на три групи: низькостійкі (R-1), помірностійкі (R-2), високостійкі (R-3).

Результати дослідження та їх обговорення

У роботі вивчено 36 штамів *T. vaginalis*, виділених від вагітних із ускладненим перебігом вагітності та пологів, які в анамнезі не лікувалися препаратами з групи 5-нітроімідазолів. Одержані дані щодо чутливості *T. vaginalis* до препаратів із групи 5-нітроімідазолів наведені у табл. 1.

Одержані матеріали свідчать про те, що сьогодні у популяції циркулюють штами *T. vaginalis*, стійкі до метронідазолу

і тинідазолу, причому більше третини штамів є високорезистентними. Слід звернути увагу, що до таких препаратів, як німоразол і ніфурател, більше як 60 % штамів *T. vaginalis* виявилися чутливими, і тільки до орнідазолу чутливі більше як 90 % штамів. Враховуючи вищевказані результати дослідження чутливості *T. vaginalis* до антипротозойних препаратів, нами вирішено оцінити їх чутливість до комбінації антипротозойних препаратів (орнідазол + німоразол, орнідазол + ніфурател, орнідазол + метронідазол). Дані щодо чутливості *T. vaginalis* до комбінації препаратів із групи 5-нітроімідазолів наведені у табл. 2.

Як бачимо з даних табл. 2, ні один із вивчених штамів *T. vaginalis* не був стійким до комбінації орнідазол + ніфурател і тільки один штам виявився стійким до комбінацій орнідазол + метронідазол і орнідазол + німоразол, причому даний штам виявився більше резистентним до комбінації з метронідазолом.

Враховуючи широке розповсюдження трихомонадної інфекції серед жінок репродуктивного віку та ускладнення вагітності, що пов'язані з трихомонозом, ефективна етіотропна терапія має неабияке значення. Своєчасна діагностика й ефективне етіотропне лікування вагітних, що хворіють на трихомоноз, дозволяють запобігти розвитку ускладнень вагітності та пологів у даного контингенту жінок. У зв'язку з цим важливого значення набуває визначення чутливості *T. vaginalis* до антипротозойних препаратів. Таким чином, враховуючи результати даного дослідження, для лікування трихомонозу може бути рекомендований у вигляді монотерапії орнідазол або його комбінація з одним із таких препаратів — метронідазолом, німоразолом, ніфурателом.

На нашу думку, доцільним є подальше вивчення клінічної

Таблиця 1

Чутливість *T. vaginalis* до препаратів з групи 5-нітроімідазолів

Препарат	Чутливі штами, абс. кількість / %	Резистентні штами, абс. кількість / %		
		R-1	R-2	R-3
Метронідазол	5 (13,89)	4 (11,11)	13 (36,11)	14 (38,89)
Тинідазол	3 (8,33)	8 (22,22)**	11 (30,56)	14 (38,89)
Німоразол	24 (66,66)*	9 (25)**	2 (5,56)*	1 (2,78)*
Ніфурател	28 (77,77)*	5 (13,89)	1 (2,78)*	2 (5,56)*
Орнідазол	33 (91,66)*	1 (2,78)*	1 (2,78)*	1 (2,78)*

Примітка. * — $P < 0,01$; ** — $P < 0,05$ порівняно з чутливістю або резистентністю до метронідазолу.

Таблиця 2

Чутливість *T. vaginalis* до комбінації препаратів з групи 5-нітроімідазолів

Препарат	Чутливі штами, абс. кількість / %	Резистентні штами, абс. кількість / %		
		R-1	R-2	R-3
Орнідазол + метронідазол	35 (97,22)	—	1 (2,78)	—
Орнідазол + німоразол	35 (97,22)	1 (2,78)	—	—
Орнідазол + ніфурател	36 (100)	—	—	—



ефективності даних препаратів та порівняння їх переносимості. Проблема вивчення різних аспектів трихомонадної інфекції залишається і сьогодні перспективною і далекою від повного розв'язання, незважаючи на значні досягнення сучасної медичної науки у цьому напрямку.

Висновки

1. Сьогодні у популяції циркулюють штами *T. vaginalis*, стійкі до метронідазолу і тинідазолу.

2. Більше як 90 % штамів *T. vaginalis* є чутливими до орнідазолу, і майже 100 % штамів чутливі до комбінації орнідазолу з метронідазолом або німоразолом, або ніфурателом.

3. Орнідазол у вигляді монотерапії або комбінації з метронідазолом, або німоразолом, або ніфурателом може бути рекомендований для широкого використання у лікувальних закладах.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бабюк І. А., Савенко Ю. П. Комплексное лечение осложнённых форм мочепополового трихомоноза у женщин // Дерматовенерология. Косметология. Сексопатология. — 2003. — № 1-4 (6). — С. 177-180.

2. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (Клинические лекции) / Под ред. проф. В. Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс, 1999. — 432 с.

3. Клименко Б. В. Трихомоноз. — Л.: Медицина, 1987. — 160 с.

4. Медицинская микробиология / Гл. ред. В. И. Покровский, О. К. По-

здеев. — М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. — 1200 с.

5. Мочеполовой трихомоноз (клиника, диагностика, лечение и профилактика): Информ.-метод. пособие / В. Г. Радионов, Н. С. Нешков, Л. Н. Провизор и др. — Луганск: Виталина, 1999. — 20 с.

6. Перспективи використання антигомотоксичних препаратів в комплексному лікуванні захворювань уrogenітальної патології / Тези доповідей наук.-практ. симпозиуму. — К., 2002. — 36 с.

7. Практическая гинекология (Клинические лекции) / Под ред. акад. РАМН В. И. Кулакова и проф. В. Н. Прилепской. — М.: МЕДпресс-информ, 2001. — 720 с.

8. Сольський С. Я., Ворона Г. Ч. Деякі аспекти лікування трихомонозу в сучасних умовах // Збірник наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. — К.: Інтермед, 2003. — С. 281-283.

УДК 616.34-001:616.151-019

В. П. Польовий

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЛИВОСТЕЙ ЗМІН ТКАНИННОГО ФІБРИНОЛІЗУ У СТАРИХ ЩУРІВ З ПОРАНЕННЯМ ТОНКОЇ КИШКИ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці

Вступ

За даними Інституту геронтології АМН України, збільшення кількості осіб старших вікових груп, підвищення радіаційного фону, високий ступінь забруднення територій токсичними речовинами, зловживання алкоголем і нікотинном призводять до прискореного темпу старіння населення України [11]. Відомо, що з віком відбуваються суттєві зміни у системі регуляції агрегатного стану крові, які здатні суттєво погіршувати перебіг репаративної регенерації при патології будь-якого органа [6; 9]. Особливого значення вказані зміни набувають при абдомінальній травмі, коли внутрішня крово-

теча спричиняє потужний стресовий вплив на всі життєво важливі функціональні системи організму людей літнього і старечого віку [10]. Багато важить стан локального тканинного фібринолізу, дослідити зміни якого в умовах клініки важко, проте можливо вивчити експериментально.

Метою роботи є дослідження в експерименті особливостей динаміки змін локального фібринолізу у тканинах тонкої кишки після її стандартизованого поранення у щурів різного віку.

Матеріали та методи дослідження

У роботі використано 75 статевозрілих і 75 старих сам-

ців білих щурів з масою тіла 0,14–0,16 кг (статевозрілі тварини віком 4–6 міс) та 0,49–0,55 кг (старі тварини віком 20–22 міс).

Усі операційні втручання проводилися відповідно до основних вимог Ванкуверських конференцій (1979, 1994) про біомедичні експерименти щодо гуманного відношення до лабораторних тварин, в асептичних умовах, під уретановим наркозом (1000 мг на 1 кг маси тіла). Після серединної лапаротомії моделювали стандартизоване поранення тонкої кишки у статевозрілих і старих щурів за допомогою спеціального пристрою з нанесенням прицільної дозованої травми на площі 2,0 см² силою до 30 кг/см² піс-



ля попереднього наповнення її рідиною та відносною фіксацією для підвищення внутрішньопорожнинного тиску. Як ударники використовували монолітні конструкції різної форми та площі, а також з центральною і зміщеною віссю коректора ударної хвилі [8]. У всіх випадках після поранення тонкої кишки на розріз черевної порожнини накладали 5 швів, що запобігало тепловим втратам. Дослідження змін параметрів тканинного фібринолізу виконувалося серійно (по 15 тварин у серії) — через 30, 60, 120 і 180 хв після поранення тонкої кишки.

Після евтаназії тварин кров із черевної аорти і наважки тонкої кишки (кільцеві ділянки з прилеглих до поранення зон завтовшки по 2 мм) одразу заморожували в рідкому азоті. Перед дослідженням тканинного фібринолізу наважки розморожували, гомогенізували в 2,0 мл охолодженого боратного буфера (рН 9,0) і надалі використовували в біохімічному аналізі.

Сумарну (СФА), неферментативну (НФА) і ферментативну (ФФА) фібринолітичну активність тканин тонкої кишки визначали за допомогою азофібрину (Україна). Принцип методу: при інкубації азофібрину зі стандартною кількістю плазміногену в присутності активаторів та інгібіторів фібринолізу, що містяться у тканинах тонкої кишки, утворюється плазмін, активність якого оцінюється за ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі в присутності ϵ -амінокапронової кислоти (НФА) або без неї (СФА). Різниця між ними відповідає інтенсивності ферментативного фібринолізу.

Визначення фібринолітичної активності тканин тонкої кишки проводили за методикою [7]. Гомогенат (0,5 мл) розводили в 0,5 мл боратного буфера (рН 9,0). По 0,5 мл суміші вносили у два ряди про-

бірок із марками «СФА» і «НФА». Пробірки «СФА» містили 1 мг азофібрину, 1 мг плазміногену (Україна) і 1 мл боратного буфера (рН 9,0). У пробірки «НФА», крім того, додавали 5 мг ϵ -амінокапронової кислоти для пригнічення активності плазміну. У дублікати пробірок «РП» (розчин порівняння) замість гомогенату тканини тонкої кишки додавали 0,5 мл боратного буфера. Усі пробірки одночасно інкубували у водяному термостаті «ТПС-8» при температурі 37 °С впродовж 15 хв. За цей період відбувається розпад азофібрину і вивільнення азобарвника в інкубаційний розчин пропорційно фібринолітичній активності тканин тонкої кишки. Після інкубації всі пробірки одночасно охолоджували до 5 °С з метою припинення лізису азофібрину. У кожен пробірку додавали по 20 мкл 5 М розчину NaOH для створення лужного середовища. Потім вміст пробірок фільтрували через прошарок вати, що утримувався в шприцах. На спектрофотометрі «СФ-46» (Росія) при довжині хвилі 440 нм вимірювали оптичну щільність проб. Отримані екстинції перераховували в мілікілограми азофібрину на 1 г тканини тонкої кишки за 1 год інкубації за формулою:

$$\text{СФА (НФА)} = (E_{440} \times 4 \times 1000 \times k) : n \text{ (мг)} = \text{мкг азофібрину} / 1 \text{ г тканини тонкої кишки за 1 год,}$$

де n — маса наважки органа, k — коефіцієнт перерахунку.

Статистичну обробку отриманих даних проводили методом варіаційного аналізу на РС IBM 586 з визначенням критерію Стьюдента за допомогою програми "BioStat" [1].

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження динаміки змін фібринолітичної активності у тканині тонкої кишки статевозрілих і старих щурів з пораненням тонкої кишки наведено у таблиці. У статевозрілих щурів у відповідь на по-

ранення тонкої кишки її тканнна сумарна фібринолітична активність підвищувалася: на 60-ту хвилину — на 24,4 %, на 120-ту — на 40,1 %, на 180-ту — на 36,6 %. У старих тварин спостерігалось більш швидке і більш виражене зростання тканинного фібринолізу: СФА вже через 30 хв перевищувала контрольні показники на 28,4 %, через 60 хв — на 68,3 %, через 120 хв — у 2,3 рази, через 120 хв — у 2,7 рази. Варто зазначити, що визначальний рівень СФА у статевозрілих і старих щурів вірогідно не відрізнявся. Порівняльний аналіз показав, що після поранення тонкої кишки СФА її тканини у старих щурів виявилася більш високою впродовж усього періоду спостереження: через 30 хв — на 33,8 %, через 60 хв — на 55,8 %, через 120 хв — на 87,7 %, через 120 хв — у 2,3 рази.

Неферментативна фібринолітична активність після поранення тонкої кишки у статевозрілих щурів зростала вірогідно. У старих щурів збільшення СФА у тканинах прилеглих до ушкодженої ділянки тонкої кишки зон починалося на 60-ту хвилину досліду, коли інтенсивність неензиматичного лізису фібрину перевищувала контроль на 30,4 %. Через 120 хв НФА була більшою за контроль на 66,1 %, через 180 хв — на 46,3 %. Варто зазначити, що у старих тварин вихідний рівень неферментативного фібринолізу в тканині тонкої кишки був на 50,1 % вищим, ніж у статевозрілих. Крім того, НФА тканини тонкої кишки у старих щурів була більшою, ніж у статевозрілих тварин, протягом усього експерименту: через 60 хв — на 56,1 %, через 120 хв — на 64,2 %, через 120 хв — у 2,4 рази, через 120 хв — у 2,0 рази.

У відповідь на поранення тонкої кишки у статевозрілих щурів інтенсивність ферментативного фібринолізу зростала



Динаміка змін тканинного фібринолізу у щурів з пораненням тонкої кишки, мкг азофібрину / 1 г тканини за 1 год, $\bar{x} \pm Sx$, $n=15$

Періоди спостереження	Статевозрілі щури			Старі щури		
	СФА	НФА	ФФА	СФА	НФА	ФФА
Контроль (вихідні показники)	14,80±0,90	7,91±0,49	6,89±0,43	17,05±1,31	11,87±0,88	5,18±0,55
Через 30 хв після поранення	16,37±0,87 $P > 0,05$	8,82±0,77 $P > 0,05$	7,55±0,69 $P > 0,05$	21,90±1,31 $P_1 < 0,05$	13,77±1,03 $P_1 < 0,001$	8,14±0,73 $P_1 > 0,5$
Через 60 хв після поранення	18,41±1,10 $P < 0,05$	9,43±0,70 $P > 0,05$	8,98±0,62 $P < 0,02$	28,69±1,04 $P_1 < 0,001$	15,48±1,33 $P_1 < 0,001$	13,21±1,23 $P_1 < 0,05$
Через 120 хв після поранення	20,73±1,15 $P < 0,01$	8,26±0,75 $P > 0,05$	12,47±1,06 $P < 0,001$	38,92±1,27 $P_1 < 0,001$	19,72±1,30 $P_1 < 0,001$	19,20±0,91 $P_1 < 0,001$
Через 180 хв після поранення	20,22±0,71 $P < 0,001$	8,70±0,64 $P > 0,05$	11,52±0,80 $P < 0,001$	46,12±2,05 $P_1 < 0,001$	17,37±0,90 $P_1 < 0,001$	28,75±1,66 $P_1 < 0,001$

Примітка. P — ступінь вірогідності різниць показників відносно вихідного рівня; P_1 — ступінь вірогідності різниць показників у статевозрілих і старих щурів у відповідні періоди спостереження; N — кількість спостережень.

через 1 год і надалі залишалася більшою за контрольні показники: через 60 хв — на 30,3 %, через 120 хв — на 81,0 %, через 180 хв — на 67,2 %. Водночас у старих щурів у зазначені періоди спостереження ФФА перевищувала вихідний рівень відповідно у 2,6, 3,7 і 5,6 разу. У старих тварин визначальна інтенсивність ензиматичного лізису фібрину в тканині тонкої кишки була на 24,8 % меншою, ніж у статевозрілих щурів. Однак через 60, 120 і 180 хв після поранення тонкої кишки у старих щурів ФФА її тканин виявилася суттєво більшою, ніж у статевозрілих тварин — відповідно на 47,1, 54,0 і 150,0%.

У статевозрілих щурів протягом експерименту спостігалася зміна структури сумарної фібринолітичної активності тканини тонкої кишки, що характеризувалося поступовим збільшенням частки ферментативного фібринолізу, особливо на 120-ту і 180-ту хвилини експерименту. У старих тварин переважав неферментативний фібриноліз, однак наприкінці експерименту част-

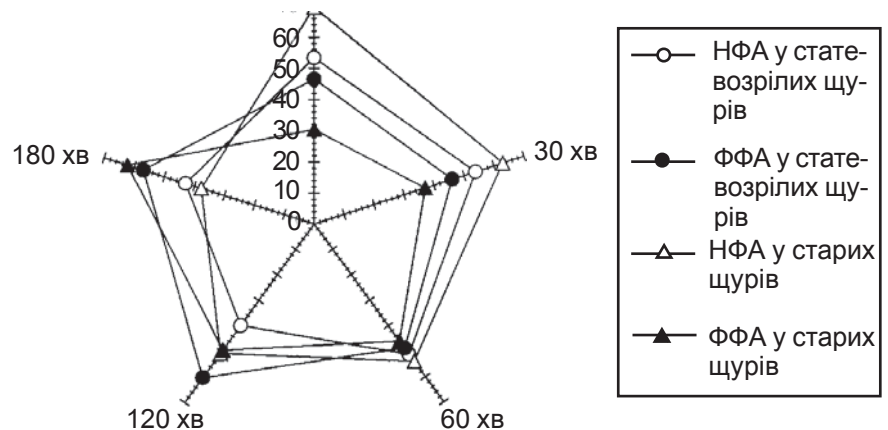


Рисунок. Порівняльна характеристика динаміки змін структури локального фібринолізу у статевозрілих і старих щурів з пораненням тонкої кишки (% від сумарної фібринолітичної активності)

ка ФФА у прилеглий до зони поранення тканині тонкої кишки була майже вдвічі більшою, ніж частка неензиматичного лізису фібрину (рисунок).

Відомо, що старіння закономірно призводить до специфічних кількісних і якісних змін у цілому організмі на всіх його рівнях — системному, органному, клітинному, молекулярному [2; 13]. У людини прогресивне підвищення після 50 років деяких прокоагулянтів, та особливо фібриногену і розчинних комплексів моно-

мерного фібрину з фібриногеном, може досягати таких концентрацій, коли створюється сприятлива ситуація для швидкого утворення нерозчинного стабілізованого фібрину. Надлишок субстрату спричиняє постійне підсилення активності фібринолітичної ланки системи гемостазу, тобто в нормі при старінні у відповідь на повільне згортання крові, головним чином, у відповідь на формування структурної гіперкоагуляції (збільшення в крові рівня субстратів — фіб-

риногену і розчинного фібрину) розвивається компенсаторна гіперфункція системи ферментативного фібринолізу. Тому при фізіологічному старінні тромбози спостерігаються рідко [6]. Водночас така готовність фібринолітичної системи до швидкої активації створює серйозну загрозу для життя пацієнтів похилого і старечого віку, які мають кровотечі будь-якого генезу [3; 5; 12], а особливо — абдомінальні [4]. Результати нашого дослідження свідчать про надмірну активацію тканинного фібринолізу у старих тварин з пораненням тонкої кишки, що не тільки сприяє подовженню кровотечі, але й створює перешкоди для репаративної регенерації, яка в зоні ушкодження реалізується через фіксацію фібробластів на фібриновому шарі.

Висновки

1. Поранення тонкої кишки у статевозрілих щурів призводить до помірного підвищення сумарної фібринолітичної активності її тканин внаслідок активації локального ферментативного фібринолізу без змін інтенсивності неензиматичного лізису фібрину.

2. У старих щурів у відповідь на поранення тонкої кишки відбувається швидко і надмірно збільшення локальної сумарної фібринолітичної активності, що реалізується за рахунок як підвищення ло-

кального ферментативного фібринолізу, так і різкого зростання неферментативної фібринолітичної активності прилеглих до рани тканин тонкої кишки.

3. У статевозрілих щурів зміни структури тканинного фібринолізу після поранення тонкої кишки характеризуються поступовим збільшенням частки ферментативного лізису фібрину. У старих щурів на початку експерименту у структурі сумарної фібринолітичної активності тканини ушкодженої тонкої кишки переважає неензиматичний лізис фібрину, що наприкінці тригодинного періоду спостереження змінюється значним підвищенням частки ферментативної фібринолітичної активності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гланц С. Медико-биологическая статистика. — М.: Практика, 1999. — 459 с.
2. Глыбочко П. В., Свистунов А. А. Состояние эндокринной системы и ее связь с тканями-мишенями в пожилом возрасте // Клиническая геронтология. — 2000. — № 5-6. — С. 40-42.
3. Гребенюк Ю. А., Ютове Ю. Г. Результаты лечения пострадавших пожилого и старческого возраста с множественными и сочетанными повреждениями длинных костей конечностей // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2001. — № 3. — С. 77-78.
4. Ефименко Н. А., Лысенко М. В., Асташов В. Л. Кровотечение из хронических гастродуоденальных язв: современные взгляды и перспективы лечения // Хирургия. — 2004. — № 3. — С. 56-60.

5. Загородный Н. В. Эндопротезирование тазобедренного сустава у пациентов пожилого возраста // Клиническая геронтология. — 2000. — № 3-4. — С. 30-34.

6. Коркушко О. В., Коваленко А. Н. Система свертывания крови при старении. — К.: Здоров'я, 1988. — 216 с.

7. Патент на винахід України № 30727 А. Спосіб визначення тканинної фібринолітичної активності / Б. М. Боднар, О. Л. Кухарчук, В. М. Магальс. — Бюл. № 8. — 1999; Бюл. № 7-II. — 2000.

8. Принципы моделирования травматических повреждений внутренних органов в экспериментальной хирургии / А. М. Пикенин, В. Г. Горонов, Г. О. Григорьян, А. И. Молчанов // Клиническая хирургия. — 1990. — № 4. — С. 25-26.

9. Программные документы ВОЗ по старению // Клиническая геронтология. — 2000. — № 9-10. — С. 90-92.

10. Рибера-Касадо Дж. М. Старение и сердечно-сосудистая система // Там же. — 2000. — № 11-12. — С. 28-36.

11. Ролик А. В., Воронцов П. М. Реконструктивно-восстановительные вмешательства при внутрисуставных переломах шейки бедренной кости у пациентов пожилого и старческого возраста // Ортопедия, травматология и протезирование. — 2001. — № 1. — С. 76-77.

12. Профилактика нарушений свертывающей системы крови у больных после ортопедических операций / Н. К. Терновой, А. В. Самохин, А. Н. Косяков и др. // Там же. — 2001. — № 2. — С. 67-69.

13. Чеснокова И. Г. Иммунологические и гемостазиологические нарушения при травматической болезни у пожилых больных // Клиническая геронтология. — 2000. — № 7-8. — С. 19-22.





УДК 616.153.96-092:612.592

І. Я. Господарський

ХОЛОДОВА КРОПИВ'ЯНКА: ЗВ'ЯЗОК ІЗ КРІОГЛОБУЛІНЕМІЄЮ І ВІРУСАМИ ГЕПАТИТІВ

Тернопільський державний медичний університет ім. І. Я. Горбачевського

Холодова кропив'янка належить до порівняно частих патологічних станів і є різновидом фізичних кропив'янок із IgE-незалежним (псевдоалергічним) механізмом імунопатогенезу [1]. Пусковим фактором, що провокує появу клінічних проявів, найчастіше є вплив холодної води (або ж льоду, снігу) чи холодного повітря (місцеве або загальне переохолодження). Клінічно проявляється швидко (протягом декількох хвилин) появою уртикарних елементів на ділянках шкіри, які були охолоджені. У тяжчих випадках, наприклад при купанні в холодній воді, з'являються набряки, генералізовані висипання, може знижуватися артеріальний тиск. Анафілактичні та анафілактоїдні реакції трапляються рідко.

Випадки спадкової (сімейної) холодової кропив'янки зустрічаються досить нечасто. Набута форма хвороби, як правило, маніфестує раптово, найчастіше в осіб молодого віку, здебільшого у жінок [2]. Враховуючи IgE-незалежний (псевдоалергічний) механізм імунопатогенезу, такі випадки потребують особливо пильної уваги з огляду на те, що вони можуть бути першими проявами достатньо серйозних інфекційних хвороб, пухлин, гемопатій тощо [3].

Основним імунопатогенетичним механізмом, який обумовлює формування клінічної картини холодової кропив'янки, є кріоглобулінемія. Кріоглобуліни — термолабільні білки, які стають нерозчинними при зниженні температури нижче 37 °С, але можуть ресуспендувати при повторному нагріванні. З ними останнім часом пов'язують розвиток численних клінічних варіантів ураження судин, шкіри, суглобів, нирок тощо. Кріоглобуліни на сьогодні вважаються також основною причиною формування позапечінкових проявів хронічного гепатиту С (ХГС). Реплікацію збудника цієї небезпечної хвороби виявляють у 52–71 % випадків кріоглобулінемічної кріопатії [4].

Серед інфекційних чинників, які зумовлюють розвиток так званої змішаної кріоглобулінемії, — не лише вірус гепатиту С, але й деякі представники родини герпесів, зокрема віруси Епштейна — Барра, цитомегалії [5]. Очевидно, з цими ж збудниками слід шукати патогенетичний зв'язок у випадках раптової маніфестації проявів холодової кропив'янки, особливо у разі лабораторного підтвердження наявності змішаної кріоглобулінемії (2-й і 3-й типи) як патогенетичної основи розвитку холодової кропив'янки. У разі виявлення мо-

ноклонової кріоглобулінемії, можливо, доцільніше проводити діагностичний пошук у напрямку виявлення злоякісних новоутворень чи лімфопроліферативних захворювань.

З метою підтвердження або спростування висловлених припущень щодо діагностики причин розвитку синдрому холодової кропив'янки було проведено дане дослідження.

Матеріали та методи дослідження

Усього було обстежено 28 хворих із діагнозом вперше встановленої холодової кропив'янки. Серед усіх пацієнтів більшість — 16 обстежуваних — були медичними працівниками і студентами старших курсів медичного університету, інші 12 — студентами і працівниками інших спеціальностей. Зважаючи на значний відсоток медичних працівників серед усіх обстежуваних, а також з огляду на те, що за рахунок можливості професійного інфікування HBV- і HCV-інфекції виявляються у них частіше, тому вони були виокремлені у 1-шу групу. Решта 12 хворих увійшли у 2-гу групу. Вік пацієнтів був від 18 до 44 років.

Для встановлення вмісту кріоглобулінів використовувалася методика [6], принцип якої полягає у вираховуванні



різниці оптичних щільностей розчину сироватки крові у веронал-мединаловому буфері (рН=8,6) при 4 та 37 °С. Типи криоглобулінів визначали за методикою гістерезисних кривих оптичної щільності. При обстеженні враховували феномен розчинності (ресольбілізації) криопреципітату при нагріванні його до 37 °С.

Серед шуканих збудників були віруси гепатитів В і С. Пошук поверхневого антигену (HBsAg) і специфічних імуноглобулінів (anti-HCV) проводили методом імуноферментного аналізу, а ДНК і РНК вірусів виявляли у полімеразній ланцюговій реакції. До початку обстежень у жодного з пацієнтів не було анамнестичних даних про наявність HBV- чи HCV-інфекцій, а також про хронічні захворювання гепатобіліарної системи.

Результати дослідження та їх обговорення

Найбільш типовою скаргю у пацієнтів обох груп була поява уртикарних висипань на переохолоджуваних ділянках шкіри, які супроводжувалися свербінням (табл. 1). Печіння,

локальний набряк тканин і тахікардія спостерігалися набагато рідше.

У всіх обстежуваних пацієнтів визначали наявність криоглобулінів та їх групову належність, а також феномен криопреципітації (табл. 2). Криоглобуліни виявлені в 11 хворих 1-ї групи (68,8 %) і у 4 — 2-ї (33,3 %).

У представників 2-ї групи рівень криоглобулінів був невірогідно вищим, здебільшого за рахунок 1 пацієнта з криоглобулінемією 1-го типу (концентрація криоглобулінів — 0,56 ум. од.). Згодом у нього виявили мієломну хворобу. Від перших проявів холодової кропив'янки до клініко-лабораторної маніфестації мієломної хвороби пройшло майже 2 роки. Серед хворих 1-ї групи не було випадків криоглобулінемії 1-го типу, а частота 3-го типу була у 6 разів вищою, ніж у 2-й групі.

Враховуючи високу схильність працівників медичної сфери і студентів-медиків до професійного інфікування вірусами гепатитів з парентеральним механізмом передачі (типів В і С), можна запідозрити зв'язок вищої частоти крио-

глобулінемії 3-го типу зі згаданими інфекціями. З метою підтвердження або спростування такої залежності в усіх обстежуваних пацієнтів визначили маркери HBV- чи HCV-інфекцій (імуноферментним методом), а також ДНК і РНК вірусів гепатитів В і С (за допомогою полімеразної ланцюгової реакції, табл. 3).

При аналізі частоти виявлення маркерів інфекцій звертає на себе увагу різниця між рівнем інфікованості вірусами гепатитів у пацієнтів-медиків і немедиків. Характерно, що як HBV-, так і HCV-інфекція виявлялися частіше ніж у 2–3 рази у пацієнтів 1-ї групи порівняно з 2-ю ($P < 0,05$). Останнє, очевидно, пов'язане зі значно вищою можливістю професійного інфікування медичних працівників і студентів старших курсів вищих навчальних медичних закладів.

Важливим є також факт вираженої різниці (у 1,5 разу) щодо частоти виявлення HCV-інфекції імуноферментним і ампліфікаційним методами за наявності криоглобулінемії. Не виключено, що така різниця може бути обумовлена зв'язуванням специфічних антитіл до вірусу гепатиту С у складі криопреципітатів. У такому разі антитіла, «маскуючись», можуть не виявлятися методом імуноферментного аналізу. Є також дані про певну ймовірність хибнонегативних результатів на HCV-РНК за рахунок незворотної фіксації віріонів у складі криопреципітатів [7], хоча, поза всякими сумнівами, інформативність цього методу значно вища, ніж імуноферментного. З метою максимально точного виявлення збудників доцільно використовувати раніше запропонований нами метод аналізу криопреципітату [8].

З метою встановлення імунопатогенетичного зв'язку досліджуваних інфекцій з криоглобулінемією було проведено не вивчення асоціативних

Таблиця 1

Частота скарг у хворих із холодовою кропив'янкою, %

Група	Уртикарні висипання	Свербіж	Печіння	Локальний набряк	Тахікардія
1-ша, n = 16	100	93,8	62,5	31,3	18,8
2-га, n = 12	100	100	58,3	25,0	16,7

Примітка. Вірогідних відмінностей між частотою скарг у представників обох груп не було ($P > 0,05$).

Таблиця 2

Криоглобулінемія та криопреципітація у хворих із холодовою кропив'янкою

Група	Рівень криоглобулінів, ум. од.	Частота криоглобулінемії, %			Частота криопреципітації, %
		1-й тип	2-й тип	3-й тип	
1-ша, n = 16	0,09+0,03	0	25,0	43,8	25,0
2-га, n = 12	0,12+0,05	8,3*	16,7	8,3*	25,0

Примітка. У табл. 2, 3: * — вірогідність різниці з показниками у 1-й групі ($P < 0,05$).



Н. В. Домбровська

ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАЛЬНО-ДІАГНОСТИЧНИХ ЗАХОДІВ У ДІТЕЙ ПЕРШОГО РОКУ ЖИТТЯ З НАСЛІДКАМИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ГІПОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ

Міська дитяча лікарня № 1 ім. акад. Б. Я. Резніка, Одеса

Нині все більшої актуальності набувають наслідки перенесеної перинатальної гіпоксії новонароджених, а саме ураження мозку, які становлять понад 60 % усієї патології нервової системи дитячого віку [1].

Незважаючи на те, що цією проблемою займаються провідні центри та інститути, розв'язання її залишається відкритим. Адже ступінь перенесеної гіпоксії нервової системи у кожної дитини індивідуальний і залежить від конституційних особливостей та патологічних впливів, що призводять до різних за тяжкістю проявів наслідків церебральних порушень, незважаючи на практично однакові несприятливі фактори перебігу вагітності, пологів [2].

Зміни кровотоку та метаболізму, які наявні при гіпоксичному ураженні нервової системи, є результатом порушень механізмів регуляції серцево-судинної, дихальної систем [3].

У науковій літературі останніх років широко обговорюються методи діагностики, лікування гіпоксично-ішемічних уражень, але нам не траплялися роботи, в яких розв'язувалися б питання комплексного бачення поліорганного ураження, адже гіпоксичному впливу підлягають усі системи в організмі дитини. На нашу думку, одним із найбільш невирішених питань даної проблеми є розробка сучасної методики прогнозування перебігу пери-

натального гіпоксичного ураження та його корекції, що веде до пошуку таких засобів лікування, яким властивий оптимальний регулювальний вплив на організм у цілому.

З цих позицій, на найбільшу увагу заслуговує застосування препарату метаболічної дії мілдронату, аналога карнітину, який поліпшує функціональний стан нервової, серцево-судинної та інших систем.

Метою даного дослідження було підвищення ефективності відновлювального лікування дітей з наслідками перинатального ураження ЦНС шляхом застосування препарату метаболічної дії мілдронату на основі диференційованої оцінки клінічних, інструментальних характеристик.

Матеріали та методи дослідження

Клініко-інструментальне обстеження представлено нейросонографією з доплерографією церебральних судин (НСГ), ехокардіографією (ЕхоКГ) "Siemens. Sonoline versa", електроенцефалокартуванням (ЕЕК) (комплекс "DX-NT-32"), електрокардіографією (ЕКГ) "Cardio-vit".

Обстежувані пацієнти розподілені на 3 групи: група I – 73 дитини, які отримували на фоні базової терапії, яка включала вітамінотерапію, магнітотерапію та точковий масаж, препарат метаболічної дії мілдронат; група II — 47 дітей, яким застосовувався на фоні базової терапії кавінтон; група

III — 20 доношених здорових (соматично та неврологічно) дітей, які стали групою порівняння для отримання показників нормального мозкового кровотоку та біоелектрогенезу головного мозку. З них 67 дівчаток і 73 хлопчики.

При первинному обстеженні, у віці 1–1,5 міс життя, усі пацієнти були розподілені на групи залежно від певного синдрому. Так, синдром підвищеної нервово-рефлекторної збудливості (ПНРЗ) діагностовано у 30,0 %, гіпертензійно-гідроцефальний синдром (ГГС) — у 27,5 % дітей, синдром рухових розладів — у 22,5 %, синдром вегето-вісцеральної дисфункції (ВВД) — у 20,0 %. Проведення діагностичних заходів було ідентичним в усіх групах.

Залежно від провідного клінічного синдрому до базової терапії додатково були призначені діуретики (мікстура з цитралю або діакарб за схемою) — при ГГС. Призначення препарату метаболічної дії мілдронату диференційоване залежно від ступеня тяжкості переважаючого синдрому. Так, у 73 пацієнтів I групи добова доза мілдронату становила 125–187 мг. Із ГГС легкого ступеня 10 (13,6 %) дітям, 15 (20,5 %) із синдромом ВВД мілдронат призначали дозою 62 мг двічі на добу протягом 10 днів. Із діагностованим ГГС середнього ступеня 6 (8,2 %) пацієнтам та 22 (30,1 %) — із синдромом ПНРЗ, 17 (23,2 %) — із синдромом рухових розладів при-



значали мілдронат по 62 мг тричі на добу протягом 10 днів, потім 62 мг двічі на добу 2 рази на тиждень протягом ще двох тижнів. При ГГС тяжкого ступеня у 3 (4,1 %) випадках мілдронат застосовано дозою 62 мг тричі на добу протягом 20 днів.

Дітям II групи (47) з виявленими, за даними інструментального обстеження, змінами церебрального кровообігу та біоелектрогенезу додатково призначали вазоактивний препарат кавінтон віковою дозою 12 мг двічі на добу протягом місяця.

Головним критерієм відбору дітей у I і II групи стала наявність клінічних проявів перинатального гіпоксичного ураження ЦНС.

Результати дослідження та їх обговорення

У клінічній характеристиці пацієнтів відзначалися посилення спонтанної рухової активності, неспокійний поверхневий сон, частий плач, поживлення безумовних і сухожильних рефлексів, підвищення або зниження тону м'язів, протрузія очних яблук, симптом Грефе, мармуровість шкіри, мінущий ціаноз, розлади терморегуляції та роботи шлунково-кишкового тракту.

Результати лікування були проаналізовані через 1, 3 міс та 1 рік. Через 1 міс терапії відмічалось клінічне покращання і виразна позитивна динаміка у дітей I групи з ГГС легкого ступеня, синдромами ВВД, ПНРЗ, рухових розладів. З перших днів лікування проявлялися м'який седативний ефект, зменшення збудливості, відсотка зригувань, нормалізація сну та м'язового тону. Однак у 8 (10,9 %) випадках з виявленими до лікування ГГС середнього ступеня та з ГГС тяжкого ступеня, на фоні клінічного покращання, залишалися зміни на НСГ, але меншої виразності у вигляді незначної вентрикуломегалії,

розширення міжпівкульної щілини. При обстеженні в 1 рік життя в 2 (33,3 %) випадках з виявленими при первинному обстеженні ГГС середнього ступеня, залишалися прояви зовнішньої гідроцефалії, а в 1 (33,3 %) випадку з ГГС тяжкого ступеня — вентрикуломегалія легкого ступеня в стадії компенсації. У табл. 1 наведено ефективність застосування мілдронату у дітей з ГГС по групі в цілому. Розміри шлункової системи до терапії мали вірогідні відмінності щодо результатів після лікування ($P < 0,05$) та істотно статистично різнилися від даних здорових осіб та обстежень через 3 міс та 1 рік ($P < 0,01$).

За даними церебральної доплерографії, в усіх обстежених дітей обох груп з клінічними проявами внутрішньочерепної гіпертензії при первинному обстеженні виявлено порушення венозного відтоку у вигляді посилення швидкості кровотоку по вені Галена. Підвищення індексів резистентності передньої та задньої мозкових артерій (ПМА, ЗМА) виявлено у 23 (31,5 %) дітей I групи і в 16 (34,0 %) — II групи. Результати церебральної доплерографії в обстежених пацієнтів вказують на вищий відсоток реєстрації більш низьких показників індексів резистентності ПМА, ЗМА у дітей, що пов'язано з тривалою гіпоксією та зростанням дистрофічних процесів у тканині. Гіпотонію церебральних судин виявлено у 40 (54,7 %) випадках I групи та 23 (48,9 %) — II групи.

Після лікування параметри мозкового кровообігу у пацієнтів, у терапії яких застосовувався мілдронат, були в межах вікової норми, тимчасом як у вихідному стані у 27 (36,9 %) випадках діагностовано зниження індексів резистентності ПМА, ЗМА, а у 15 (20,5 %) випадках їх підвищення; у 13 (17,8 %) випадках визначено прояви церебральної гіперпер-

фузії, а в 8 (10,9 %) — церебральної гіпоперфузії.

У дітей II групи, якщо до базової терапії додавався кавінтон, після курсу лікування в клінічній картині позитивну динаміку визначено у 15 (31,9 %) випадках, яка статистично не різнилася від попередніх даних ($P > 0,1$). У 32 (68,0 %) випадках залишалися порушення сну, збудженість, симптом Грефе, порушення іннервації VI, VII пар черепних нервів, функції шлунково-кишкового тракту. При подальших обстеженнях через 3 міс та 1 рік у 18 (38,2 %) випадках залишалися ці прояви.

За даними НСГ, після лікування у 3 (60,0 %) з 5 випадків з виявленими при первинному обстеженні ГГС середнього ступеня розміри шлункової системи були без змін, а в 2 (40,0 %) випадках зменшені, але відповідали показникам нижньої межі середнього ступеня. В усіх дітей із ГГС тяжкого ступеня вентрикуломегалія була середнього ступеня. При обстеженні через 3 міс та 1 рік у всіх дітей, з виявленими у вихідному стані ГГС середнього та тяжкого ступенів, залишалися прояви компенсованої вентрикуломегалії. Аналізуючи показники НСГ у дітей із ГГС по групі в цілому після лікування та за даними подальших обстежень, вірогідних відмінностей не виявлено стосовно результатів до терапії ($P > 0,1$). За даними табл. 2, статистично різнилися розміри міжпівкульної щілини через 3 міс та 1 рік після лікування порівняно з даними до терапії ($P < 0,05$).

Слід відзначити, що у дітей II групи з діагностованою у вихідному стані гіпотонією церебральних судин індекси резистентності ПМА, ЗМА після лікування були без змін у 14 (29,7 %) випадках, а при виявленій церебральній гіперперфузії у 8 (17,0 %) випадках визначено негативну спрямованість, яка проявлялась у по-



Динаміка показників нейросонографії у дітей I групи з ГГС, $M \pm m$, $n=19$ (26,0 %)

Показник	Здорові, $n=20$	До терапії	Після терапії	Через 3 міс	Через 1 рік
Передні роги бічних шлуночків, мм	$2,8 \pm 0,2$	$7,9 \pm 0,9$ $P_1 < 0,01$	$5,8 \pm 0,6$ $P_2 < 0,05$	$2,9 \pm 0,1$ $P_3 < 0,01$	$2,8 \pm 0,1$ $P_4 < 0,01$
Задні роги бічних шлуночків, мм	$2,6 \pm 0,3$	$7,7 \pm 0,6$ $P_1 < 0,01$	$3,8 \pm 0,2$ $P_2 < 0,05$	$3,0 \pm 0,2$ $P_3 < 0,01$	$3,0 \pm 0,1$ $P_4 < 0,01$
Глибина в ділянці тіла, мм	$3,4 \pm 0,2$	$8,1 \pm 0,5$ $P_1 < 0,01$	$3,4 \pm 0,4$ $P_2 < 0,01$	$2,9 \pm 0,3$ $P_3 < 0,01$	$2,9 \pm 0,1$ $P_4 < 0,01$
III шлуночок, мм	$3,5 \pm 0,4$	$6,1 \pm 0,5$ $P_1 < 0,05$	$3,2 \pm 0,3$ $P_2 < 0,05$	$2,8 \pm 0,3$ $P_3 < 0,05$	$2,8 \pm 0,1$ $P_4 < 0,05$
Міжпівкульна щілина, мм	$1,8 \pm 0,2$	$5,8 \pm 0,6$ $P_1 < 0,01$	$2,9 \pm 0,3$ $P_2 < 0,05$	$2,1 \pm 0,2$ $P_3 < 0,01$	$2,1 \pm 0,2$ $P_4 < 0,01$

Примітка. У табл. 1, 2: P_1 — вірогідність відмінностей при порівнянні показників у здорових осіб і до терапії; P_2 — вірогідність відмінностей при порівнянні показників до терапії і після; P_3 — вірогідність відмінностей при порівнянні показників до терапії і через 3 міс; P_4 — вірогідність відмінностей при порівнянні показників до терапії і через 1 рік.

Таблиця 2

Динаміка показників нейросонографії у дітей II групи з ГГС, $M \pm m$, $n=14$ (29,8 %)

Показник	Здорові, $n=20$	До терапії	Після терапії	Через 3 міс	Через 1 рік
Передні роги бічних шлуночків, мм	$2,8 \pm 0,2$	$8,4 \pm 0,8$ $P_1 < 0,01$	$6,6 \pm 0,4$ $P_2 > 0,1$	$6,4 \pm 0,4$ $P_3 > 0,1$	$6,4 \pm 0,2$ $P_4 > 0,1$
Задні роги бічних шлуночків, мм	$2,6 \pm 0,3$	$8,2 \pm 0,6$ $P_1 < 0,01$	$6,4 \pm 0,5$ $P_2 > 0,1$	$6,3 \pm 0,2$ $P_3 > 0,1$	$6,2 \pm 0,4$ $P_4 > 0,1$
Глибина в ділянці тіла, мм	$3,4 \pm 0,2$	$8,4 \pm 0,5$ $P_1 < 0,01$	$6,6 \pm 0,2$ $P_2 > 0,1$	$6,4 \pm 0,4$ $P_3 > 0,1$	$6,3 \pm 0,6$ $P_4 > 0,1$
III шлуночок, мм	$3,5 \pm 0,4$	$7,9 \pm 0,5$ $P_1 < 0,05$	$6,1 \pm 0,6$ $P_2 > 0,1$	$6,1 \pm 0,2$ $P_3 > 0,1$	$6,1 \pm 0,2$ $P_4 > 0,1$
Міжпівкульна щілина, мм	$1,8 \pm 0,2$	$5,8 \pm 0,4$ $P_1 < 0,01$	$5,4 \pm 0,3$ $P_2 > 0,1$	$3,1 \pm 0,1$ $P_3 < 0,05$	$3,0 \pm 0,2$ $P_4 < 0,05$

силенні венозного застою (швидкість кровотоку по вені Галена становила $(0,13 \pm 0,01)$ м/с) та збереженні низьких показників індексів резистентності ПМА, ЗМА $(0,55 \pm 0,01)$. Через 3 міс після первинного обстеження в усіх пацієнтів із діагностованою у вихідному стані церебральною гіперперфузією індекси резистентності ПМА, ЗМА залишалися низькими, але не в стані парезу, а швидкість кровотоку була підвищеною, але з тенденцією до нормалізації. При динамічному обстеженні в 1 рік у 2 (28,5 %) випадках при ГГС і 2 (14,2 %) із синдромом ПНРЗ діагностовано спазм церебральних судин, що свідчить про виснаження енергетичних процесів нервової системи та компенсаторних можливостей зростаючого організму.

Нормалізацію церебрального кровообігу визначено після лікування в 9 (19,1 %) випадках з ангіоспазмом церебральних судин та у 7 (14,8 %) із церебральною гіперперфузією, що свідчить про позитивний вплив кавінтону при даних порушеннях.

При проведенні ЕЕГ, у всіх дітей I групи після лікування визначено нормалізацію амплітудних значень основного фонового патерну, тимчасом як на початковій ЕЕГ вони характеризувалися низькими показниками (10–20 мкВ) — 22 (30,1 %) випадки, що свідчило про залучення до патологічного процесу ретикулярної формації. Такі прояви на вихідних ЕЕГ реєструвалися у 22 (30,1 %) випадках із помірними та значними загально мозковими змінами біоелектричної актив-

ності мозку. При обстеженні дітей II групи після лікування ці зміни залишалися у 9 (19,1 %) випадках.

Слід відмітити, що біоелектрична активність мозку після лікування була в межах норми у 60 (82,1 %) випадках I групи, порівняно з 21 (28,7 %) у вихідному стані. Залежно від ступеня відхилення від норми, після курсу лікування у дітей, яким на фоні базової терапії застосовувався мілдронат, незначні загально мозкові зміни біоелектрогенезу діагностовано у 11 (15,2 %) випадках. При подальших обстеженнях в 1 рік життя нормальний біоелектрогенез виявлено у 64 (87,7 %) випадках. Незначні загально мозкові зміни визначено у 8 (10,9 %) випадках, і вони характеризувалися наявністю незначної міжпівкульної аси-



метрії, зниженням амплітудних значень повільно-хвильової активності ураженої тім'ячкової ділянки та збільшенням амплітуди в інтактній тім'ячковій зоні. Помірні загально мозкові зміни залишалися в 1 (1,3 %) випадку з діагностованим раніше синдромом ПНРЗ і проявлялися у вигляді наявності гіперсинхронної кривої з екзальтованими «сонними» коливаннями у фазу швидкого сну (до 150–160 мкВ).

Під час обстеження дітей, яким на фоні базової терапії застосовувався кавінтон, після курсу лікування визначено незначну позитивну динаміку. Так, нормальний біоелектрогенез діагностовано у 30 (46,7 %) випадках, незначні зміни у 18 (39,9 %), помірні у 8 (17,1 %) та значні у 3 (6,3 %). При подальших обстеженнях через 1 рік динаміка нормальних показників практично не змінювалась і виявлена у 22 (47,4 %) випадках. Збільшилася частка незначних змін біоелектрогенезу за рахунок відсутності значних змін і зменшення помірних. Так, незначні зміни реєструвалися у 21 (44,1 %) випадку (в усіх пацієнтів із виявленим при первинному обстеженні ГГС тяжкого ступеня, у 3 (60,0 %) із ГГС середнього ступеня, у 7 (58,0 %) із синдромом ПНРЗ, у 4 (44,0 %) із синдромом ВВД та у 2 (20,0 %) із синдромом рухових розладів).

Помірні зміни діагностовано у 4 (8,5 %) випадках з діагностованим раніше синдромом ПНРЗ у вигляді гіперсинхронних модуляцій сонних веретен амплітудою до 140–150 мкВ з поодинокими розрядами гострих хвиль у скроневій зоні. Ці зміни ЕЕГ-картини характерні для ураження надсегментарних структур вегетативної системи.

Порівняльний аналіз впливу застосовуваних лікувальних-реабілітаційних комплексів на динаміку ЕЕГ-картини свідчить про більш істотний ефект препарату метаболічної дії міл-

дронату, передусім у напрямку усунення синдромів, виявлених при первинних обстеженнях, нормалізації амплітудних значень ритмів, які реєструються, що стає головним критерієм для сприятливого прогнозу захворювання та нормалізації біоелектрогенезу у більшості випадків (87,7 %), що пов'язано з подальшим нормальним психічним, емоційним та руховим розвитком дитини.

В усіх пацієнтів I групи після курсу лікування біоелектрична активність міокарда була в межах вікової норми, коли у вихідному стані діагностувалися порушення ритму у 21 (28,7 %) випадку. Ці прояви визначено у вигляді тахікардії у 13 (17,8 %) та брадикардії у 8 (11,0 %) випадках.

Позитивну динаміку при проведенні ЕКГ визначено й у дітей II групи, коли в 7 (14,9 %) випадках із діагностованою при первинному обстеженні брадикардією ці явища не виявлялися. Проте у 8 (17,0 %) випадках, коли у вихідному стані було виявлено порушення серцевого ритму у вигляді тахікардії, ці прояви залишалися після лікування, що було пов'язано із порушенням мозкового кровотоку. Саме ці зміни виявлялись у дітей із церебральною гіперперфузією. Через 3 міс після первинного обстеження порушення серцевого ритму у вигляді тахікардії залишалися в 4 (8,5 %) випадках із виявленими синдромом ВВД, ПНРЗ. Та вже при подальших обстеженнях в 1 рік життя біоелектрична активність міокарда була в межах вікової норми.

За даними ЕхоКГ, у пацієнтів I групи із діагностованих при первинному обстеженні патологічних проявів у вигляді відкритого овального вікна, гіперкінезу стінок лівого шлуночка та зворотного потоку крові на клапані легеневої артерії у 20 (28,0 %) випадках із 28 (38,0 %) залишалось від-

критим овальне вікно. І вже при обстеженні в 1 рік ці зміни зберігалися у 6 (9,0 %) випадках із діагностованим раніше ГГС тяжкого ступеня та синдромом ПНРЗ. У дітей II групи у 8 (18,0 %) із 10 (22,0 %) залишалось відкритим овальне вікно. І вже при обстеженні в 1 рік ці зміни зберігалися у 5 (10,0 %) випадках із діагностованими раніше ГГС тяжкого ступеня та синдромом ПНРЗ.

Висновки

1. Діагностично-лікувальні підходи повинні розв'язувати питання про необхідність комплексного бачення поліорганного гіпоксичного ураження у визначенні прогнозу та своєчасної терапевтичної корекції.

2. Доведено значення раннього проведення ЕЕГ у дітей з перинатальним гіпоксичним ураженням ЦНС з метою визначення ступеня тяжкості ураження нервової системи, прогнозування перебігу захворювання й ефективності застосування відновлювальної терапії.

3. Зміни біоелектричної активності міокарда (гіперкінез міокарда лівого шлуночка, тахікардія, зворотний потік на клапані легеневої артерії, персистенція фетальних комунікацій) пов'язані з тяжкістю стану і є чутливими маркерами дизадаптаційних механізмів та ступеня постгіпоксичного ураження.

4. Залучення до комплексу відновлювального лікування препарату метаболічної дії мілдронату супроводжується, порівняно з кавінтоном, більш високою ефективністю, що характеризується істотним зменшенням клінічних проявів захворювання, нормалізацією мозкового кровообігу, при виявлених церебральних гіперперфузії та гіпоперфузії, біоелектричної активності мозку та стану серцево-судинної системи.



1. *Особливості морфофункціонального стану та гемодинаміки головного мозку у новонароджених з гострою та хронічною внутрішньоутробною гіпоксією* / О. В. Головченко, І. С. Лук'янова, О. М. Дзюба, Г. Ф.

Медведенко // *Перинатологія і педіатрія*. — 2003. — № 1. — С. 8-10.

2. *Современные подходы к диагностике и лечению гипоксически-ишемических поражений ЦНС у доношенных детей первого года жизни* / Л. И. Ильенко, Е. А. Зубарева, И. Н. Холодова, А. В. Давыдова // *Педиа-*

трия. — 2003. — № 2. — С. 87-92.

3. *Барашнев Ю. И. Принципы реабилитационной терапии перинатальных повреждений нервной системы у новорожденных и детей первого года жизни* // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. — 1999. — № 1. — С. 7-13.

УДК 616.98:578.828 ВІЛ:618.146-08

В. М. Запорожан, Т. В. Попова

КОМПЛЕКСНЕ ЛІКУВАННЯ ФОНОВИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ШИЙКИ МАТКИ У ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ ЖІНОК

Одеський державний медичний університет

Вступ

Протягом останнього часу Україна за темпами росту кількості ВІЛ-інфікованих посідає одне з провідних місць у Східній Європі. Характерною рисою цієї пандемії є збільшення хворих, інфікованих статевим шляхом, що спричинило зростання частки ВІЛ-інфікованих серед жінок фертильного віку [1]. Активізація статевого шляху передачі інфекції, що спостерігається в останні два роки, свідчить про перехід епідемічного процесу із середовища споживачів ін'єкційних наркотиків у благополучні верстви населення і прогнозує погіршення епідситуації в найближчі роки [1; 2].

У 45 % ВІЛ-інфікованих жінок під час гінекологічного огляду виявляються: запальні захворювання органів малого таза, патологія шийки матки, вульвовагінальний кандидоз, аногенітальні кондиломи (спричинені папіломавірусом людини). Перебіг цих захворювань має персистуючий та рецидивний характер [4; 5]. Захворювання шийки матки посідає провідне місце серед виявленої патології.

Останнім часом у науковій літературі дискутуються пи-

тання про роль фонових захворювань у розвитку раку шийки матки. Вплив вірусу папіломи людини (human papillomavirus, HPV) на канцерогенез не викликає сумнівів. Сьогодні близько 50 % сексуально активних людей інфіковані одним та більше ВПЛ [3; 6; 7]. Розповсюдженість ВПЛ дуже висока, тому підвищується ймовірність інфікування різними, особливо онкогенними, вірусами папіломи людини в асоціації з патогенними і умовно-патогенними мікроорганізмами [1; 2; 6]. У ВІЛ-інфікованих жінок частота, а також прогресування фонових захворювань шийки матки збільшуються при зниженні рівня CD4⁺ лімфоцитів і підвищенні рівня вірусного навантаження [5; 6].

Лікування фонових захворювань шийки матки у ВІЛ-інфікованих жінок є актуальним питанням у гінекології, оскільки вони становлять близько 75 % від усіх патологічних змін шийки матки [3; 5; 6].

Мета нашого дослідження — розробка комплексного методу лікування фонових запальних захворювань шийки матки у жінок з ВІЛ-інфекцією на стадії безсимптомного носійства.

Матеріали та методи дослідження

Проведено спостереження у 138 ВІЛ-інфікованих жінок із фоновими захворюваннями шийки матки. Середній вік пацієнток (23,0±2,3) року. Усі жінки мали стадію безсимптомного носійства ВІЛ. Було проведено клініко-лабораторне дослідження, яке включало бактеріоскопічне та цитологічне дослідження піхвового і цервікального секрету, кольпоскопію, ультразвукове обстеження органів малого таза, імунологічне обстеження (кількість CD4⁺/CD8⁺ лімфоцитів).

Оскільки при доброякісних процесах шийки матки у переважній більшості жінок наявне інфікування патогенними та умовно-патогенними асоціаціями мікроорганізмів, а також діагностовано захворювання, що передаються статевим шляхом (ЗПСШ), у комплексному лікуванні запальних захворювань шийки матки застосовували антисептик місцевої дії — 0,05%-й розчин хлоргексидину біглюконату. Значений антисептик має високу активність щодо основних збудників інфекційних захворювань, а також знижує концентрацію ВІЛ у піхвовому



секреті. До речі, 0,05%-й хлоргексидин біглюконат був єдиним місцевим препаратом, застосованим у проведенні комплексної протизапальної терапії в основній групі (108 ВІЛ-інфікованих жінок). До контрольної групи увійшли 30 ВІЛ-інфікованих жінок із запальними захворюваннями шийки матки, яким проводили традиційне антибактеріальне лікування. Антибактеріальну терапію призначали залежно від визначеного збудника та його чутливості до певних антибактеріальних препаратів (у середніх терапевтичних дозах). За показаннями проводилась антимікотична та противірусна терапія. Після проведеного лікування виконували корекцію мікрофлори піхви за допомогою препаратів з живих біфідо- та лактобактерій (вагілак). Лікування починали після встановлення діагнозу. Ватним тампоном, змоченим у 0,05%-му розчині хлоргексидину біглюконату, проводили аплікації протягом 5–7 хв, протягом 14 днів.

Результати дослідження та їх обговорення

При огляді шийки матки у дзеркалах і кольпоскопії у 59 (54,6 %) хворих виявлено псевдоерозію шийки матки, доброякісну зону трансформації (закінчена та незакінчена) — у 26 (24 %), справжню ерозію — у 12 (11,1 %), цервіцити (екзоцервіцит, ендцервіцит) — у 97 (89,8 %) обстежених, вагініти — у 86 (79,6 %) жінок. За допомогою бактеріоскопічного дослідження вмісту піхви і цервікального каналу ВІЛ-інфікованих жінок виявлено полімікробну флору. Асоціації мікроорганізмів визначалися у 77 (71,3 %) випадках. Найчастіше виявляли таку мікрофлору: гарднерели у 26 (24 %), кандиди — у 72 (66,6 %), хламідії — у 59 (54,6 %), уреоплазми — у 31 (28,7 %), трихомонади — у 23 (21,2 %) хворих (таблиця).

Контрольні дослідження з кольпоскопією проводили на

15-й день. Залежно від кольпоскопічної картини призначали препарати, які стимулюють регенерацію тканини (метилурацил у свічках) за загальноприйнятими схемами. Ефективність лікування визначали через 2 міс за допомогою повторної кольпоскопії, бактеріоскопічного дослідження.

При контрольному дослідженні (на 15-й день) клінічно здоровими визнано 45 (46,3 %) пацієнок із запальними захворюваннями шийки матки основної групи і лише 8 (26,6 %) — у контрольній. У 59 хворих при обстеженні виявлялися невеликі ділянки, які потребували застосування препаратів, що стимулюють регенерацію епітелію. При обстеженні через 2 міс контрольний огляд показав ефективність запропонованого комплексного лікування у 96 (88,9 %) ВІЛ-інфікованих жінок і тільки у 12 (11,1 %) хворих терапія виявилася неефективною.

Висновки

Запропонована комплексна терапія з застосуванням антисептика місцевої дії — 0,05%-го розчину хлоргексидину біглюконату, підвищує ефективність лікування фонових запальних захворювань шийки матки в 1,7 разу (порівняно з контролем), а також є простим і доступним засобом, який не виступає в ролі потенційного фактора селекції мікроорганізмів. Для комплексного лікування запальних захворювань шийки матки рекомендовано використання 0,05%-го розчину хлоргексидину біглюконату для місцевого застосування при лікуванні доброякісних захворювань шийки матки у ВІЛ-інфікованих жінок, якщо захворювання спричинено інфекційним фактором.

ЛІТЕРАТУРА

1. Запорожан В. Н., Арєєв Н. Л. ВІС-інфекція и СПІД. — К.: Здоров'я, 2003. — С. 32-57.
2. Джин Андерсон. Руководство по медицинской помощи ВИЧ-ин-

Таблиця
Склад мікрофлори піхви
у обстежених
ВІЛ-інфікованих жінок

Урогенітальні інфекції	Кількість випадків
Гарднерели	26 (24 %)
Кандиди	72 (66,6 %)
Хламідії	59 (54,6 %)
Уреоплазми	31 (28,7 %)
Трихомонади	23 (21,2 %)

фицированным женщинам / Управление ресурсов и служб здравоохранения (УРСЗ) Министерства здравоохранения и социальных служб США. — Maryland, USA, 2001. — С. 142-168.

3. Бохман Я. В., Лютра И. К. Рак шейки матки. — Кишинев, 1991. — 239 с.

4. *Innovative Approaches to Cervical Cancer Prevention* / P. O. Blumental, P. Ringers, N. McIntosh, L. Gaffikin // *Medscape Women's Health*. — 2001. — Vol. 6, N 6. — P. 48-53.

5. Gibbs D. M., Sweet S. Infectious of the Female Genital Tract. — 4th ed. — 2001.

6. Lower genital tract infections among HIV-infected and high-risk uninfected women: findings of the Women's Interagency HIV Study (WIHS) / R. M. Greenblat, P. Bacchetti, S. Barkan et al. // *Sex Trans Dis.* — 1999. — Vol. 26, N 3. — P. 143-151.

7. Prevalence and incidence of gynecologic disorders among women infected with human immunodeficiency virus / H. L. Minkoff, D. Eisenberger Matityahu, J. Feldman et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1999. — Vol. 180, N 4. — P. 824-836.



Л. А. Ковалевська, О. Ф. Костішин

СУЧАСНИЙ СТАН ПРОБЛЕМИ ПОЄДНАННЯ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ І ТУБЕРКУЛЬОЗУ

Одеський державний медичний університет,
411-й Центральний військовий клінічний госпіталь
Південного оперативного командування, Одеса

Розповсюдження ВІЛ-інфекції внесло радикальні зміни в епідеміологію туберкульозу в світі. На думку K. Styblo і D. Enarson [3]: «ВІЛ-інфекція є найсерйознішим за останні сторіччя з чинників ризику розвитку туберкульозу у осіб, інфікованих мікобактеріями туберкульозу (МБТ)». За даними ВООЗ (1993 р.), у всьому світі носіями ВІЛ-інфекції до 1992 р. стало не менше 13 млн дорослих і 1 млн дітей. Близько 85 % з них проживали в країнах, що розвиваються, а їх вік у переважній більшості випадків був від 15 до 49 років [10]. Підраховано, що від початку епідемії ВІЛ-інфекції і до середини 1993 р. більше 5 млн чоловік було інфіковано як МБТ, так і ВІЛ. За прогнозами Вермеєо і співавт. [14], якщо ВІЛ-інфекція уразить 13 % дорослого населення в країнах, що розвиваються, то кількість випадків туберкульозу в них подвоїться [10]. Проявом такої залежності став частий розвиток туберкульозу у ВІЛ-інфікованих. Встановлено, що в усіх країнах світу туберкульоз виявляється найчастішою інфекцією, реєстрованою у хворих на СНІД. В країнах Латинської Америки туберкульоз виявляють приблизно у 20–30 % хворих на СНІД, а в країнах Африки він вражає більше третини таких хворих [10]. Туберкульоз розвивається приблизно у 21 % наркоманів у США [1]. В країнах Африки ВІЛ-інфіковані становлять від 15 до 70 % усіх вперше виявлених хворих на туберкульоз [6; 7]. Активні форми туберкульозу зареєстровані приблизно у 20–24 %

хворих на СНІД у деяких країнах Африки, понад 25 % — у країнах Латинської Америки (Мексика, Аргентина) [11].

Серед населення в світі, в цілому, домінує інфекція збудником ВІЛ 1-го типу (ВІЛ-1), але серед хворих на туберкульоз нерідко виявляють ВІЛ 2-го типу або обидва типи вірусу одночасно. В Нью-Йорку 40 % хворих на туберкульоз інфіковані також і ВІЛ [3; 8]. Подібна тенденція була найбільш виражена серед представників негроїдної раси, особливо у жінок [11], латиноамериканців і білих чоловіків, які хворіють на туберкульоз. Прогресуюче зростання кількості хворих із поєднаною інфекцією має місце в більшості країн Європи, зокрема, і в ближньому зарубіжжі [14]. Проблема поєднання туберкульозу і ВІЛ-інфекції тісно переплітається з проблемою лікарської стійкості МБТ до протитуберкульозних препаратів. За даними останніх досліджень в Італії, первинна лікарська стійкість до одного з протитуберкульозних препаратів спостерігається приблизно у 14,8 %, а полірезистентність (або МОК) — приблизно у 36 % вперше захворілих і приблизно у 33,3 % хворих із рецидивами туберкульозу (переважає стійкість до ізоніазиду, рифампіцину й етамбутолу [2]). Розвиток лікарської стійкості у ВІЛ-інфікованих нерідко пов'язують із порушеннями протитуберкульозного імунітету [12]. В значному відсотку випадків полірезистентність є результатом внутрішньолікарняної інфекції, коли хворі, госпіталізовані з при-

воду симптомів імунодефіциту, заражаються вже стійкими формами збудника від інших хворих на СНІД, які раніше лікувалися з приводу туберкульозу [1]. Даний шлях розповсюдження інфекції простежується в багатьох госпіталях і підтверджений методами молекулярної епідеміології [2].

Клінічні, морфологічні прояви туберкульозу у хворих на СНІД

СНІД у своєму розвитку проходить 2 стадії: 1) ВІЛ-інфікування; 2) власне СНІД — залежно від стану імунологічного захисту організму і ступеня порушення клітинного імунітету. ВІЛ-інфікованість — це безсимптомне вірусноносійство (більше половини випадків), коли при обстеженні виявляють ВІЛ (+) реакцію, але люди в цей час у 92 % випадків вважають себе здоровими, ведуть активний спосіб життя, не скаржаться на здоров'я. При їх обстеженні часто (близько 74 %) виявляється збільшення лімфатичних вузлів. ВІЛ-інфекція не тільки провокує розвиток туберкульозу, але і спричинює різко виражений негативний вплив на його симптоматику і перебіг. Клініко-рентгенологічні прояви туберкульозу у ВІЛ-інфікованих і у хворих на СНІД значною мірою залежать від ступеня пригнічення імунітету. При цьому кількість CD4-клітин розглядається як маркер імунокомпетентності макроорганізму [2]. В нормі кількість таких клітин варіює від (500 до 2000)·10⁶/л. Туберкульоз легенів домінує у ВІЛ-інфікова-



них при відносно більш високому рівні CD4-клітин, але у міру зниження їх кількості у крові (до $200 \cdot 10^6/\text{л}$) разом із легеневиими ураженнями (або замість них) все частіше починають виявлятися позалегевені локалізації туберкульозу. Міліарний туберкульоз і менінгіт переважно розвиваються при кількості CD4 близько $100 \cdot 10^6/\text{л}$ і нижче [9; 11; 18]. Наведені дані, засновані переважно на матеріалах розтинів, відображають загальну тенденцію і не можуть розглядатися як чітка кореляція між клінічними, морфологічними проявами туберкульозу і ступенем імундепресії у ВІЛ-інфікованих хворих, а лише орієнтують, при якому рівні імундепресії доводиться зустрічатися з певними клінічними і морфологічними проявами туберкульозу. Приблизно в половині всіх випадків туберкульоз випереджає інші прояви СНІДу в середньому на 2 роки [11]. Виражене погіршення харчування, зменшення об'єму внутрішньо- і позаклітинної рідини, що відображають схильність до гіперметаболізму, розглядаються як характерна особливість хворих із поєднаною інфекцією [12].

Туберкульозні зміни у ВІЛ-позитивних хворих відрізняються частішим розвитком аденопатії внутрішньогрудинних і парааортальних лімфовузлів, міліарних горбкових висипань у легенях, наявністю інтерстиційних змін і утворенням плеврального випоту, при цьому рідше вражаються верхні відділи легенів, не так часто формуються порожнини розпаду і ателектази [1; 11; 12]. Нерідко у ВІЛ-інфікованих хворих замість міліарних висипань на рентгенограмах легенів виявлялися дифузні інфільтративні затемнення [14]. Показово, що ексудативний плеврит у ВІЛ-інфікованих хворих розвивався частіше, ніж у ВІЛ-негативних [5]. Позитивні реакції на ВІЛ відмічаються приблизно у 30 % хворих на туберкульозний плеврит, бага-

то в кого з них виявлялися і характерні зміни в нижніх відділах легенів [8]. Особливість СНІДу у хворих на туберкульоз легенів полягає в незвичайно злоякісному, клінічно тяжкому перебігу хвороби з блискавичним прогресуванням процесу в легенях, із схильністю до некротичних реакцій, розпаду тканини без утворення гранульом, із частим розвитком позалегевених форм туберкульозу [12], із тенденцією до генералізації та летальним результатом (через 4–6 міс, рідше 9–12 міс). При цьому протитуберкульозне лікування, як правило, не ефективне. Дисемінований туберкульоз, що вражає більше одного органа, виявляється у 87 % із них, майже завжди вражаються легені, селезінка, печінка, багато груп глибоких лімфатичних вузлів і кістковий мозок. Дуже характерним є розвиток менінгіту для ВІЛ-позитивних хворих. Крім того, спостерігається розвиток кандидозу, дерматитів і нейрофізіологічних відхилень у хворих із поєднаною інфекцією [15]. Поширеність уражень, схильність до дисемінації з множинними позалегевеними локалізаціями розглядаються як головні відмінні особливості туберкульозу у ВІЛ-інфікованих хворих. У хворих на СНІД на пізніх стадіях найчастішим легеневиим ускладненням (80–85 %) є пневмоцистна пневмонія [14], а приєднання ще і туберкульозу спричинює ускладнення клінічної картини і злоякісне прогресування процесу в легенях із швидким летальним результатом [5]. Слід зазначити, що, за даними W. Rankow і співавт. [16], на пізніх стадіях СНІДу зміни в легенях мають атипичний характер, прогноз несприятливий [8]. Характерні ознаки пневмоцистної пневмонії в термінальній стадії СНІДу на фоні туберкульозу легенів: тривало зберігається підвищена до $39\text{--}40^\circ\text{C}$ температура на фоні активного протитуберкульозного лікування;

спостерігається значне схуднення до 10 кг за 2–3 міс; рідка, світла рясна (до 400 мл) пінява мокрота, що легко виділяється з легенів при кашлі; висока ШОЕ, лейкоцитоз до $20\text{--}10^9/\text{л}$. Рентгенологічна картина: в легенях на фоні верхньочасткової локалізації туберкульозу виявляються розсіяні інфільтрати, переважно в серединно-нижніх відділах легенів, які за короткий час (до 3 міс) перетворюються на множинні порожнини (з картиною «зруйнованих легенів»), що містять при секційному дослідженні незвичайний, жовто-зелений наліт. У мокроті МБТ однаково часто виявляють у ВІЛ-позитивних і ВІЛ-негативних хворих. Дуже характерним вважається значно частіший розвиток туберкульозної бактеріємії у ВІЛ-інфікованих пацієнтів [6; 7; 11; 12]. Бактеріємія відмічалася при посівах крові у 71,4 % хворих на СНІД. Посіви крові та матеріали з кісткового мозку дозволили знайти МБТ у ВІЛ-інфікованих хворих без явних симптомів локального туберкульозу при обстеженні з приводу лихоманки неясного генезу.

Хіміотерапія

Останні інструкції Центру контролю захворюваності в США [10] передбачають проведення ВІЛ-інфікованим хворим на туберкульоз 6- або 9-місячних курсів інтенсивної терапії, що виявилися настільки ж ефективними, як і призначення протитуберкульозних препаратів протягом 12 міс. Достатньо показово, що зникнення МБТ з мокроти, за даними бактеріоскопії мазків мокроти, наставало в однакові терміни як у ВІЛ-позитивних, так і у ВІЛ-негативних хворих МБТ [9]. Рифабутин переносився хворими з поєднаною інфекцією значно краще, ніж рифампіцин. Найтяжчі побічні реакції у даної категорії хворих, аж до синдрому Стівенса — Джонсона з летальним результатом, відзначені при призначенні режимів, які включа-



ють лікування тіацетазоном [21]. Особливим аспектом лікування хворих на туберкульоз і СНІД є необхідність в одночасному призначенні антиретровірусних препаратів хворим з формами ВІЛ-інфекції, що далеко зайшли [12; 13]. Перспективними є імунологічні показники, що дозволяють прогнозувати швидкість прогресування ВІЛ-інфекції та можливість виникнення СНІДу [17]. До них належать:

- зниження рівня CD4-лімфоцитів нижче 200 в 1 мкл;

- підвищення рівня альфамікроглобуліну більше ніж до 3 г/л у поєднанні з наявністю P24-антигену в сироватці крові;

- підвищення рівня неоптерину в крові та сечі;

- виявлення розчинного рецептора до інтерлейкіну-2 [18].

На жаль, більша частина перерахованих методів недоступна звичайним лабораторіям, бо для цього потрібні дорогі імпортовані реактиви та тест-системи [21]. В нашій країні широко використовуються дані серологічних досліджень [3]. К. Суворова і співавт. [1] встановили, що антитіла до ВІЛ з'являються у 90–95 % заражених протягом 3 міс після факту зараження, у 5–9 % — після 6 міс і у 0,5–1 % — у більш пізні терміни (після одного року). Найбільш ранній термін виявлення антитіл — через 2 тиж від моменту зараження. В термінальній фазі СНІДу кількість антитіл значно знижується, аж до їх зникнення (!) [16], тобто, як правило, спостерігається ВІЛ(-) реакція, що було підтверджено клінічними спостереженнями [13; 14]. Отже, метод визначення ВІЛ(+) реакції доцільно застосовувати для виявлення ВІЛ на ранніх стадіях інфекції. На пізніх стадіях СНІДу ці дослідження малоінформативні [15]. Всесвітня організація охорони здоров'я визначила групи ризику виникнення СНІДу, серед яких перші місця належать гомосексуалістам, наркоманам, і у 1993 р. переглянула критерії постановки діагнозу СНІДу при тяжких

формах пневмоцистної пневмонії (в плані відмежування останньої від фіброзно-кавернозного туберкульозу легенів) [4].

Лікування СНІДу, ВІЛ-інфекції та туберкульозу

Для лікування СНІДу і ВІЛ-інфекції у 1997 р. у практику був упроваджений перспективний метод, що називається «трі-терапія» [21], який образно визначається як «шлях до надії». За даними CAESAR, «трі-терапія», тобто комбінація з трьох препаратів: кріксивану, ретровіру і епівіру — є найефективнішим методом лікування СНІДу і ВІЛ-інфекції. Кріксиван (інлінавір) — сильний інгібітор протеази, який пригнічує ВІЛ, його поява у 1995 р. стала «проривом у медицині», оскільки у принципі міняє стратегію лікування СНІДу; спричинює зниження концентрації вірусу (ВІЛ) у крові та значне відновлення імунної системи за допомогою максимального пригнічення реплікації (відтворювання вірусу) [21]. За даними CAESAR, А. Г. Рахмановою [20], оптимальна схема лікування СНІДу з застосуванням «трі-терапії» така. Кріксиван призначають по 800 мг кожні 8 год, усього 2,4 г/добу, починаючи лікування при кількості лімфоцитів CD4 менше 300 клітин у 1 мм³, переносимість препарату добра. Кріксиван застосовують як основу комбінованої терапії в поєднанні з ретровіром (синонім — азидотимідин, зидовудин) і епівіром (синонім — ЗТС, ламівудин) — антиретровірусними засобами — інгібіторами зворотної транскриптази, які, проникаючи в інфіковану ВІЛ-клітину, блокують синтез провірусної ДНК, заміщаючи натуральні нуклеозиди під час її синтезу [21]. При розвитку стійкості ВІЛ до азидотимідину його можна замінити диданозином (ДД1), зальцитабіном (ДДС) або ставудином (ДЧТ) [20]. У результаті використання «трі-терапії» (кріксиван, ретровір, епівір) при СНІДі виявлено зниження смертності на 30–40 %,

стійке зниження концентрації ВІЛ-1 у крові («вірусне навантаження») покращувало імунну функцію зі збільшенням кількості CD4⁺-Т-лімфоцитів у межах 100–500 клітин у 1 мл і зменшувало вірогідність прогресування хвороби. Вартість «трі-терапії» — висока (більше 1000 доларів щомісячно), але вона продовжує життя хворих і різко знижує потенційну небезпеку для оточуючих [14].

Лікування СНІДу ведуть одночасно з терапією туберкульозу легенів. Більшість дослідників вважає, що лікування туберкульозу у ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД, у принципі, нічим не відрізняється від звичних режимів і проводиться за загальними правилами [11; 12]. Призначають класичне поєднання трьох препаратів (ізоніазид, рифампіцин, піразинамід) звичними дозами [15]. При поширених процесах рекомендується і 4-й препарат — етамбутол. Терміни лікування — 6–9 міс, при неможливості призначити ізоніазид або рифампіцин терміни продовжуються до 12–18 міс. Призначення преднізолону в окремих випадках не протипоказане. За даними вітчизняних авторів [20; 21], при лікуванні туберкульозу у ВІЛ-інфікованих і хворих на СНІД туберкулостатичні препарати повинні застосовуватися в кількості не менше 4–5 і доза препаратів повинна бути в 2 рази вищою, ніж у хворих без ВІЛ-інфекції [11]. Схема лікування включає два етапи. На 1-му — стаціонарне лікування із застосуванням 4 препаратів (ізоніазид 0,6–0,9 г, рифампіцин 450–600 мг, піразинамід 0,25 г 2–3 рази на день, етамбутол 800–1200 мг на день) протягом 4–6 міс; на 2-му етапі — амбулаторне лікування 2 препаратами (ізоніазид і рифампіцин або ізоніазид і етамбутол) ще 4–6 міс [20].

N. Vetter [20], E. Markt і співавт. [19] вказують на те, що у ВІЛ-інфікованих інтенсивна протитуберкульозна терапія звичайно давала добрий ефект, що підтверджують і інші автори



[10; 14; 19]. Проте традиційна терапія туберкульозу легенів у хворих у термінальній стадії СНІДу виявляється неефективною [15], оскільки хворі вмирають від інших інфекційних ускладнень СНІДу (частіше від пневмоцистної пневмонії).

Таким чином, із вищевикладеного випливає, що, вступаючи в ХХІ сторіччя, ми обтяжені проблемами епідемії СНІДу — «чуми ХХІ століття», туберкульозу і наркоманії молоді; вказані проблеми взаємопов'язані та взаємозумовлені, тому для їх розв'язання необхідна взаємодія суспільства в трьох напрямках: медичному, соціальному та юридичному.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алексеева Л. П., Горбачева Э. С., Груздев В. М. Вероятность развития туберкулеза после инфекции // Пробл. туберкулеза. — 1996. — № 2. — С. 16-17.
2. Бектимиров Т. А. Гены микобактерий, индуцируемые во время хронического туберкулеза у мышей // Вопр. вирусологии. — 1990. — Т. 35, № 3. — С. 180-183.
3. Вильдерман А. М., Чебанова О. К. Роль массивности инфекции // Тер. архив. — 1991. — Т. 63, № 11. — С. 139-144.
4. ВОЗ. Серия «СПИД» (11). Глобальная стратегия борьбы со СПИДом. — Женева, 1994. — С. 18-19.
5. Волкова К. И. Краткосрочные режимы лечения рифампицином у лиц, инфицированных ВИЧ // Клин. медицина. — 1992. — № 3. — С. 64-66.
6. Волкова К. И., Кокосов А. Н. Возможность развития лекарственной устойчивости во время лечения туберкулеза у лиц, инфицированных ВИЧ // Пульмонология. — 1997. — № 4. — С. 86-91.
7. Волкова К. И., Кокосов А. Н. Рекомендации по лечению латентной туберкулезной инфекции // Там же. — 1998. — № 3. — С. 6-13.
8. Волкова К. И., Кокосов А. Н. Использование рифампицина с пипразинамидом при лечении туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных больных // Клин. медицина. — 1998. — № 12. — С. 21-22.
9. Галло Р. К. «Полноценность» штамма МБТ // В мире науки. — 1987. — № 3. — С. 27-37.
10. Громыко А. И. Множественная лекарственная устойчивость у лиц с высоким риском развития туберкулеза // Профилактика ВИЧ-инфекции у наркоманов: Семинар Евробюро ВОЗ. — СПб., 1997. — С. 7-19.
11. Ерохин В. В., Елычанская М. П. Аллергия к туберкулину у ВИЧ-инфицированных пациентов // Пробл. туберкулеза. — 1987. — № 5. — С. 63-70.
12. Ерохин В. В. Компьютерная томография при туберкулезе органов дыхания // Там же. — 1989. — № 7. — С. 76-78.
13. Ковалева С. И., Туганова В. Е. Степень опасности источника инфекции // Там же. — 1991. — № 6. — С. 73-74.
14. Козлов А. П. Роль иммуносупрессии у ВИЧ-инфицированных больных // Рус. журн. ВИЧ/СПИД и родств. пробл. — 1998. — Т. 2, № 1. — С. 3-10.
15. Козлов А. П. Диагноз туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц; кожный туберкулезный тест // Там же. — № 2. — С. 7-8
16. Эффективность использования изониазида для лечения туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных больных / А. В. Кравченко, О. Г. Юрин, Л. П. Алексеева и др. // Тер. архив. — 1996. — Т. 68, № 4. — С. 69-71.
17. Борьба с наркоманией, проблемы и перспективы / Под ред. Е. Г. Мартыничка. — Кишинев, 1990. — 115 с.
18. Наркевич М. И. Сравнение эффективности двух режимов профилактической терапии у ВИЧ-инфицированных лиц // СПИД, секс, здоровье. — 1997. — № 2 (22). — С. 31.
19. Наркевич М. И. Предупреждение ВИЧ и других инфекционных заболеваний среди наркоманов: Российско-американское совещание: Тез. докл. — СПб., 1997. — С. 7.
20. Наркевич М. И., Фролова О. П., Кочетков Н. К. Препараты, используемые для лечения туберкулезной инфекции у ВИЧ-инфицированных лиц // Рус. журн. ВИЧ/СПИД и родств. пробл. — 1998. — Т. 2, № 1. — С. 76-79.
21. Островский В. А., Малин А. А. Интермиттирующая терапия, ее эффективность у ВИЧ-инфицированных пациентов с туберкулезной инфекцией // Там же. — С. 61-67.

УДК 616.248-053.2-07

О. К. Колоскова, Л. О. Безруков, О. В. Олійник

ВИЗНАЧЕННЯ ПРОГНОЗУ НЕСПРИЯТЛИВОГО ПЕРЕБІГУ НАПАДУ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ

Буковинська державна медична академія, Чернівці

Вступ

Маркерами прогнозу першого нападу бронхіальної астми, за загальним визначенням [2; 8; 9], вважаються показники зовнішнього дихання, але визначити їх у дітей раннього ві-

ку не є можливим, що утруднює встановлення прогнозу нападу та самого захворювання в дітей даної вікової групи. Досить важливу роль у прогнозі нападу бронхіальної астми багато авторів відводять спадковій схильності до алер-

гічних захворювань [10–13]. Неприятливий перебіг нападу бронхіальної астми пов'язують також із наявністю у хворої дитини інших проявів алергії (алергічного риніту, atopічного дерматиту, екземи тощо) [3; 4; 14]. Несвоєчасне прогнозуван-



ня нападу бронхіальної астми призводить до подовження лікування, загрожує життю дитини.

Літературні повідомлення про прогноз бронхіальної астми, яка почалася в ранньому віці, досить суперечливі [5–7], а що стосується прогнозу першого нападу бронхіальної астми в дітей раннього віку, то літературні посилання досить обмежені або відсутні.

Таким чином, враховуючи відсутність у літературі чітких даних щодо встановлення прогностичних критеріїв нападу бронхіальної астми, вважаємо актуальним у даній роботі приділити увагу саме цим питанням чи проблемам.

Мета дослідження — оцінити прогноз перших нападів бронхіальної астми у дітей раннього віку.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 100 дітей раннього віку, хворих на бронхіальну астму, які проходили лікування у пульмонологічному відділенні Обласної дитячої клінічної лікарні м. Чернівці. Оцінка вираженості нападу бронхіальної обструкції проводилася за критеріями бальної системи, прийнятими Російською програмою (1997) та Українським консенсусом (1998) з проблеми астми в дітей. Розподіл тяжкості астматичного нападу на легкий, середньотяжкий, тяжкий проводився з урахуванням даних літератури [15]. Залежно від ступеня вираженості та зворотності бронхіальної обструкції, частоти загострення захворювання, відповідно до клінічної класифікації бронхіальної астми в обстежених дітей визначали такі ступені тяжкості перебігу захворювання. Інтермітуючий перебіг бронхіальної астми відмічали у 19,0 % хворих, легкий персистувальний — у 29,0 % дітей, середньотяжкий і тяжкий перебіг захворювання за-

реєстровано відповідно у 35,0 та 17,0 % дітей. У хворих на бронхіальну астму в більшості випадків (87,0 %) діагностовано атопічну форму захворювання, у решти дітей (13,0 %) встановлено змішану форму хвороби. За основними клінічними характеристиками хворі груп спостереженні були зіставлюваними.

Імунологічні дослідження проводили в лабораторії імунології ОДКЛ № 1 м. Чернівці та кафедри акушерства та гінекології з курсом дитячої та підліткової гінекології БДМА. Звичайно імунологічний комплекс дослідження включав: визначення в крові відносно й абсолютного вмісту лімфоцитів за допомогою моноклональних антитіл (СД3, СД4 та СД8), набір фірми «Сорбент», м. Москва, згідно з методикою фірми-виробника; оцінку показників метаболічної активності еозинофілів крові проводили шляхом визначення: активності киснезалежного метаболізму еозинофільних гранулоцитів крові, визначення якої проводилося шляхом обчислення процентного вмісту формазапозитивних клітин із урахуванням величини цитохімічного коефіцієнта (ЦХК), визначеного за принципом Astaldi G., Verga L. (Astaldi G., Verga L. // *Acta heamat. (Basil)*, 1957. — Vol. 17. — P. 129-135) з використанням набору реактивів фірми «Dia-M», м. Москва; внутрішньоклітинного вмісту еозинофільних катіонних білків (у. о.), що визначали за методом, запропонованим В. Е. Пігаревським (1975); внутрішньоклітинного вмісту пероксидази (у. о.) за методом М. Ф. Шубича. З позиції клінічної епідеміології оцінювали атрибутивний ризик (AR, %), відносний ризик (RR) та пропорційність шансів (OR) з обчисленням довірчих інтервалів для відносного ризику та пропорційності шансів (95 % CI) [1].

Результати дослідження та їх обговорення

Для встановлення прогнозу нападу бронхіальної астми в дітей раннього віку визначали динаміку показників тяжкості бронхообструктивного синдрому (у балах) протягом перших 7 днів лікування в стаціонарі. Суттєве зменшення клінічних проявів обструкції бронхів у дітей, хворих на бронхіальну астму, починалося з 3–4-го дня лікування, після чого спостерігалось подальше зменшення респіраторних розладів, а також покращання загального стану хворих.

Як прогностичні критерії збереження тяжкості нападу бронхіальної обструкції на 3-й день лікування звичайно виступали ті клініко-лабораторні показники, що мали високу чутливість (>80 %), тобто використання яких супроводжувалося незначною кількістю хибнонегативних результатів (значно подовжений видих, виражені сухі свистячі хрипи, тахіпноє та тахікардія в стані спокою, наявність супровідної алергічної патології та обтяжений сімейний алергологічний анамнез по лінії матері, підвищення вмісту в сироватці крові загального імуноглобуліну Е, а також зниження внутрішньоклітинного вмісту еозинофільних катіонних білків та активності еозинофільної пероксидази) у підтвердженні астми при надходженні дітей до стаціонару. Ризик збереження тяжкості обструкції бронхів на 7-й день лікування звичайно відображував наявність у хворих критеріїв, які мали достатньо високу специфічність (>80 %) (значно виражена обструкція бронхів (більше 12 балів), показники зниження киснезалежного метаболізму еозинофільних лейкоцитів крові та вмісту в них катіонних білків та пероксидази, особливо при одночасній оцінці цих гістохімічних реакцій). Показники ризику збереження тяжкості нападу



Показники ризику збереження тяжкості нападу
бронхіальної астми в дітей раннього віку

Клініко-параклінічні показники	Кількість хворих	Показники ризику		
		Атрибутивний, %	Відносний, 95 % CI	Пропорційність шансів, 95 % CI, χ^2 , P
Вираженість обструкції бронхів >12 балів	100	43,0	3,4 (2,2–5,5) P<0,05	7,2 (2,8–18,3); 45,2 P<0,01
Показники активності еозинофілів крові	100	37,0	1,6 (0,6–5,1) P>0,05	9,2 (2,5–33,4); 13,0 P<0,01
CD4/CD8 \geq 2,0	100		1,5 [0,2–5,4] P>0,05	2,2 [0,4–14,8]; 6,3 P<0,05

бронхіальної астми при встановленні вищезазначених клініко-лабораторних показників подано в таблиці.

Отримані дані дають підставу вважати, що використання бальної оцінки вираженості нападу бронхіальної астми в дітей раннього віку при надходженні їх до стаціонару дає можливість не тільки в динаміці спостереження оцінювати тяжкість обструкції бронхів у хворих, але й визначати прогноз нападу захворювання.

Несприятливими прогностичними критеріями, виявленими при госпіталізації дітей із бронхіальною астмою, відносно збереження тяжкості нападу бронхіальної астми слід вважати наявність обтяженого конституційного та спадкового (по лінії матері) алергологічного анамнезу, суттєве подовження фази видиху, а також виражену тахікардію в стані спокою, зниження показників киснезалежного метаболізму й оксидазного резерву еозинофільних гранулоцитів крові, за даними тесту з нітросинім тетразолієм, а також зниження внутрішньоклітинного вмісту в цих клітинах основних цитотоксичних речовин (катіонних протеїнів, пероксидази), збільшення значення імунорегуляторного індексу Т-системи крові.

Таким чином, наведені в роботі дані дають підставу вважати, що як прогностичні критерії збереження тяжкості на-

паду бронхіальної обструкції у дітей раннього віку, хворих на бронхіальну астму, на 3-й день лікування звичайно виступають ті клініко-лабораторні показники, що мають високу чутливість (>80 %) у підтвердженні астми при надходженні дітей до стаціонару. Ризик збереження тяжкості обструкції бронхів на 7-й день лікування звичайно відображує наявність у дітей критеріїв, які мають достатньо високу специфічність.

Висновки

1. До прогностичних критеріїв несприятливого перебігу нападу бронхіальної астми в дітей раннього віку слід зберегти позитивний сімейний та конституційний алергологічний анамнез, раннє введення в раціон харчування коров'ячого молока.

2. До лабораторних критеріїв несприятливого перебігу нападу бронхіальної астми належить зниження в еозинофільних гранулоцитах крові вмісту катіонних білків (менше 1,4 ум. од.), пероксидази (менше 1,7 ум. од.) та наявність негативного резерву оксидазного метаболізму цих клітин (абсолютний ризик — 30–48 %, пропорційність шансів — 2,2–5,2).

ЛІТЕРАТУРА

1. Fletcher R. H., Fletcher S. W., Wagner E. H. Clinical epidemiology — the essentials // Baltimore—London; William & Wilkins, 1982. — 223 p.

2. Любимова О. И. Патогенетическое и клиническое значение различных вариантов иммунного ответа при бронхиальной астме у детей // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2001. — № 1. — С. 39-42.

3. Сукачева А. И., Алексеева Н. П. Клинические симптомы и некоторые патогенетические механизмы прогрессирования бронхиальной астмы у детей // Врачебная практика. — 2000. — № 1. — С. 53-59.

4. Чернуский В. Г., Безкоровая О. И. Роль лимфокинов сенсибилизированных Т-лимфоцитов в патогенезе бронхиальной астмы у детей // Там же. — 2001. — № 5. — С. 38-44.

5. Apter A. J. Clinical advances in adult asthma // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — Vol. 111, N 3. — P. 780-784.

6. Baena-Cagnani C. E. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) in Latin America // Rev. Alerg. Mex. — 2002. — Vol. 49, № 6. — P. 181-183.

7. Virus-induced asthma / A. Bianco, G. Mazzarella, M. Bresciani et al. // Monaldi Arch. Chest Dis. — 2002. — Vol. 57, N 3-4. — P. 188-190.

8. Busse W. W., Rosenwasser L. J. Mechanisms of asthma // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — Vol. 111, N 3. — P. 799-804.

9. Dales R. E., Cakmak S., Judek S. The role of fungal spores in thunderstorm asthma // Chest. 2003. — Vol. 123, N 3. — P. 745-750.

10. Familial and environmental determinants for wheezing and asthma in a case-control study of school children in Palestine / N. El-Sharif, Z. Abdeen, F. Barghuthy, B. Nemery // Clin. Exp. Allergy. — 2003. — Vol. 33, N 2. — P. 176-186.

11. Polymorphism of interleukins and interleukin receptor genes: population distribution and association with atopic bronchial asthma / M. B.



Freidin, V. P. Puzyrev, L. M. Ogorodova, O. S. Kobiakova // *Genetika*. — 2002. — Vol. 38, N 12. — P. 1710-1718.

12. *Polymorphisms of the GM-CSF genes and the development of atopic diseases in at-risk children* / J. Q. He, J. Ruan, M. Chan-Yeung et al.

// *Chest*. — 2003. — Vol. 123, N 3. — P. 436-438.

13. *Hogan M. B., Wilson N. W. Asthma in the school-aged child* // *Pediatr. Ann.* — 2003. — Vol. 32, N 1. — P. 20-25.

14. *An extensive study of human IgE cross-reactivity of Blo t 5 and Der*

p 5 / I. C. Kuo, N. Cheong, M. Trakultivakorn et al. // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2003. — Vol. 111, N 3. — P. 603-609.

15. *Pocket Guide for Asthma Management and Prevention in Children*. — NHLBI/WHO Report. — 2002. — 26 p.

УДК 615.835.3+616.13-002

П. А. Мартинець, І. С. Мещерякова-Бохлад, Г. О. Єлєзова, О. Д. Соловйова,
М. Ф. Федоренко, Т. К. Жук, Я. С. Лукашів

ЛІКУВАЛЬНО-РЕАБІЛІТАЦІЙНА ДІЯ ГІПЕРБАРИЧНОЇ ОКСИГЕНАЦІЇ НА МЕХАНІЗМИ ПАТОГЕНЕЗУ ОБЛІТЕРУЮЧОГО ЕНДАРТЕРІЇТУ

Український науково-дослідний інститут промислової медицини, Кривий Ріг

Гіпоксія — одна із центральних проблем сучасної патології. Переважна більшість захворювань призводить до розвитку кисневої недостатності, яка є визначальним чинником, вирішальним наслідком захворювання [3; 6].

Відповідно до патогенетичної класифікації, гіпоксичний стан (ішемія) облітеруючого ендартеріїту зараховано до гіподинамічного як наслідок локального (регіонарного) розладу гемодинаміки в артеріальних і венозних судинах унаслідок функціональних (спазм), а також органічних (запальної інфільтрації) змін [6].

Усунення гіпоксії, зміна перебігу біохімічних та біофізичних реакцій під впливом гіпербаричної оксигенації (ГБО) ґрунтуються на замісно-компенсаторній та фізико-хімічній (метаболичній) концепції. Як лікувально-відновлювальний метод ГБО існує не один десяток років. Були запропоновані різні теорії, робилися спроби пояснити механізми лікувальної дії цього методу, тому робота в даному напрямку ведеться і до цього часу [3].

Мета роботи: вивчити механізми лікувально-відновлю-

вальної дії ГБО на гемодинаміку нижніх кінцівок при облітеруючому ендартеріїту.

Матеріали та методи дослідження

В умовах клініки інституту проведено обстеження та гіпербаричну оксигенацію в межах 1,5–2,0 Ата, у середньому 10 сеансів 82 хворим на облітеруючий ендартеріїт (ОЕ), серед яких хворих із I стадією ОЕ — 10 осіб, II стадією — 52, III стадією — 20. У них визначали систолічний регіонарний артеріальний тиск (СРАТ) на стегні та сегментарний на гомілках, біля колінного і гомілковостопного суглобів, на проекції тибіальних артерій. Оцінку СРАТ проводили на стегнах згідно із запропонованими нами двома ступенями: рівень АТ на стегні до 250/120 мм рт. ст. зараховували до помірно підвищеного ступеня, від 250/120 мм рт. ст. і вище — до високого. Помірно підвищений рівень АТ стегна відповідає клініці хронічного ішемічного розладу нижніх кінцівок I стадії, високий ступінь АТ — II стадії та рідше III стадії клініки хронічно-ішемічного розладу у фазі субкомпенсації. Разом з тим, слід

відмітити, що при облітерації судин нижніх кінцівок III стадії у фазі декомпенсації, коли ендартеріїт проявлявся в ступнях, гомілках і підколінних ділянках, АТ стегна нерідко не вдається визначити [2]. В оцінці нормальних показників АТ стегна користувалися критеріями Ю. А. Власова, Г. Н. Окуневої.

Регіонарний час згортання крові визначали за Сухаревим у нашій модифікації [2], вивчали лейкоцитарну формулу крові ноги та руки, порівнюючи процентний вміст сумарних лімфоцитів для визначення наявності імунного запального процесу в нозі та його активність [4]. Вивчення порушення мікроциркуляції проводили згідно з розробленим нами способом [5]. Вивчали кровонаповнення гомілки (об'єм у мм³, час у с, швидкість у мм³/с) методом плетизмометрії. Крім того, порушення рівня і ступеня мікроциркуляції як стегна, так і гомілки проводили за методикою Казаческу [7; 8] у нашій модифікації, згідно з якою експозиція білої лінії (риски) в нормі дорівнює не більше 15 с, а у хворих на ОЕ I стадії на гомілці становила до 60 с,



II стадії ОЕ — 61–120 с, III стадії ОЕ — 121 с і більше. Ці показники визначали перед ГБО та після, через 60 хв [5].

Діагностика облітерації судин верифікувалася за допомогою реовазографа, флуометра ІПК-I, а також ультразвукового сканування. Реовазограма гомілки знімалася на 4-канальній приставці типу 4-РГ-I конструкції експериментально-виробничих майстерень АМН СРСР, реєструючим приладом слугував електрокардіограф («Елькар»). Потік крові, який вивчали за допомогою флуометра ІПК-I, записувався швидкодіючим самописним приладом Н-33-4П, також досліджували морфологію судин нижніх кінцівок, використовуючи прилад фірми „PHILIPS MEDICAL”. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою критерію Стюдента.

Результати дослідження та їх обговорення

За даними табл. 1 показники інструментальних досліджень хворих на облітеруючий ендартеріїт I стадії мають своєрідний характер. Так, наприклад, дермографізм, тобто час експозиції білої лінії, що відображує порушення мікрогемоциркуляції шкірного покриву, до проведення курсу ГБО був у 2–3 рази більший за норму на гомілках, а після курсу лікування час експозиції лінії вірогідно зменшився в бік нормалізації, причому той час експозиції, який мав значно більшу величину, до трикратного розміру, решта нормальних показників досліджень не відрізнялася до та після лікування. У хворих на облітеруючий ендартеріїт II стадії картина різниці показників дослідження мала вигляд більш рельєфний. Тут уже порушення дермографізму знаходили як на стегнах, так і на гомілках. Однак на гомілках виявилось значно вираженіше порушення, яке піддавалося досить чіткій корекції за допомогою проведеного курсу ГБО. У хворих

на облітеруючий ендартеріїт III стадії показник дермографізму знаходили з такою ж рельєфністю та чіткістю корекції, як й у хворих на облітеруючий ендартеріїт II стадії. Порушення кровонаповнення (об'єм, час, швидкість) не піддавалося корекції, тобто відновленню мікрогемоциркуляції, хоча незначне збільшення спостерігалось за часом кровонаповнення після курсу ГБО, що відображує незначне збільшення капілярного кровотоку в усіх трьох стадіях облітеруючого ендартеріїту у нервово-м'язовому апараті.

Час згортання крові (табл. 2) в ногах із високою вірогідністю збільшувався, тобто покращувалося згортання після лікування у хворих на облітеруючий ендартеріїт II стадії, а в руках у хворих на ОЕ III, навпаки, — зменшувався.

Кількість сумарних лімфоцитів (імунокомпетентних клітин) у крові з ноги знаходили вірогідно більшу у II та III стадії ОЕ порівняно з I стадією. Крім того, сумарних лімфоцитів було більше і в руці у II стадії, ніж у I, до того ж збільшувалася кількість їх після курсу лікування. В крові руки хворих на ОЕ III стадії збільшувалася кількість моноцитів після курсу лікування.

Обговорюючи подані матеріали дослідження, необхідно відмітити, що чим більша стадія ішемії нижніх кінцівок, тим більше виражені дані лабораторно-інструментальних досліджень і більш активно піддаються корекції методом ГБО. Особливо показові дані дермографізму, які свідчать про те, що ОЕ починається з порушення мікрогемоциркуляції та піддається відновленню досить активно у шкірному покриві нижніх кінцівок, особливо у гомілках, де зміна нейроваскулярного апарату, капілярного кровотоку обкрадається артеріоло-венулярними анастомозами. Не меншою мірою піддається корекції при проведенні курсу ГБО імунна система. Наші дані підтверджу-

ють думку С. Н. Ефуни і С. О. Киселева щодо питань відновлювального лікування, котрі також у хворих на облітеруючий атеросклероз та ендартеріїт знаходили покращання мікрогемоциркуляції та зменшення ішемії тканини нижніх кінцівок після курсу ГБО, що сприяє відновленню функції нижніх кінцівок, покращує результати хірургічних методів лікування. Однак їхні методи вивчення мікрогемоциркуляції носять якісний характер та відображують переважно загальний стан організму. Нами ж вивчено рівень та ступінь регіонарного порушення мікрогемоциркуляції, що є більш інформативним у визначенні ефективності медичної реабілітації хворих.

Таким чином, лікування методом ГБО у комплексі з медикаментозними препаратами дає можливість покращити мікрогемоциркуляцію шкірного покриву нижніх кінцівок, регіонарну реологію крові та судин, тим самим підвищити трофіку тканини нижніх кінцівок хворих на ОЕ, разом з цим відновити втрату працездатності залежно від стадії цього захворювання. У подальшому вивчення цього методу лікування дозволить вирішити багато питань медико-соціального напрямку даної категорії хворих.

Висновки

1. Гіпербарична оксигенація дає можливість покращити мікрогемоциркуляцію, збільшити потік крові через капіляри, що забезпечує окисно-відновний процес тканин нижніх кінцівок, причому, що більша стадія ОЕ, то рельєфніші результати.

2. Цей метод лікування відновлює також в тій чи іншій мірі реологічні властивості крові та підвищує реактивність імунної системи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Власов Ю. А., Окунева Г. Н. Основные генеральные функции сердечно-сосудистой системы организма человека и животных // Кровообращение и газообмен человека. —



Показники оцінки ефективності лікування облітеруючого ендартеріту нижніх кінцівок методом ГБО

Показники інструментального способу дослідження																			
Стадії ОЕ	Дермографізм правої н. к., с				Дермографізм л. н. к., с				АТ стегна сист., мм рт. ст.		Кровонаповнення судин гомілок								
	на боках стегна		на боках гомілки		на боках стегна		на боках гомілки		праве	ліве	Правої			Лівої					
	зовн.	внутр.	зовн.	внутр.	зовн.	внутр.	зовн.	внутр.			мм рт. ст.	час, с	швидкість, мм ³ /с	мм рт. ст.	час, с	швидкість, мм ³ /с	об'єм, мм ³	швидкість, мм ³ /с	
I стадія, n=10 до лікування	13,4± ±4,9	7,8± ±2,2	34,0± ±8,2	38,0± ±7,0	10,2± ±3,9	8,8± ±2,0	34,6± ±8,7	55,0± ±4,2	190,0± ±23,0	180± ±20	23,6± ±5,5	124,0± ±20,7	183,0± ±42,8	1,5± ±0,3	24,8 ±4,9	98,8± ±17,0	193,0± ±38,0	1,8± ±0,2	
	7,4± ±1,1	7,4± ±1,1	22,0± ±8,5	31,0± ±11,0	9,0± ±1,7	9,0± ±1,6	32,0± ±15,5	22,0± ±6,0	184,0± ±22,5	180± ±21	22,0± ±3,8	146,0± ±1,6	171,0± ±29,5	1,3± ±0,3	19,0± ±4,2	83,0± ±12,0	148,0± ±32,5	1,8± ±0,4	
II стадія, n=52 до лікування	35,0± ±9,3	36,7± ±9,3	87,0± ±6,7	94,7± ±11,6	70,6± ±11,5	28,0± ±6,8	98,0± ±12,7	114,0± ±14,6	172,0± ±6,7	182,0± ±4,2	34,7± ±5,4	125,4± ±6,9	221,0± ±14,0	2,0± ±0,1	25,5± ±1,4	125,7± ±7,1	199,0 ±10,7	1,7± ±0,1	
	23,0± ±8,2	24,8± ±8,6	54,3± ±10,6	53,4± ±10,9	20,70± ±6,85	15,80± ±3,48	58,70± ±14,77	51,50± ±15,56	156,0± ±12,6	171,0± ±12,3	31,8± ±29,0	143,3± ±11,3	247,8± ±22,4	3,6± ±1,9	27,8± 2,9	138,1± ±19,7	216,0± ±28,0	1,7± ±0,2	
III стадія, n=20 до лікування	32,0± ±13,7	22,0± ±4,6	139,0± ±18,8	149,0± ±23,7	41,0± ±13,7	42,0± ±13,7	147,0± ±27,1	141,0± ±25,9	195,0± ±15,9	189,0± ±20,2	32,0± ±2,8	118,0± ±9,2	251,0± ±22,1	3,7± ±1,5	28,0± ±2,9	121,0± ±7,8	214,0± ±23,9	1,9± ±0,2	
	23,7± ±7,2	25,0± ±9,8	81,7± ±15,4	83,0± ±19,3	23,00± ±6,85	39,4± ±13,2	60,0± ±15,6	72,0± ±19,0	177,0± ±43,2	180± ±16	29,0± ±2,1	127,0± ±11,2	225,0± ±15,8	1,9± ±0,2	30,0± ±4,1	130,0± ±10,0	233,00± ±4,15	1,90± ±0,17	
	<0,2	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	<0,05	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5
P2	>0,5	>0,5	<0,001	<0,02	<0,001	<0,05	<0,01	>0,5	>0,5	>0,5	<0,2	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5
P3	>0,5	>0,5	<0,02	<0,02	<0,2	>0,5	<0,01	<0,05	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5



Показники оцінки лабораторними способами ефективності лікування методами ГБО

Стадії ОЕ	Лейкоцитарна формула крові											
	Час згортання крові		Ноги					Руки				
	ноги	руки	Е	П	С	Л	М	Е	П	С	Л	М
I стадія, n=10 до лікування	112,0± ±8,5	210,0± ±30,4	3,6± ±0,3	4,2± ±0,5	44,0± ±2,8	42,8± ±2,8	6,0± ±1,0	3,0± ±0,7	5,0± ±0,7	52,2± ±3,8	33,0± ±2,7	7,2± ±1,4
після лікування	117,00± ±9,95	180,0± ±21,0	3,0± ±0,7	4,0± ±0,9	43,0± ±2,5	43,0± ±2,3	7,20± ±0,49	3,4± ±0,8	4,6± ±0,8	53,0± ±0,8	32,0± ±1,7	6,6± ±1,2
II стадія, n=52 до лікування	128,0± ±7,1	178,0± ±6,7	2,60± ±0,26	4,10± ±0,23	41,2± ±1,1	41,2± ±1,0	5,4± ±0,4	3,1± ±0,3	4,2± ±0,2	52,2± ±1,2	34,9± ±1,4	5,5± ±0,3
після лікування	292,2± ±26,6	164,0± ±14,4	2,6± ±0,5	3,4± ±0,5	46,9± ±2,2	44,7± ±2,0	5,3± ±0,4	2,7± ±0,5	4,2± ±0,4	45,0± ±2,1	43,6± ±2,2	4,7± ±0,4
III стадія, n=20 до лікування	135,0± ±6,8	202,0± ±9,4	3,5± ±0,3	4,5± ±0,4	38,0± ±1,5	49,6± ±1,5	5,6± ±0,5	3,8± ±0,3	4,8± ±0,4	49,0± ±2,2	38,0± ±2,4	4,0± ±0,3
після лікування	136,00± ±6,34	178,0± ±13,4	3,5± ±0,3	4,4± ±0,3	39,0± ±1,7	46,0± ±1,0	6,2± ±0,4	3,7± ±0,3	4,7± ±0,4	48,0± ±1,9	38,0± ±2,1	4,9± ±0,3
P1	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5
P2	<0,001	>0,5	>0,5	>0,5	<0,05	<0,05	>0,5	>0,5	>0,5	<0,01	>0,02	>0,5
P3	>0,5	>0,05	<0,01	>0,5	>0,5	<0,05	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	>0,5	<0,05

Новосибірск: Наука, 1983. — С. 18-59.

2. *Діагностика*, лікування та профілактика облітеруючого ендартеріїту нижніх кінцівок робочих вугільної та гірничорудної промисловості: Метод. рекомендації / П. А. Мартинець, В. С. Науменко, А. А. Ковальчук та ін. — Кривий Ріг, 1996. — С. 20.

3. *Киселёв С. О.* Принцип действия ГБО на организм // *Гипербарическая физиология и медицина*. — 2002, — № 9. — С. 3-7.

4. *Мартынец П. А.* Диагностическая значимость суммарных лимфоцитов у больных облитерирующим эндартериитом // *Лаб. диагностика*. — 2003. — № 4. — С. 56-59.

5. *Патент 12409 А.* Україна. МКВ А 61 В 5/00, А 61 В 35/03. Спосіб оцінки ефективності лікування хворих вегетативною поліневропатією / Мартинець П. А., Яценко А. Б., Коваленко В. М., Василенко А. М. № 93005514. Заявлено 03.06.93. Опубліковано 28.02.97. Бюл. № 1.

6. *Руководство по гипербарической оксигенации* (теория и практика клинического применения) / А. Ю. Аксельрод, Л. Д. Ашурова, Н. Н. Бажанов и др.: Под ред. С. Н. Ефуни. — М.: Медицина, 1986. — С. 41.

7. *Сыновец А. С., Кенц В. В., Морозов Б. М.* Хронические ишемические расстройства в конечностях. — К.: Здоров'я, 1978. — 134 с.

8. *Справочник по невропатологии* / Под ред. Е. В. Шмидта. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: Медицина, 1981. — С. 320.

УДК (616.98:578.833.28):57.083.2(477.74)

З. І. Могілевська, Л. Я. Могілевський, Ю. А. Бощенко, В. А. Тишечкіна, О. О. Юрченко, І. Т. Русєв, С. Я. Лаврюкова, О. В. Гедзул, С. Ф. Драндар

ВИВЧЕННЯ ПОШИРЕНОСТІ ВІРУСУ ЗАХІДНОГО НІЛУ І ЙОГО ЕТІОЛОГІЧНОЇ РОЛІ В ІНФЕКЦІЙНІЙ ПАТОЛОГІЇ В ОДЕСЬКІЙ ОБЛАСТІ

Український науково-дослідний протичумний інститут ім. І. І. Мечникова,
Міська клінічна інфекційна лікарня, Одеса

Вірус Західного Нілу (ВЗН) є збудником лихоманки Західного Нілу (ЛЗН) — особливо небезпечної природно-осередкової інфекційної хвороби.

Збудник був виділений у 1937 році, однак дотепер не розроблені методи специфічного лікування і профілактики спричинюваного ним захворюван-

ня. Основними резервуарами ВЗН у природі є птахи, кліщі, а переносниками — кровососні комарі багатьох видів. Вірус Західного Нілу широко



розповсюджений в Африці, Азії, Європі, з 1999 р. — і в Америці. До 90-х років минулого сторіччя захворювання ЛЗН мали, в основному, спорадичний або груповий характер і легкий перебіг. У 1996 р. у Румунії, а з 1999 р. у Росії та США почали реєструвати епідемії цього захворювання з незвичайно тяжким клінічним перебігом і високою летальністю [1]. Уперше з'явившись на американському континенті в Нью-Йорку в 1999 р., ВЗН швидко поширився на території країн Північної (Канада) і Центральної Америки (Мексика, Сальвадор, Домініканська республіка) [2; 3]. При вивченні причин настільки різкої зміни поводження ВЗН було встановлено, що виділені в Росії під час епідемії штами генотипно відрізнялися від штамів, виділених у попередні роки епідемічного благополуччя. Це дозволило пов'язати епідемічну ситуацію, що виникла, з інтродукцією на уражені території нових генетично змінених штамів ВЗН, яким притаманна більша вірулентність [4]. І дійсно, такий висновок підтвердився при вивченні епідеміологічних особливостей інфекції в Америці. Зокрема, крім класичного шляху зараження через комарів, була встановлена можливість інфікування через кров і трансплантовані органи, плаценту, материнське молоко й ушкоджену шкіру [5]. Ця здатність ВЗН до персистенції в організмі людини, безсумнівно, може створити значні проблеми для громадської охорони здоров'я.

За даними Центральної санепідстанції МОЗ України, в природних біоценозах на території Чорноморського біосферного заповідника Херсонської області та ще в 9 адміністративних областях України спостерігається циркуляція ВЗН. Однак Одеська область у їхнє число не входить, хоча, за деякими даними, у 70-х роках минулого сторіччя вірус тут

виявляли [6]. Близьке сусідство з Румунією, проходження над територією області міграційних коридорів птахів з ендемічних за ЛЗН країн африканського континенту, а також ландшафтно-фауністичні та кліматичні особливості дозволяють думати, що цей регіон України може стати зоною високого ризику виникнення неблагополучних епідемічних ситуацій щодо ЛЗН.

Мета роботи — виявлення поширеності ВЗН на території Одеської області й оцінка його ролі в інфекційній патології її населення.

Матеріали та методи дослідження

Для пошуку ВЗН або його антигену проведені вірусологічні дослідження суспензій кровососних комарів і кліщів, а також органів птахів. У серологічних реакціях вивчали популяційний імунітет здорового населення 9 районів Одеської області та міст Білгорода-Дністровського і Ізмаїлу. Для встановлення етіологічної ролі ВЗН в інфекційній патології населення досліджували сироватки крові від хворих із сигнальними ознаками арбовірусних інфекцій. Виділення вірусу проводили на новонароджених мишах шляхом внутрішньомозкового зараження. Вірусні антигени в польовому матеріалі та матеріалі від хворих верифікували в ІФА (прямий сандвіч) на тест-системах інституту вірусології ім. Д. І. Іванівського РАМН (Москва). Специфічні антитіла в крові здорових і хворих людей виявляли в РГГА з гусячими еритроцитами, а також методом ІФА (непрямий варіант) на тест-системах виробництва того ж інституту. Отримані результати піддавали статистичній обробці [7].

Результати дослідження та їх обговорення

При вивченні популяційного імунітету антитіла до ВЗН бу-

ли виявлені у населення, що проживає на території 9 сільських районів і в Білгороді-Дністровському та Ізмаїлі (табл. 1).

Середній показник імунного прошарку становив $(23,37 \pm 2,12)$ % і коливався в межах від $(5,13 \pm 3,53)$ до $(45,28 \pm 6,84)$ %. Більш високий рівень проепідемічування спостерігали в Ізмаїльському, Овідіопольському і Білгород-Дністровському сільських районах. Це, мабуть, пов'язано з тим, що через їхню територію протікають ріки Дунай і Дністер, що створюють разом із численними лиманами, плавнями й озерами сприятливі умови для масового виплоду комарів — основних переносників ВЗН. Слід зазначити, що показник популяційного імунітету у міського населення був значно вищим, ніж у сільського, — $(37,80 \pm 5,35)$ і $(19,62 \pm 2,23)$ % при $t=3,137$; $P<0,002$. Можливо, це пов'язано з особливостями формування урбаністичних вогнищ циркуляції ВЗН, що потребує більш детального вивчення.

Ретроспективне вивчення в РГГА сироваток крові хворих, що знаходилися на лікуванні в інфекційній лікарні м. Одеси протягом 1999–2004 рр. і мали сигнальні ознаки арбовірусних інфекцій, дозволило виявити значну питому вагу серопозитивних осіб до ВЗН (табл. 2).

Найбільша кількість хворих із серопозитивними зрушеннями була відзначена в 1999 і 2001 рр. $((54,17 \pm 10,17)$ і $(68,75 \pm 8,94)$ % відповідно). Середньобластний показник імунного прошарку серед них $(45,06 \pm 3,91)$ % перевищував результати, отримані при вивченні імуноструктури здорового населення області в 2000–2003 рр. $(23,37 \pm 2,12)$ % при $P<0,05$.

Найчастіше антитіла в хворих із ВЗН виявляли в осіб із неврологічною та гострою респіраторною симптоматикою (табл. 3).

На це слід особливо звертати увагу при появі групових



Таблиця 1

Результати обстеження на наявність антитіл до ВЗН донорів Одеської області в РГГА

Адміністративні території	ВЗН		
	Обстежено	З них позитивні	
		абс.	% ± m
м. Білгород-Дністровський	29	7	24,14±7,95
м. Ізмаїл	53	24	45,28±6,84
Білгород-Дністровський р-н	23	7	30,43±9,93
Біляївський р-н	53	10	18,87±5,37
Болградський р-н	29	5	17,24±7,01
Ізмаїльський р-н	8	3	37,50±17,12
Кілійський р-н	33	3	9,09±5,00
Комінтернівський р-н	39	7	17,95±6,15
Котовський р-н	38	7	18,42±6,29
Овідіопольський р-н	54	18	33,33±6,42
Ренійський р-н	39	2	5,13±3,53
Всього:	398	93	23,37±2,12

Таблиця 2

Антитіла до ВЗН у хворих на сезонні лихоманки із сигнальними ознаками арбовірусних інфекцій (РГГА)

Рік	Наявність антитіл до ВЗН		
	Обстежено	З них позитивні	
		абс.	% ± m
1999	24	13	54,17 ± 10,17
2000	30	12	40,00 ± 8,94
2001	16	11	68,75 ± 11,59
2002	41	20	48,78 ± 7,81
2003	35	13	37,14 ± 8,17
2004	16	4	25,00 ± 10,83
Всього:	162	73	45,06 ± 3,91

Таблиця 3

Антитіла до ВЗН у хворих із різними клінічними проявами РГГА

Форми клінічних проявів	Обстежено	З них: з позитивним результатом	
		абс.	% ± m
Серозні менінгіти і менінгоенцефаліти	98	51	52,04 ± 9,89
Гострі захворювання респіраторного тракту	31	13	41,93 ± 17,37
Лихоманка неясної етіології	33	9	27,27 ± 15,19
Всього:	162	73	45,06 ± 7,66

і масових випадків сезонних захворювань, які супроводжуються подібною симптоматикою. Так, у 1998–1999 рр. у м. Одесі мав місце спалах гострих серозних менінгітів, під час якого, в цілому, занедужало 442 особи. Спочатку етіологію захворювань пов'язували з ентеровірусами (так само, як і початок спалаху ЛЗН у Росії), хоча остаточного лабораторного підтвердження цей діагноз не одержав. Вищенаведені нами дані дозволяють із великою часткою ймовірності припустити етіологічну роль ВЗН у цьому спалаху. На ЛЗН хворих не обстежували, і етіологія спалаху так і залишилася нерозпізаною. Слід зазначити, що сезонні серозні менінгіти в Одеській області реєструють щорічно, однак більшість із них залишаються етіологічно не діагностованими і у той же час не обстеженими на ВЗН. Цей факт необхідно враховувати в зв'язку з тим, що в 2003 р. їхня кількість зросла майже в 2 рази, порівняно з попередніми роками (у 2000 р. — 57, у 2001 р. — 56, у 2002 р. — 59, у 2003 р. — 109).

Оскільки в діагностиці інфекційних захворювань найбільш доказовим є метод парних сироваток, то у 62 хворих із сигнальними ознаками ЛЗН було проведено таке дослідження методом РГГА і ІФА. Антитіла до ВЗН ретроспективно виявлені у 32 (51,61±6,35 %) хворих. У 23 із них у динаміці захворювання спостерігали діагностичні імунологічні зрушення до цього вірусу, що дозволило нам встановити діагноз ЛЗН. Крім того, наявність відповідного клініко-епідеміологічного анамнезу дозволила нам ретроспективно встановити діагноз ЛЗН ще 23 хворим, обстеженим одноразово, але які мали високі діагностичні титри в РГГА і ІФА. Таким чином, діагноз ЛЗН був ретроспективно поставлений нами 46 хворим. Віковий діапазон

захворілих коливався від 8 до 89 років. Найбільшу групу серед них становили хворі віком від 8 до 19 років (32,60 %). Сумарна питома вага хворих віком 50–59 і 60–69 років у загальній віковій структурі становила 19,60 %. Таким чином,

серед захворілих переважали хворі більш молодого віку. Клінічний перебіг захворювання відрізнявся значною тяжкістю. Так, у 52,17 % хворих відзначали патологію центральної нервової системи (серозні менінгіти і менінгоенцефаліти).



На те, що клінічний перебіг ЛЗН в останні роки тяжчає, вказують автори, що вивчали епідемічні спалахи ЛЗН у Румунії, Росії й Америці наприкінці минулого сторіччя. Переважна більшість хворих із ретроспективно встановленим діагнозом ЛЗН занедужала у сезон масового виплоду комарів — основних переносників її збудника. У зв'язку з цим був проведений серо- і вірусологічний моніторинг комарів, вилонених у районах області. Серологічна детекція дозволила знайти антиген ВЗН у 9,04 % проб комарів *Caspius dorsalis*, *Aedes duplex* Mart, *Anopheles bifurcates* і *Culex pipiens*, доставлених із Балтського і Біляївського районів. Серопозитивні проби в цих районах становили відповідно 23,7 і 50,0 %, а вірусифорність комарів — 0,17 % (у середньому по області — 0,06 %).

Відомо, що при західнонільській інфекції птахи є індикатором можливих епідускладнень, оскільки епізоотії як серед синантропних, так і серед диких птахів передують виникненню захворювань у людей. Тому сероепізоотологічний і вірусологічний скринінг циркуляції ВЗН серед птахів є невід'ємною частиною епідеміологічного нагляду. При обстеженні матеріалу від птахів антиген ВЗН був верифікований нами в суспензії мозку зарянок, вилонених на о. Зміїний, який лежить на шляху сезонних міграцій птахів. При обстеженні 60 птахів (в основному, виду, що наземно годується) антитіла до ВЗН були знайдені в сироватці крові сірої куріпки з Татарбунарського району. Ці факти підтверджують загальноновизнану думку, що мігруючі птахи є резервуарами і транспортерами ВЗН і привнесений ними вірус індукується в місцеві біоценози. Важливе епідеміологічне значення має подальша доля таких вірусів. При наявності сприятливих ландшафтно-

фауністичних компонентів віруси зберігаються і поширюються в місцевих біоценозах, при несприятливому поєднанні цих факторів — вони елімінуються. На наш погляд, особливого значення набуває занесення птахами генетично змінених штамів тих видів арбовірусів, які вже укоренилися і циркулюють у місцевих біоценозах. Завдяки використанню вже готових екологічних ніш (переносники, резервуари), привнесені віруси, можливо, мають більшу вірулентність і змінену антигенність, тому можуть витиснути з циркуляції місцеві штами і створити небезпечну передепідемічну ситуацію у зв'язку з відсутністю у населення популяційного імунітету до них. Саме таким уявляється нам механізм тих епідемічних ускладнень щодо ВЗН, що відзначені в останні десятиліття у світі.

Проведені нами дослідження дозволяють зробити такі висновки:

1. На обстежених територіях Одеської області активно циркулює ВЗН, що підтверджується вірусологічними і серологічними дослідженнями птахів, комарів і людей.

2. Ретроспективно встановлена роль ВЗН у виникненні раніше не розшифрованих сезонних лихоманок.

3. Високі показники імунного прошарку у населення свідчать про переважний інпарантний перебіг ЛЗН, що не виключає формування тривалої персистенції вірусу з можливою хронізацією процесу і подальшою його передачею парентерально чи трансплацентарно.

4. Переважна симптоматика ураження центральної нервової системи, відзначеного у хворих на ЛЗН, визначає необхідність обстеження на зараженість ВЗН усіх захворілих із такими ознаками в період активності переносників.

5. Моніторинг за циркуляцією ВЗН, своєчасне прове-

дення діагностичних досліджень, а також здійснення заходів, спрямованих на зниження кількості комарів і захист від них населення, будуть сприяти запобіганню епідемічним ускладненням щодо ЛЗН.

ЛІТЕРАТУРА

1. Львов Д. К. Лихорадка Западного Нила // Вопр. вирусологии. — 2000. — № 2. — С. 4-9.

2. WEST NILE VIRUS UPDATE 2003 — CANADA (27). ProMED. November 13, 2003. promedmail.org. archiv number: 20031113. 2811 Available from: URL: <http://www.healthnet.org/programs/promed.html>.

3. West Nile virus in Mexico: Evidence of Widespread circulation since July 2002 / I. G. Estrada-Franco, R. Navarro-Lopez, D. W. C. Beasley et al. // Emerg. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 9, N 12. — P. 1604-1607.

4. Львов Д. К. Значение вновь возвращающихся инфекций в биобезопасности // Вопр. вирусологии. — 2002. — № 5. — С. 4-7.

5. Shi P. V., Wong S. J. Serologic diagnosis of West Nile virus infection: Wadsworth Center, New York State Department of Health, Albany 12201, USA. ship@wardsworth.org // Expent Rew Mol Diagn. — 2003. — N 3(6). — P. 733-741.

6. Греков В. С. Арбовирусы Северо-Западного Причерноморья, экологически связанные с птицами: Дис. ... канд. биол. наук. — Одесса, 1980. — 197 с.

7. Урбах В. Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. — М., 1975. — 295 с.



СТАН МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНОГО І ПЛОДОВО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКУ У ВАГІТНИХ ІЗ НАРКОМАНІЯМИ

Одеський державний медичний університет

Вступ

За даними літератури, наркоманії у жінок виявляються в 20–25 %, із них 89 % хворих — жінки репродуктивного віку. Останнім часом відмічається збільшення частоти випадків та потяжчання клінічної картини наркоманії у вагітних, що часто призводить до розвитку плацентарної недостатності (ПН), фетоплацентарної недостатності (ФПН), хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода, затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР), передчасних пологів [3].

Результати морфологічних досліджень стану міометрія, спіральних артеріол, тканин плаценти свідчать про наявність у вагітних із наркоманіями патологічних змін стану судинної стінки, хоріальних ворсинок, строми плаценти [4], що може являти основу для розвитку змін матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку.

За даними деяких досліджень, у цілому, ПН характеризується порушенням кровотоку як у маткових артеріях, так і в артеріях пуповини. Спостереженнями [1; 6; 7] при ПН виявлені гемодинамічні зміни, які супроводжуються ЗВУР плода. Якщо плід вступає в пологи в стані гіпоксії або раніше переніс цей стан, то на фоні активного та тривалого скорочення матки можуть відбутися більш суттєві порушення в системі матка — плацента — плід, які негативним чином вплинуть на завершення пологів та перебіг раннього не-

натального періоду [2; 5; 8–11].

За даними літератури, дослідження гемодинаміки в системі матка — плацента — плід у вагітних із наркоманіями не проводилися. З нашої точки зору, з'ясування стану кровообігу може становити основу для пояснення причин високої питомої ваги ЗВУР плода у жінок з наркоманіями.

Метою даного дослідження було вивчення особливостей стану матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровотоку у вагітних із наркоманіями.

Матеріали та методи дослідження

Для досягнення поставленої мети нами було проведено комплексне динамічне обстеження 126 жінок у III триместрі вагітності, яких було розподілено таким чином: I група — 30 вагітних із фізіологічним перебігом вагітності (ФПВ); II група — 40 вагітних із наркоманіями; III група — 36 вагітних із наркоманіями та гестозом II половини вагітності; IV група — 20 вагітних із наркоманіями та хронічним пієлонефритом (ХП). Термін вживання наркотичних речовин коливався в межах від 1 до 15 років. Середній вік жінок становив (24,6 ± 2,3) року. Серед них народжували вперше 31 (32,29 %), повторно (2-гі–7-мі пологи) — 65 (67,71 %) жінок. Вагітність закінчилася своєчасними пологами у 35 (36,46 %) жінок, 61 (63,54 %) народили в терміні 34–37 тиж вагітності.

Всім вагітним основної та контрольної групи проводило-

ся комплексне загальноклінічне обстеження, кардіотокографічне дослідження за допомогою приладу Sonicaid, ультразвукове та доплерометричне дослідження проводили на приладі Siemens "Versa" з доплерівським блоком Dornier 2000, датчиком 3,5 МГц. При доплерометричному дослідженні визначалися показники систоло-діастолічного відношення (СДВ), індекс резистентності (ІР), пульсаційний індекс (ПІ) маткових артерій, спіральних артеріол та артерій пуповини.

Результати дослідження та їх обговорення

При обстеженні жінок із фізіологічним перебігом вагітності СДВ (табл. 1) у терміні 34–36 тиж становило 1,80 ± 0,11 та в 37–40 тиж 1,73 ± 0,10, у жінок із наркоманіями відповідно 2,22 ± 0,05 і 2,11 ± 0,07, у вагітних із наркоманіями та гестозами відповідно 2,32 ± 0,11 та 2,38 ± 0,10.

У вагітних із наркоманіями та ХП у 34–36 тиж — 2,55 ± 0,13, в 37–40 тиж — 2,61 ± 0,10. Показники СДВ у спіральних артеріолах (табл. 2) у жінок із ФПВ і наркоманіями в термінах 34–36 тиж становили 1,51 ± 0,09 і в 37–40 тиж 1,50 ± 0,07, тимчасом як у жінок з наркоманіями відповідно були 1,77 ± 0,08 та 1,79 ± 0,07.

У групі вагітних із наркоманіями та розвитком гестозу 2-ї половини вагітності в терміні 34–36 тиж показник СДВ у спіральних артеріолах становив 1,79 ± 0,08 та 1,89 ± 0,09. У вагітних із наркоманією та ХП



Таблиця 1

Показники СДВ в матковій артерії у вагітних із фізіологічним перебігом вагітності та наркоманіями, M±m

Групи обстежених жінок	Кількість	СДВ у матковій артерії	
		34–36 тиж	37–40 тиж
Вагітні з фізіологічним перебігом вагітності	30	1,80±0,11	1,73±0,10
Вагітні з наркоманіями	40	2,22±0,05	2,11±0,07
Вагітні з наркоманіями і гестозом 2-ї половини вагітності	36	2,32±0,11	2,38±0,10
Вагітні з наркоманіями та ХП	20	2,55±0,13	2,61±0,10
		P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,002 P ₁₋₄ <0,001	P ₁₋₂ <0,002 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₄ <0,001

Таблиця 2

Показники СДВ у спіральних артеріолах у вагітних із фізіологічним перебігом вагітності та наркоманіями, M±m

Групи обстежених жінок	Кількість	СДВ у спіральних артеріолах	
		34–36 тиж	37–40 тиж
Вагітні з фізіологічним перебігом вагітності	30	1,51±0,09	1,50±0,07
Вагітні з наркоманіями	40	1,77±0,08	1,79±0,07
Вагітні з наркоманіями і гестозом 2-ї половини вагітності	36	1,79±0,08	1,89±0,09
Вагітні з наркоманіями та ХП	20	1,80±0,07	1,94±0,10
		P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,05 P ₁₋₄ <0,05	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ <0,001

Таблиця 3

Показники СДВ в артеріях пуповини у вагітних із фізіологічним перебігом вагітності та наркоманіями, M±m

Групи обстежених жінок	Кількість	СДВ у артеріях пуповини	
		34–36 тиж	37–40 тиж
Вагітні з фізіологічним перебігом вагітності	30	2,38±0,07	2,20±0,18
Вагітні з наркоманіями	40	2,56±0,04	2,60±0,07
Вагітні з наркоманіями і гестозом 2-ї половини вагітності	36	3,12±0,12	3,28±0,08
Вагітні з наркоманіями та ХП	20	3,06±0,07	3,10±0,06
		P ₁₋₂ <0,001 P ₁₋₃ <0,002 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₃ <0,001 P ₂₋₄ <0,001	P ₁₋₂ <0,05 P ₁₋₃ <0,001 P ₁₋₄ <0,001 P ₂₋₃ <0,001 P ₂₋₄ <0,001

відповідно 1,80±0,07 і 1,94±0,10. Показники СДВ в артеріях пуповини у вагітних із ФПВ в терміни 34–36 та 37–40 тиж становили відповідно 2,38±0,07 та 2,20±0,18. У вагітних із наркоманіями відповідно 2,56±0,04 та 2,60±0,07. У вагітних із наркоманіями та гестозами відповідно 3,12±0,12 та 3,28±0,08. У вагітних із наркоманіями, ХП у 34–36 тиж — 3,06±0,07 та у 37–40 тиж — 3,10±0,06. Як показник периферійної судинної резистентності СДВ значно підвищується і є найбільшим у групі жінок із наркоманіями та гестозом (табл. 3).

Середньостатистичні дані показника СДВ у термінальних гілках артерії пуповини по направленості його змін співвідносяться з такими в артерії пуповини (табл. 4).

Подібні зміни характерні і для ПІ. Так, ПІ в матковій артерії у жінок із ФПВ (табл. 5) у терміни 34–36 тиж становив 0,850±0,050 та в 37–40 тиж 0,963±0,050, у вагітних із наркоманіями відповідно 0,793±0,020 і 0,730±0,030, у вагітних із наркоманіями та гестозами відповідно 0,831±0,030 та 0,860±0,050. У вагітних із наркоманіями та ХП у 34–36 тиж становив 0,820±0,020, у 37–40 тиж 0,730±0,030.

Показники ПІ в артеріях пуповини у жінок із ФПВ (табл. 6) в терміни 34–36 тиж становили 1,12±0,02 та в 37–40 тиж 1,021±0,060, у жінок із наркоманіями відповідно 1,060±0,030 і 1,041±0,040, у вагітних із наркоманіями та гестозами відповідно 1,41±0,02 та 1,046±0,030, у вагітних із наркоманіями та ХП відповідно 1,116±0,060 та 1,018±0,040. Показники ПІ в термінальних гілках артерії пуповини у вагітних із ФПВ (табл. 7) в терміни 34–36 тиж становили 1,120±0,028 та в 37–40 тиж 1,021±0,060, у жінок із наркоманіями відповідно 1,060±0,030 і 1,041±0,040, у вагітних із наркоманіями та гестозами відповідно 1,41±0,02 та 1,046±0,030. У вагітних із наркоманіями та



ХП відповідно $1,116 \pm 0,060$ та $1,018 \pm 0,040$.

Таблиця 4

Показники СДВ у термінальних гілках артерії пуповини у вагітних із фізіологічним перебігом вагітності та наркоманіями, $M \pm m$

Групи обстежених жінок	Кількість	СДВ у термінальних гілках артерії пуповини	
		34–36 тиж	37–40 тиж
Вагітні з фізіологічним перебігом вагітності	30	$1,82 \pm 0,07$	$1,84 \pm 0,07$
Вагітні з наркоманіями	40	$2,08 \pm 0,05$	$2,12 \pm 0,05$
Вагітні з наркоманіями і гестозом 2-ї половини вагітності	36	$2,46 \pm 0,07$	$2,50 \pm 0,08$
Вагітні з наркоманіями та ХП	20	$2,42 \pm 0,07$	$2,47 \pm 0,09$
		$P_{1-2} < 0,01$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$	$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-3} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$ $P_{2-4} < 0,001$

Висновки

Таким чином, при ФПВ зміни судинного опору за показниками СДВ пов'язані зі зниженням інтенсивності матково-плацентарно-плодового кровообігу. Показники СДВ, які відображають діагностичний компонент кровотоку в судинах, підкреслюють максимальне значення периферійної судинної резистентності, носять пристосовний характер і направлені на створення оптимальних умов для розвитку плода.

У вагітних із наркоманіями усіх трьох груп спостереження СДВ значно підвищується, що свідчить про порушення кровообігу в системі матка — плацента — плід. Подібні по направленості зміни характерні і для ПІ.

Таким чином, у вагітних із наркоманіями чітко простежується тенденція до зниження матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровообігу, який не завжди збігається зі станом центрального кровообігу і високою питомою вагою синдрому ЗВУР плода. Все це потребує пошуку додаткових пояснень щодо етіогенезу морфофункціональних змін фетоплацентарного комплексу і розвитку патологічних станів плода у вагітних, які вживають наркотичні препарати.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Игнатко И. В., Стрижаков А. Н.* Современные возможности и клиническое значение исследования внутриплацентарного кровотока // *Акушерство и гинекология.* — 1997. — № 1. — С. 23-26.
2. *Медведев М. В., Стрижакова М. А.* Клиническое значение доплерометрического исследования кровотока в маточных артериях при физиологическом и осложненном течении беременности // *Там же.* — 1991. — № 10. — С. 3-6.
3. *Москаленко В. Д.* Наркотики и беременность // *Вопросы наркологии.* — 1991. — № 1. — С. 39-44.

Таблиця 5

Показники ПІ в матковій артерії у вагітних із фізіологічним перебігом вагітності та наркоманіями, $M \pm m$

Групи обстежених жінок	Кількість	ПІ у матковій артерії	
		34–36 тиж	37–40 тиж
Вагітні з фізіологічним перебігом вагітності	30	$0,850 \pm 0,050$	$0,963 \pm 0,050$
Вагітні з наркоманіями	40	$0,793 \pm 0,020$	$0,730 \pm 0,030$
Вагітні з наркоманіями і гестозом 2-ї половини вагітності	36	$0,831 \pm 0,030$	$0,860 \pm 0,050$
Вагітні з наркоманіями та ХП	20	$0,820 \pm 0,020$	$0,730 \pm 0,030$
			$P_{1-2} < 0,001$ $P_{1-4} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,05$

Таблиця 6

Показники ПІ в артеріях пуповини у вагітних із фізіологічним перебігом вагітності та наркоманіями, $M \pm m$

Групи обстежених жінок	Кількість	ПІ у артеріях пуповини	
		34–36 тиж	37–40 тиж
Вагітні з фізіологічним перебігом вагітності	30	$1,12 \pm 0,02$	$1,021 \pm 0,060$
Вагітні з наркоманіями	40	$1,060 \pm 0,030$	$1,041 \pm 0,040$
Вагітні з наркоманіями і гестозом 2-ї половини вагітності	36	$1,41 \pm 0,02$	$1,046 \pm 0,030$
Вагітні з наркоманіями та ХП	20	$1,116 \pm 0,060$	$1,018 \pm 0,040$
		$P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$	



Таблиця 7

Показники ПІ в термінальних гілках артерії пуповини у вагітних із фізіологічним перебігом вагітності та наркоманіями, М±m

Групи обстежених жінок	Кількість	ПІ в термінальних гілках артерії пуповини	
		34–36 тиж	37–40 тиж
Вагітні з фізіологічним перебігом вагітності	30	1,120±0,028	1,021±0,060
Вагітні з наркоманіями	40	1,060±0,030	1,041±0,040
Вагітні з наркоманіями і гестозом II половини вагітності	36	1,41±0,02	1,046±0,030
Вагітні з наркоманіями та ХП	20	1,116±0,060	1,018±0,040
		$P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} < 0,001$ $P_{3-4} < 0,001$	

4. Патоморфологія спіральних артерій матки, пупочних судів и плаценти при порушеннях материнсько-плодового кровотока / М. К. Кадыров, А. П. Милованов, И. Н. Волощук и др. // Архив патологии. — 1991. — № 11. — С. 42-49.

5. Плацентарная недостаточность / Г. М. Савельева, М. В. Федорова, П. А. Клименко, Л. Г. Сичинаева. — М.: Медицина, 1991. — 276 с.

6. Сидорова И. С., Макаров И. О. Фетоплацентарная недостаточность.

Клинико-диагностические аспекты. — М.: Знание, 2000. — 127 с.

7. Стрижаков А. Н., Игнатенко И. В., Ковалева Л. Г. Становление и развитие внутриплацентарного кровообращения при физиологической беременности // Акушерство и гинекология. — 1996. — № 2. — С. 16-21.

8. Чернуха Е. А., Абубакирова А. М., Шехтман М. М. Беременность и роды высокого риска // Там же. — 2000. — № 4. — С. 9-14.

9. Alfirevic Z., Neilson J. P. Doppler ultrasonography in high-risk pregnancies: systematic review with meta-analyses // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 172. — P. 1379-1387.

10. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction / R. O. Bahado-Singh, E. Kovanci, A. Jeffres et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1999. — Vol. 180. — P. 750-756.

11. Umbilical Doppler waveforms and placental villous angiogenesis in pregnancies complicated by fetal growth restriction / T. Todros, A. Sciarone, E. Piccoli et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1999. — Vol. 93. — P. 499-503.

УДК 616.002.772:616-005.4:615.849.11-053.85

О. О. Якименко, Г. А. Тимченко

ВПЛИВ ЕЛЕКТРОМАГНІТНИХ ХВИЛЬ ДЕЦИМЕТРОВОГО І МІЛІМЕТРОВОГО ДІАПАЗОНІВ НА СТАН ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ, АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА РЕВМАТИЗМ У ПОЄДНАННІ З ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ ВІКОМ ПОНАД 40 РОКІВ

Одеський державний медичний університет

Вступ

Сьогодні у хворих віком понад 40 років часто діагностується поєднання ревматизму з ішемічною хворобою серця (ІХС). Актуальність даного поєднання пов'язана з більш тяжким клінічним перебігом захворювань. Хронічний запальний процес при латентній фазі ревматизму в осіб віком понад 40 років є одним з етіо-

логічних факторів розвитку атеросклерозу та проявів ІХС [1; 2]. В еритроцитах та плазмі крові хворих на атеросклероз виявляється значне підвищення концентрації малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів, що свідчить про посилення активності перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). На фоні переваги перекисних процесів над антиоксидантним захистом посилюється акти-

вація глутатіонредуктази та глутатіонпероксидази — ферментів, що беруть участь відповідно в процесах відновлення глутатіону та розщеплення гідроперекисів [3].

Лікування хворих із поєднаною патологією є складним завданням через необхідність призначення великої кількості патогенетично обґрунтованих препаратів та можливість виникнення побічних ефектів.



Тому актуальним залишається питання використання, поряд з медикаментозними, немедикаментозних методів лікування [4; 5]. Останнім часом широкого розповсюдження набули преформовані фізичні фактори, серед яких важливе місце посідають електромагнітні хвилі деци- та міліметрового діапазонів (ДМХ- і ММХ-(КХЧ)). Вони характеризуються широким терапевтичним спектром дії — регенераційними, гемодинамічними, імуномодулюючими властивостями. Під впливом КХЧ-терапії спостерігається тенденція до зниження рівня більш атерогенних класів ліпопротеїдів [6–8].

Відомо, що біологічна дія їх розповсюджується на системи антиоксидантного захисту (АОЗ). Через патогенетичні особливості розвитку атеросклерозу у цієї категорії хворих, відновлення антиоксидантного балансу має важливе значення у комплексному лікуванні і є одним із показників ефективності запровадженої терапії.

Метою нашого дослідження є вивчення впливу фізичних факторів (ДМХ і ММХ-терапії) на стан антиоксидантної системи у хворих на ревматизм у поєднанні з ІХС віком понад 40 років.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 100 хворих на ревматизм у поєднанні з ІХС і 50 хворих тільки на ІХС віком понад 40 років. Середній вік ($50 \pm 2,5$) років. Жінок — 71, чоловіків — 29. Серед обстежених хворих на ревматизм у поєднанні з ІХС переважали пацієнти (78 %) із тривалістю захворювання понад 30 років. Ревматизм у неактивній фазі діагностовано у 28 % хворих, в активній у 72 % (2 ступені активності). У плазмі крові оцінювали показники ПОЛ і АОЗ щодо накопичення малонового діальдегіду в реакції з тіобарбітуровою кислотою, активність глутатіонпероксида-

зи, активність каталази, супероксиддисмутази [9; 10]. Показники оцінювалися до і після лікування ДМХ і ММХ.

У контрольну групу увійшли 30 практично здорових донорів віком 40 років і більше.

Залежно від проведеного лікування хворих на ревматизм у поєднанні з ІХС було розподілено на три групи, однакові за основними клінічними та лабораторними показниками.

Пацієнти I групи ($n=50$) отримували тільки загальноприйнятую протизапальну та протишемічну медикаментозну терапію. Хворі II групи ($n=25$) додатково до основного лікування підлягали фізіотерапевтичному впливу. Їм призначали ДМХ-терапію на проекцію ділянки печінки й електрофорез 1%-м розчином дибазолу (2 мл) і 24%-м розчином еуфіліну (2 мл) синусомодулюючими струмами (СМС-форез).

Хворі III групи ($n=25$) додатково до медикаментозної терапії отримували ММХ-терапію (КХЧ) також на проекцію печінки.

Для ДМХ-терапії застосовувався апарат «Ромашка» з прямокутним випромінювачем. Він контактено розташовувався над ділянкою проекції печінки (потужність від 10–15 мВт/см², довжина хвилі 65 см, курс лікування — 10 процедур по 10 хв). Для СМС-електрофорезу використовувалася апарат «Ампліпульс-5», прокладки розміром 120x200 мм, розчин дибазолу 1%-й (+) розташовували на проекції печінки, а з еуфіліном 24%-м (-) — на попереково-крижовому з'єднанні; СМС (ампліпульс-терапія) збуджує нервові та м'язові волокна та пропріорецептори. У тканинах спостерігається поліпшення крово- та лімфообігу, підвищується проникність тканин. У цієї методики дія СМС-форезу додатково посилюється дією дибазолу й еуфіліну.

Для ММХ-(КХЧ)-терапії використовували апарат «Явь-1-2М» (довжина хвилі 7,1 мм, густина потоку потужності 10 мВт/см²), впливали на проекцію ділянки печінки. Курс лікування — 10 процедур по 10–15 хв. Враховуючи особливості біоритмів, фізичні процедури виконували в межах 11–13 год.

Статистичну обробку результатів проводили за допомогою стандартних варіаційних методів за Стьюдентом при використанні комп'ютерної програми „Statistica 5.0”.

Результати дослідження та їх обговорення

До лікування у хворих на ревматизм у поєднанні з ІХС показники ПОЛ та АОЗ значно відрізнялися від показників контрольної групи (табл. 1).

До лікування у хворих на ревматизм у поєднанні з ІХС відзначено порівняно з контролем вірогідне збільшення малонового діальдегіду ($P < 0,01$), супероксиддисмутази ($P < 0,05$), глутатіонпероксидази ($P < 0,05$) (див. табл. 1), що свідчить про більш виражене прискорення перебігу вільнорадикальних процесів і накопичення гідроперекисів ліпідів, які впливають на розвиток запального процесу у хворих на ревматизм у поєднанні з ІХС і підвищення антиоксидантного захисту як захисної дії організму. Зниження каталази більш виражено у хворих на ревматизм у поєднанні з ІХС, зниження її рівня свідчить про неспроможність цієї ланки антиоксидантного захисту.

Після лікування з використанням ММХ- та ДМХ-терапії (табл. 2) відновний стан плазми крові наближався до нормальних величин. Найбільш позитивні зміни спостерігались у II та III групах хворих (ДМХ-терапія у поєднанні з СМС-форезом та ММХ-терапія). Рівень малонового діальдегіду знизився у II і III групах



Таблиця 1

Стан перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту у хворих на ревматизм у поєднанні з ІХС до лікування порівняно з хворими на ІХС, М±m

Показники ПОЛ і АОЗ	Контрольна група, n=30	Хворі на ревматизм і ІХС, n=100	Хворі на ІХС, n=50
Малоновий діальдегід, мк М/л	0,63±0,03	1,21±0,02*	0,83±0,01*
Каталаза, мкат/л	0,48±0,01	0,26±0,01*	0,34±0,01*
Супероксиддисмутаза, у. о./л	1,06±0,01	1,84±0,01*	1,39±0,01*
Глутатіонпероксидаза, ммоль/(с.л.)	2,09±0,02	2,68±0,03*	2,55±0,03*

Примітка. * — Р для порівняння з контролем та групою ІХС були в межах < 0,01–0,05.

Таблиця 2

Стан перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту у хворих на ревматизм у поєднанні з ІХС до та після комплексного лікування, М±m

Показники ПОЛ і АОЗ	Р + ІХС до лікування**, n=100	I група — медикаментозна терапія **, n=50	II група — ДМХ+СМС**, n=25	III група — ММХ**, n=25
Малоновий діальдегід, мкМ/л	1,21±0,02	1,10±0,01	0,69±0,03	0,79±0,05
Каталаза, мкат/л	0,26±0,01	0,29±0,01	0,45±0,03	0,40±0,02
Супероксиддисмутаза, у. о./л	1,84±0,01	1,75±0,04	1,12±0,01	1,63 ±0,05
Глутатіонпероксидаза, ммоль/(с. л.)	2,68±0,03	2,52±0,05	2,10±0,01	2,48±0,05

Примітка. ** — Р для порівняння показників до та після лікування були в межах < 0,01–0,05.

та мав тенденцію до зниження у I групі.

Рівень каталази підвищувався в I групі несуттєво.

Рівень каталази в II групі після лікування підвищився в 1,7, в III групі — в 1,5 рази. Таким чином, в II та III групах цей показник значно покращився.

Також у цих групах спостерігалось найбільше зниження показників супероксиддисмутази і глутатіонпероксидази (P<0,05).

Аналіз динаміки показників ПОЛ і АОЗ у хворих на ревматизм у поєднанні з ІХС порівняно з хворими на ІХС виявив більш виражену антиоксидантну дію комбінованої терапії з застосуванням фізичних факторів — ДМХ+СМС-

форезу і ММХ(КВЧ)-терапії порівняно з медикаментозною терапією.

Висновки

1. У хворих на ревматизм у поєднанні з ІХС віком понад 40 років відзначається значна активація системи ПОЛ, що відображує більший ризик прогресування ІХС у даної категорії хворих.

2. Під впливом комбінованої терапії з використанням ММХ та ДМХ на ділянку печінки визначаються більш виражені позитивні зміни показників ПОЛ та АОЗ, ніж у хворих, які одержували медикаментозну терапію. Тобто знижується активність ПОЛ за показниками каталази, мало-

нового діальдегіду (P<0,05). Зростає АОЗ за показниками супероксиддисмутази та глутатіонпероксидази (P<0,05). Це відображає менший ризик прогресування атеросклерозу у даної категорії хворих.

3. Таким чином, є раціональним використання ММХ та ДМХ у поєднанні з СМС-форезом на ділянку печінки з урахуванням біоритмологічних коливань організму у комплексному лікуванні пацієнтів на ревматизм у поєднанні з ІХС.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Сочетание ревматизма и ИБС у лиц 40 лет и старше / Е. А. Якименко, Л. В. Закатова, В. В. Тбилели, И. М. Долженкова // Таврич. мед.-биол. вестник. — 2001. — Т. 4, № 3. — С. 54.*

2. *Волков В. И., Триполка С. А., Серик С. А. Липидно-метаболические факторы атерогенеза у больных ревматизмом // Укр. ревматол. журнал (додаток): Матеріали III націон. конгр. ревматологів України. — Дніпропетровськ, 2001. — С. 11.*

3. *Поляков А. Е. Липиды, атеросклероз и тромбоз. — Одесса: АОЗТ, 1997. — С. 22-24.*

4. *Ильяхи М. Г., Сергиенко Е. Н. Ревматизм: актуальные вопросы диагностики и лечения // Доктор. — 2002. — №1. — С. 19-21.*

5. *Seager J. M., Hawkei C. I. Indigestion and nonsteroidal anti-inflammatory drugs // British Medical Journal. — 2001. — Vol. 323. — P. 1236-1239.*

6. *Волошина О. Б. Принципи сполученого застосування фармакологічних препаратів і лікувальних чинників // Вестн. физиотерапии и курортологии. — 2002. — № 1. — С. 82.*

7. *Оржешковский В. В. Физиотерапия ревматизма // Там же. — № 2. — С. 40-42.*

8. *Антипова Н. М. Вплив терапії на показники перекисного окислення ліпідів у плазмі крові хворих на реактивні артрити хламідійної етіології // Одес. мед. журнал. — 2000. — № 1. — С. 72-74.*

9. *Камышников В. С. Справочник по клинико-лабораторной диагностике в двух томах. — Т. 2. — Минск, 2003. — С. 150-159.*

10. *Горячковский А. М. Справочное пособие по клинической биохимии. — Одесса, 1994. — С. 4-16.*



Ю. Б. Яценко

ПАТОГЕНЕТИЧНА УЧАСТЬ НЕЙТРОФІЛЬНИХ ГРАНУЛОЦИТІВ КРОВІ В РОЗВИТКУ ГОСТРОГО УШКОДЖЕННЯ ЛЕГЕНЬ У НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ КРИТИЧНИХ СТАНАХ

Буковинська державна медична академія, Чернівці

Вступ

Синдром гострого ушкодження легень (СГУЛ) — тяжка форма дихальної недостатності, особливості розвитку якої детермінуються поліетиологічністю пускового фактора [1; 2]. Проте, незалежно від причини, даний патологічний процес має загальний патогенез. На сьогоднішній день встановлено, що основою розвитку СГУЛ є активація нейтрофілів крові з подальшою їх агресією щодо «органа-мішені», яким виступає мікроциркуляторне русло легень [3]. Локальне порушення мікроциркуляції, вивільнення нейтрофілами ушкоджуючих факторів (кисневі радикали, секреторні дегранулянти — протеази, лізосомальні полікатіонні протеїни, цитокіни) призводять до ушкодження ендотелію легневих капілярів і альвеолярного епітелію, порушення реологічних властивостей крові, наслідком чого є набряк інтерстиціальної та альвеолярної тканини [4; 5]. Однак, при достатньо широкому висвітленні питань патогенезу нині не існує даних про клінічне та діагностичне значення показників гомеостазу при СГУЛ.

Мета дослідження — вивчити зміни показників активності нейтрофілів крові та особливості протеолітичної активності та фібринолізу кон-

денсату видихуваного повітря у новонароджених дітей при синдромі гострого ушкодження легень.

Матеріали та методи дослідження

Під спостереженням у відділенні інтенсивної терапії новонароджених ОДКЛ № 1 м. Чернівці знаходилося 40 новонароджених дітей, у яких на фоні основного захворювання визначався тяжкий ступінь респіраторного напруження, що потребував протезування дихальних функцій апаратом штучної вентиляції легень у режимі примусової вентиляції, включаючи гіпервентиляцію, а при самостійному диханні — методикою самостійного дихання під постійним позитивним тиском у режимі СРАР. До контрольної групи ввійшли 10 практично здорових новонароджених, які перебували на реабілітаційному лікуванні у лікарні.

Проводили дослідження легневих експіратів (конденсат видихуваного повітря — КВП) та плазми крові. Легневі експірати збирали з системи дихального контуру апарата штучної вентиляції легень (на видиху). Стан необмеженого протеолізу оцінювали за лізисом азоальбуміну (лізис низькодисперсних білків), азоказеїну (лізис високомолекулярних білків) та азоколу (лізис колагену) за допо-

могою реактивів фірми “Simko Ltd.” (Україна), використовуючи колорогенні сполуки з реєстрацією екстинції на фотокалориметрі КФК-2. Використовуючи реактиви цієї ж фірми, досліджували фібринолітичну активність шляхом інкубації азофібрину зі стандартною кількістю плазміногену. Інтенсивність фібринолізу оцінювали за ступенем забарвлення розчину в лужному середовищі в присутності ϵ -амінокапронової кислоти (неферментний фібриноліз) або без неї (сумарна фібринолітична активність). Різниця між ними відповідає інтенсивності ферментативного фібринолізу [6]. Дослідження нейтрофільних показників — фагоцитарного числа та фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів крові — проводили за методикою Е. Ф. Чернушенко та Л. С. Когосової; активність нейтрофільних гранулоцитів крові оцінювали за показниками їх киснезалежного метаболізму за даними НСТ-тесту, спонтанного та стимульованого (В. Park et al., 1968, у модифікації В. В. Климова та співавт., 1988).

Статистичну обробку результатів проводили методом варіаційної статистики за програмою Statistica v6.0 на РС IBM 586. Діагностична цінність тестів визначалася методами клінічної епіде-



міології за R. C. Greenberg, 1995.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведене клініко-пара-клінічне дослідження серед новонароджених дітей показало, що у дітей із синдромом гострого ушкодження легень спостерігалася підвищена порівняно з групою контролю активність нейтрофілів крові (фагоцитарне число, фагоцитарна активність, активність киснезалежного метаболізму).

При дослідженні показників протеолізу встановлена тенденція до ініціації нейтрофілами каскадних реакцій протеолізу. Про адгезивну секвестрацію активованих нейтрофілів у легенях свідчить вірогідний кореляційний зв'язок між показниками НСТ-тестів та деградацією низькомолекулярних білків, за даними інтенсивності лізису азоальбуміну ($r=0,88$; $P=0,04$). Крім того, при аналізі протеолітичної активності конденсату видихуваного повітря дітей

груп порівняння було встановлено підвищення активності показників протеолізу у новонароджених дітей із синдромом гострого ушкодження легень, особливо колагенолітичної активності. На підставі отриманих результатів можна припустити, що колагеназа нейтрофілів вибірково розщеплює колаген на фрагменти, впливаючи на базальну мембрану, та призводить до некрозу епітеліальних клітин. Це ушкоджує судини та порушує периферичний кровообіг на рівні мікроциркуляції («криза мікроциркуляції»).

Дослідження легеневого експірату у дітей груп спостереження показало збільшення показників фібринолітичної активності в конденсаті видихуваного повітря у новонароджених, які перебували в критичному стані. Проведений кореляційний аналіз показав, що ці процеси пов'язані з активацією локального протеолізу. Встановлений вірогідний зв'язок між активацією колагенолітичної активності в легенях та показниками як ферментного

локального фібринолізу, так і неферментного ($r=0,57$; $P=0,005$ та $r=0,5$; $P=0,014$ відповідно). На підставі отриманих результатів можна стверджувати, що активацію фібринолізу в легенях можна розцінювати як самостійний процес, а підвищення фібринолітичної активності як наслідок патофізіологічної активації плазміногену фактором Хагемана в даному випадку можна розглядати як захисну реакцію організму на тромбоемболізацію легеневої судин. Крім того, проведений кореляційний аналіз встановив вірогідні зв'язки між фагоцитарною активністю нейтрофілів, а також фагоцитарним числом та показниками ферментативної фібринолітичної активності легеневого експірату ($r=0,7$; $P<0,05$). Проте підвищення фагоцитарної активності на фоні внутрішньосудинної легеневої гіперкоагуляції можна розглядати як маркер стану плазмінової системи, що спрямована на розчинення та елімінацію тромбоцитарно-фібринових агрегатів та, вірогідно, є прогностично

Таблиця

Стан протеолітичної та фібринолітичної активності легеневого експірату та імунологічних показників крові

Показники	Група контролю, n=10	Гостре ушкодження легень, n=40	P
Конденсат видихуваного повітря			
Лізис азоальбуміну, E_{440} /(мл·год)	1,15±0,06	1,88±0,12	$P<0,05$
Лізис азоказеїну, E_{440} /(мл·год)	1,50±0,06	2,05±0,15	$P<0,05$
Лізис азоколу, E_{440} /(мл·год)	0,20±0,01	0,40±0,07	$P<0,05$
Сумарна фібринолітична активність, мкмоль азозібрину/1мл за 1 год	0,50±0,05	0,75±0,05	$P<0,05$
Неферментативна фібринолітична активність, мкмоль азозібрину/1мл за 1 год	0,21±0,02	0,35±0,03	$P<0,05$
Ферментативна фібринолітична активність, мкмоль азозібрину/1мл за 1 год	0,29±0,04	0,41±0,03	$P<0,05$
Кров			
Фагоцитарна активність, %	70,9±1,4	84,2±4,8	Немає відмінностей
Фагоцитарне число	3,7±0,2	11,2±2,2	$P<0,05$
НСТ-тест спонтанний, %	16,29±0,70	35,40±5,95	$P<0,05$
НСТ-тест стимульований, %	40,3±1,9	45,60±6,04	Немає відмінностей



сприятливою ознакою. Отже, активація протидіючих тромбоутворенню систем являє собою значний фібринолітичний резерв, який в умовах патології може бути вагомою компенсаторною реакцією, яка запобігає виникненню внутрішньосудинного згортання крові на рівні мікроциркуляції в легенях.

Про участь нейтрофілів у даному каскаді реакцій можна говорити й опосередковано на підставі показників киснезабезпечення їх метаболізму. Так, встановлені від'ємні кореляційні зв'язки між показниками НСТ-тесту та колагенолітичною активністю конденсату видихуваного повітря ($r = -0,71$; $P < 0,05$), а також показниками сумарного фібринолізу за рахунок неферментативного ($r = -0,72$ – $-0,77$); $P < 0,05$) можуть свідчити про надмірне споживання нейтрофілів у мікросудинах легень. Отримані результати підтверджують сучасні уявлення про участь нейтрофілів у пусковому механізмі розвитку даного патологічного стану, які в активованому стані утворюють та вивільняють кисневі радикали, секреторні дегранулянти, що мають пряму ушкоджуючу дію на ендотеліальні клітини.

Таким чином, отримані результати показали, що у дітей в критичних станах трапляються порушення в системі гомеостазу. В основі розвитку синдрому гострого ушкодження легень значне місце посідає стан рівноваги локального протеолізу та фібринолізу на рівні альвеоло-бронхіолярного простору, що вказує на доцільність пошуку засобів, сприяючих нормалізації даних патофізіологічних механізмів. Дослідження даних показників у легеневому експіраті доцільно використовувати як діагностичний маркер СГУЛ, а також як клінічний

моніторинг при веденні дітей із синдромом гострого ушкодження легень. Так, чутливість діагностичного тесту дослідження показника колагенолітичної активності легеневого експірату (діагностична межа лізису азоколу $0,46$ мкмоль/(мл · год)) становить 50% , специфічність — $85,7\%$. Позитивна передбачуваність (цінність) даного тесту $85,7\%$, негативна — 50% . Чутливість діагностичного тесту дослідження показника сумарної фібринолітичної активності легеневого експірату (діагностична межа азофібрину $0,7$ мкмоль/(мл · год)) становить 60% , специфічність — $61,5\%$. Позитивна передбачуваність (цінність) даного тесту $37,5\%$, негативна — 80% . Як видно із отриманих результатів, даний діагностичний тест може бути і хибнопозитивним, що може спостерігатися при бронхітах, пневмоніях та інших запальних процесах з боку легеневої системи. Але, як показали наші дані, ризик наявності СГУЛ у дитини з підвищеним показником лізису колагену в легеневому експіраті становить 50% , відносний ризик — $3,5$ (95 % ДІ: $0,52$ – $23,4$). Ризик наявності СГУЛ у дитини з підвищеним показником сумарної фібринолітичної активності в легеневому експіраті становить 60% , відносний ризик — $1,56$ (95 % ДІ: $0,58$ – $4,19$) з пропорційністю шансів $2,4$ (95 % ДІ: $0,29$ – $19,7$).

Висновки

1. У новонароджених у критичних станах з клінічними ознаками респіраторної декомпенсації як наслідок розвитку синдрому гострого ушкодження легень спостерігається підвищення протеолітичної та фібринолітичної активності конденсату видихуваного повітря, що зумовлено актива-

цією нейтрофільних гранулоцитів крові.

2. Дослідження показників локального протеолізу та фібринолізу, за даними їх активності в конденсаті видихуваного повітря, можна використовувати як маркер синдрому гострого ушкодження легень у новонароджених при критичних станах, а також як неінвазивний метод моніторингу даного синдрому.

ЛІТЕРАТУРА

1. Вермель А. Е. Острый респіраторный дистресс-синдром // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. — 2003. — № 5. — С. 57-63.
2. Кассиль В. Л., Золотокрылина Е. С. Острый респіраторный дистресс-синдром в свете современных представлений // Вестн. интенс. терапии. — 2000. — № 4. — С. 3-11.
3. Pulmonary microvascular fracture in patient with acute respiratory distress syndrome / J. R. Hotchkiss, D. A. Simonson, D. J. Marek et al. // Crit. Care Med. — 2002. — Vol. 30, N 10. — P. 2368-2370.
4. Neutrophil elastase promotes lung microvascular injury and proteolysis of endothelial cadherins / D. Carden, F. Xiao, C. Moak et al. // Am. J. Physiol. — 1998. — Vol. 124, N 2. — P. 385-392.
5. Circulating neutrophil concentration and respiratory distress in premature infants / P. J. Ferrera, T. Bunch et al. // J. Pediatrics. — 2000. — Vol. 136, N 4. — P. 466-472.
6. Кухарчук О. Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.05 / Одес. мед. ін-т. — Одеса, 1996. — 37 с.



О. А. Лоскутов, С. П. Спісаренко, О. І. Місюра, К. В. Руденко,
М. Ю. Хальвані, В. В. Лазоришинець

КЛІНІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ЦЕФТАЗИДИМУ (ОРЗИДУ) В КАРДІОХІРУРГІЧНІЙ ПРАКТИЦІ ПРИ ЛІКУВАННІ СЕПТИЧНИХ СТАНІВ У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ВІКУ

Інститут серцево-судинної хірургії ім. М. М. Амосова АМН України, Київ

Вступ

Не зважаючи на значні успіхи в галузі антибактеріальної терапії частота тяжких госпітальних інфекцій залишається високою і в деяких випадках є причиною смерті хворих [4].

За даними Р. Eggimann і співавторів [4], частота виявлення госпітальної інфекції у пацієнтів, що перебувають на лікуванні у відділеннях інтенсивної терапії, і спричинена її наявністю кількість інфекційних ускладнень становить відповідно 20 і 29 % щороку.

Дослідження, проведені в інституті хірургії ім. О. В. Вишневського (Москва), показали, що летальність при хірургічному сепсисі може коливатися від 41,1 до 53,3 % [1]. Смертність від гнійно-септичних ускладнень у структурі загальної летальності серед пацієнтів, прооперованих у 2003 р. на базі відділення хірургічних методів лікування вроджених вад серця (ВВС) у дітей молодшого віку ІССХ ім. М. М. Амосова АМН України (Київ), становила у середньому 9,4 %.

Такі результати багато в чому зумовлені складністю оперованої патології, екстремністю хірургічного втручання і початковою наявністю у пацієнтів супровідної патогенної мікрофлори.

Так, серед 388 операцій зі штучним кровообігом, виконаних на базі відділення хірургічних методів лікування ВВС у

дітей молодшого віку ІССХ ім. М. М. Амосова АМН України (Київ) в 2003 р., 32 % належали до розряду складних і нових. Тим же часом у 27,4 % випадків на доопераційному етапі у даного контингенту хворих була виявлена грамнегативна (Гр(-)) паличкова або грампозитивна (Гр(+)) кокова мікрофлора.

Полімікробний характер інфекції, наявність тяжкої супровідної патології, збільшення кількості інвазивних процедур, а також широке застосування судинних катетерів та імплантація протезів також є істотними факторами, що збільшують кількість септичних післяопераційних ускладнень [3; 5].

Як було показано в публікаціях М. Kollef і співавторів [6], серед факторів ризику госпітальної летальності неадекватна антибактеріальна (АБ) терапія посідає перше місце, випереджаючи поліорганну дисфункцію, онкологічні захворювання, літній вік пацієнтів і т. д.

Вибір найадекватнішого терапевтичного режиму АБ терапії частіше уявляється складним завданням, особливо при лікуванні інфекційних захворювань і септичних станів у дітей молодшого віку.

Відомо, що багато антибіотиків мають побічну дію, а це ще більше підвищує важливість оцінки співвідношення ризику й ефективності при застосуванні подібних препаратів у дітей [2].

Метою даної роботи було дослідження клінічної ефективності цефтазидиму (орзиду) і вираженості можливих побічних ефектів його дії в терапії септичних станів у дітей молодшого віку, прооперованих з приводу ВВС в умовах штучного кровообігу (ШК).

Матеріали та методи дослідження

У дослідження було включено 164 пацієнти, яким на базі відділення хірургічних методів лікування ВВС у дітей молодшого віку ІССХ ім. М. М. Амосова АМН України у першому півріччі 2004 р. в умовах ШК було виконано радикальну хірургічну корекцію вади.

З усього масиву спостережень було виділено групу хворих із 17 дітей (10,4 % випадків), яким у ранньому післяопераційному періоді, у зв'язку з клінічною неефективністю планової антимікробної терапії через маніфестацію септичного процесу до схеми лікування, що проводилося, було включено цефтазидим (орзид).

Вік пацієнтів, що одержували цефтазидим (орзид), варювався від 5 міс до 7 років (у середньому 2,7 року), маса хворих — від 5 кг 300 г до 24 кг (у середньому 12,4 кг).

Тривалість курсу терапії цефтазидимом (орзидом) визначалася динамікою клінічного стану пацієнтів і становила в середньому 10 днів.

Під час проведення АБ терапії оцінювали вираженість



температурних реакцій, загальний лейкоцитоз, індекс зрушення нейтрофілів (ІЗН) за О. М. Капітаненко, лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ) за Кальф-Каліфом, біохімічні аналізи крові (рівень аланін-амінотрансферази (АЛТ), сечовини, креатиніну, наявність білірубінемії), наявність диспепсичних явищ з боку шлунково-кишкового тракту, зміни в неврологічному статусі пацієнтів, динаміку загального клінічного стану хворих (за шкалою APACHE II).

Посів біологічного матеріалу (кров, мокрота, виділення з рани, ексудат серозних порожнин та ін.) для верифікації мікроорганізмів, а також їх ідентифікацію проводили за загальноприйнятою схемою з використанням системи Walkaway-40. Дослідження чутливості проводили за допомогою диско-дифузного методу відповідно до рекомендацій NCCLS на агарі Мюллера — Хінтона.

Результати дослідження та їх обговорення

Кількість позитивних бактеріологічних посівів у культурах крові обстежених пацієнтів становила 4 випадки (23,5 %). У одного хворого (5,9 % випадків) верифікацію збудника інфекційного процесу

(*S. aureus*) здійснено на підставі позитивних посівів з рани.

При вивченні чутливості мікрофлори до основних антибактеріальних препаратів було виявлено, що в період дослідження високу активність щодо Гр(-) паличкової флори виявляли цефтазидим (орзид) (74,2 %), аміноглікозиди III покоління (амікацин) (74,2 %), фторхінолони, рівень чутливості до яких визначався у 71,4 % випадків, і карбапенеми (тієнам) 78,1 %. Показники чутливості Гр(-) паличкової флори до цефалоспоринов I–II покоління дорівнював 12,5 %.

Згідно з даними про чутливість мікрофлори до антибактеріальних препаратів і через відсутність ефекту від попередньої АБ терапії до комплексної антимікробної терапії було залучено цефтазидим (орзид) у поєднанні з амікацином і флуконазолом (таблиця).

Як видно з таблиці, незважаючи на антибактеріальну терапію, що проводилася, пацієнти перебували у тяжкому стані (17–19 балів за шкалою APACHE II). Тяжкість стану була зумовлена вираженістю септичного процесу і рівнем ендогенної інтоксикації. Температура тіла в цей період в середньому становила 38 °С, з періодами підвищення до 39 °С 2–3 рази на добу.

У розгорнутих клінічних аналізах крові виявлявся виражений лейкоцитоз, що перевищував більш ніж утричі показники норми. Гематологічні індекси інтоксикації (ЛІІ та ІЗН) були підвищені в 2,6 і 2 рази відповідно. Спостерігалось підвищення рівня АЛТ у середньому на 29 % і креатиніну — на 27,3 %.

Диспепсичні явища у вигляді млявої перистальтики і здуття живота потребували у цей період стимуляції діяльності шлунково-кишкового тракту.

Зміни в неврологічному статусі пацієнтів виражалися в зниженні активності, астенизації, періодично виникаючій судомній готовності при підвищенні температури тіла до 39 °С.

Такий стан хворих у 52,9 % випадків потребував проведення штучної вентиляції легень й активної дезінтоксикаційної терапії.

Через три доби після введення в схему антибактеріальної терапії цефтазидиму (орзиду) у поєднанні з амікацином і флуконазолом спостерігалися нормалізація температури тіла і зниження рівня лейкоцитів на 32 % порівняно з попередніми значеннями.

Гематологічні показники ендогенної інтоксикації в цей пе-

Таблиця

Динаміка клінічного стану пацієнтів і маркерів ендогенної інтоксикації на фоні комплексної антибактеріальної терапії з використанням цефтазидиму (орзиду)

Клінічні показники	До призначення цефтазидиму (орзиду)	Після застосування цефтазидиму (орзиду)		
		Через 3 доби	Через 7 діб	Через 10 діб
Температура тіла, °С	38,0±1,0	37,1±0,3	36,9±0,3	36,8±0,2
Лейкоцити, × 10 ⁹ /л	20,3±3,7	13,8±2,9*	7,2±0,6*	6,9±1,3
ЛІІ, відн. од.	2,6±0,4	1,82±0,20*	1,22±0,20	1,06±0,04
ІЗН, відн. од.	0,12±0,03	0,09±0,02*	0,07±0,01*	0,06±0,01
Креатинін, ммоль/л	0,12±0,02	0,11±0,01	0,70±0,01*	0,70±0,02
АЛТ, мкмоль/л	1,29±0,02	0,70±0,02*	0,60±0,01	0,40±0,01
Загальний білірубін, мкмоль/л	24±2	21±3	16±2	14 ±1
Бали за APACHE II	18±1	12±1*	5±1*	4±1
Диспепсія	+	+	+	±
Зміни в неврологічному статусі	+	-	-	-

Примітка. * — P<0,05 порівняно з попереднім значенням.



ріод також мали статистично вірогідну динаміку зниження. Так, рівень ЛІІ зменшився на 30 %, показники ІЗН знизилися на 25 % щодо попередніх значень. Під час проведення терапії цефтазидимом (орзидом) не спостерігалось явищ наростання неврологічної симптоматики, пов'язаної з нейротоксичною дією препарату, на фоні його внутрішньовенного введення.

Про відсутність токсичної дії даного антибіотика свідчить і динаміка показників креатиніну, який знижувався наприкінці третьої доби до норми, і рівня АЛТ, зменшення якої було зафіксоване на 45,7 %.

Через 10 діб після прийому цефтазидиму (орзиду) було відмічено нормалізацію температури тіла, зниження лейкоцитозу до $(6,9 \pm 1,3) \cdot 10^9/\text{л}$. І хоча показники ЛІІ у 28,6 % випадків (4 пацієнти) були підвищені на 10 %, значення ІЗН, рівень креатиніну, АЛТ і загального білірубіну в цей період відповідали нормальним значенням.

Клінічний стан пацієнтів за шкалою АРАСНЕ ІІ оцінювався в середньому в (4 ± 1) бал.

Таким чином, використання цефтазидиму (орзиду) в комп-

лексній терапії дітей молодшого віку з клінічними ознаками септичного процесу дозволило нам одержати позитивний клінічний ефект за відсутності ознак токсичної дії препарату на організм.

Висновки

1. При вивченні чутливості мікрофлори до основних антибактеріальних препаратів у групі обстежених хворих було виявлено, що високу активність щодо Гр(-) паличкової флори проявляли цефтазидим (орзид) — 74,2 %, — аміноглікозиди ІІІ покоління (амікацин) — 74,2 %, — фторхінолони — 71,4 % — і карбапенеми — 78,1 %.

2. При введенні в схему комплексної антибактеріальної терапії цефтазидиму (орзиду) спостерігалась вірогідна динаміка зниження гематологічних показників ендогенної інтоксикації (індексу зрушення нейтрофілів за О. М. Капітаненко і лейкоцитарного індексу інтоксикації за Кальф — Каліфом), зниження рівня креатиніну й аланінамінотрансферази за відсутності ознак нейротоксичної дії препарату на організм.

3. Використання цефтазидиму (орзиду) в комплексній

терапії у дітей молодшого віку з клінічними ознаками септичного процесу за умови вибіркової чутливості виділеної мікрофлори до препарату і неефективності попередньої антибактеріальної терапії дозволило одержати позитивний клінічний ефект за відсутності ознак токсичної дії препарату на організм.

ЛІТЕРАТУРА

1. Белобородов В. Б. Сепсис — современная проблема клинической медицины // Рус. мед. журнал. — 1997. — № 24 (5). — С. 1589-1596.
2. Исаков Ю. Ф., Белобородова Н. В. Сепсис у детей. — М., 2001. — 369 с.
3. Archibald L., Phillips L., Monnet D. Antimicrobial resistance in isolates from inpatients and outpatients in the United States: increasing importance of the intensive care unit // Clin. Infect. Dis. — 1997. — Vol. 24. — P. 211-215.
4. Eggimann Ph., Pittet D. Infection Control in the ICU // Chest. — 2001. — Vol. 120. — P. 2059-2093.
5. Kollef M. H. The prevention of ventilator-associated pneumonia // N. Engl. J. Med. — 1999. — Vol. 340. — P. 627-634.
6. Inadequate Antimicrobial Treatment of Infections / M. H. Kollef, G. Sherman, S. Ward, V. J. Fraser // Chest. — 1999. — Vol. 115. — P. 462-474.

УДК 616.314:615.477.88:616.311-002.828

І. А. Паненко, Ю. Г. Романова

ЧАСТОТА РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ГРИБКОВИХ УРАЖЕНЬ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА У ПАЦІЄНТІВ ЗІ ЗНІМНИМИ ЗУБНИМИ ПРОТЕЗАМИ

Одеський державний медичний університет

Грибкові захворювання слизової оболонки порожнини рота — досить розповсюджена патологія у стоматології. За даними різних авторів, частота розповсюдження грибкових стоматитів у загальній кількості хворих з ураженням слизової оболонки порожнини рота становить від 50 до 90 % [1–4].

Як відомо, грибкові ураження слизової оболонки порожнини рота спричиняються грибами, які постійно присутні у флорі рота як сапрофіти, наприклад кандиди, актиноміцети, аспергіли, споротрихуми [4; 5]. Ці гриби перетворюються у патогенні та спричиняють клінічні мікози слизової оболонки

порожнини рота тільки при появі несприятливих для організму умов.

Особливу групу утворюють кандидози протезного походження, коли провокуючим фактором є базис знімного протеза. *Candida albicans* має велику адсорбційну здатність до стоматологічних полімерів



[6; 7]. Колонізація внутрішньої поверхні протезів грибами Кандида, що виникає при зниженні імунного захисту організму, з подальшим заселенням грибами всієї слизової оболонки рота сприяє розповсюдженню запального процесу у вигляді «грибкових стоматитів».

Слід зазначити, що досі є дуже мало даних про розповсюдження грибкових стоматитів у протезоносіїв з незнімними, а також із знімними зубними протезами.

Мета цього дослідження полягала у вивченні частоти спостережень грибкових уражень слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів зі знімними зубними протезами та визначенні питомого рівня кандидозів у загальній кількості «протезних» стоматитів.

Для одержання статистично значущих показників було обстежено 100 осіб з повними знімними та частковими пластинковими зубними протезами, якими вони користувалися від 3 міс до 15 років і звернулися до стоматологічної установи зі скаргами на неприємні відчуття в порожнині рота. При цьому одні з них вперше звернулися з подібними скаргами, в анамнезі других спостерігалися часті рецидиви, але вони не зверталися по допомогу, треті зазначали постійну наявність на слизовій оболонці елементів ураження. Причому в останніх після призначеного лікування симптоми стоматиту зникали, але потім знов виникали. Усі пацієнти стверджували, що до використання знімних протезів ураження слизової оболонки порожнини рота у них не було.

При обстеженні у більшості пацієнтів (81 % від усіх, що звернулися по допомогу) було зафіксовано ураження слизової оболонки порожнини рота різного ступеня виразності. Наше завдання полягало в диференційному підході для виявлення саме грибкового стоматиту.

Матеріали та методи дослідження

Проведено огляд слизової оболонки порожнини рота у 100 протезоносіїв віком від 32 до 72 років. Діагностичною ознакою для відбору пацієнтів служила характерна для грибкових стоматитів клінічна картина ураження слизової оболонки: наявність щільно спаяного зі слизовою оболонкою порожнини рота білястого нальоту і поверхневих виразок та типових скарг [1; 4]. При цьому обов'язковою умовою була наявність патологічного осередку в ділянці протезного ложа [8].

Подальшу діагностику кандидозу в більшості випадків спрямовували на виявлення грибів під час бактеріологічного дослідження об'єктів ротової порожнини.

Матеріал для бактеріологічного дослідження брали зі слизової оболонки порожнини рота за допомогою стерильних ватно-марлевих тампонів з осередків ураження і з різних цяток на слизовій оболонці (тверде й м'яке піднебіння, язик, щока на рівні змикання зубів і в ділянці вивідних проток привушних слинних залоз, під'язиковий простір, кути рота).

Тампон поміщали в стерильну пробірку зі спеціальним середовищем. Після 5-хвилинного рівномірного струшування з пробірки відбирали 0,5 мл суспензії й рівномірно розподіляли по поверхні середовища Сабуро в чашці Петрі. Посіви витримували в термостаті 48 год при температурі 37 °С. Кількість вирослих колоній визначали з розрахунку: змив з 1 тампона в 1 мл середовища [1; 9].

Наявність грибкового стоматиту визначали за наявності сукупних факторів: характерної клінічної картини, кількості колоній Кандида (понад 1000 в 1 мл змиву з тампона).

Результати дослідження та їх обговорення

З 64 обстежених пацієнтів з повними знімними протезами при огляді слизової оболонки порожнини рота тільки у 55 осіб було відмічено запальне ураження слизової оболонки порожнини рота. Але при цьому клінічна картина, характерна для кандидозу, зафіксована лише у 32 і у 29 з них висіяно гриби, але лише у 23 пацієнтів кількість грибів була більше 1100 на тампон, що підтверджувало у них діагноз «грибковий стоматит». Отже, серед «протезних» стоматитів із повними знімними протезами питома вага грибкових стоматитів становила 42 %.

З-поміж 16 осіб з частковими пластинковими протезами характерна «кандидозна» клінічна картина ураження слизової оболонки порожнини рота спостерігалася лише у 5 пацієнтів, яким було поставлено діагноз «протезний стоматит»; гриби роду Кандида в кількості понад 2 тис. на тампоні були виявлені лише у 4 хворих, отже підтвердження діагнозу «грибковий стоматит» становило 25 % щодо зафіксованого у цій групі пацієнтів із протезним стоматитом (таблиця).

У пацієнтів з бюгельними протезами грибковий стоматит становив 20 % усіх випадків ураження слизової оболонки порожнини рота. У середньому ж, як показали наші дослідження, питома вага грибкових стоматитів у загальній кількості зафіксованих уражень слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів зі знімними протезами дорівнює 29 %.

Виходячи з анамнезу пацієнтів, які стверджували, що до початку користування знімними зубними протезами у них не спостерігалася уражень слизової оболонки порожнини рота, а також беручи до уваги результати цих досліджень,



Кількість пацієнтів зі знімними зубними протезами, в яких виявлено гриби в ротовій порожнині

Вид зубного протеза	Кількість обстежених осіб	Кількість осіб з ураженнями слизової оболонки порожнини рота	Клінічна картина, характерна для кандидозу (з них осіб, у яких виявлено гриби)	Кількість грибів на тампон					Усього пацієнтів із вмістом грибів більше 1100 на тампон
				від 100 до 900 (1000)	від 1100 до 2000	від 2100 до 3000	від 3100 до 5000	від 5000 і більше	
Повний знімний протез (47 на верхній щелепі та 17 на нижній щелепі)	64	55	32 (29)	5	4	4	13	2	23
Частковий знімний протез (14 на верхній щелепі та 6 на нижній щелепі)	20	16	5 (4)	—	—	3	1	—	4
Бюгельний протез (9 на верхній щелепі та 7 на нижній щелепі)	16	10	2 (2)	—	—	2	—	—	2
Усього	100		39 (35)	5	4	9	14	2	29

можна зробити висновок, що знімний зубний протез є фактором, який сприяє створенню умов для зростання й підсиленого розмноження грибкової флори. Найбільш несприятливим у цьому відношенні є повний знімний протез, особливо на верхній щелепі. Із 23 пацієнтів з повними знімними протезами у 56 % було виділено від 3000 до 5000 грибів і у 9 % — понад 5000 в 1 мл змиву з тампона, який використовувався для взяття бактеріологічного матеріалу з поверхні слизової оболонки порожнини рота. Найменша частота уражень грибами слизової оболонки порожнини рота при використанні бюгельних протезів. Виділених колоній грибів більш ніж 3000 у пацієнтів з бюгельними протезами не спостерігалося. Проте навіть якщо бюгельний протез має найменшу площину стикання ак-

рилового базису з поверхнею слизової оболонки порожнини рота, він здатний ініціювати розвиток грибкової флори.

Таким чином, результати досліджень показали, що грибкові стоматити є досить розповсюдженими у протезоносців, що зумовлює необхідність пошуків профілактичних і лікувальних заходів у цієї категорії пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Марченко А. І., Руденко М. М. Кандидози слизової оболонки порожнини рота. — К.: Здоров'я, 1978. — 72 с.
2. Сергєєв А. Ю., Сергєєв В. Кандидоз (Природа інфекції, механізми агресії та захисту, лабораторна діагностика, клініка та лікування). — К.: Триада, 2001. — С. 213-213.
3. Малы́й В. П. Кандидоз // Сучасні інфекції. — 2002. — № 2. — С. 92-104.

4. Fotos P. G., Hellstein J. W. Candida and candidosis. Epidemiology, diagnosis and therapeutic management // Dent. Clin. North. Am. — 1992. — Vol. 36, N 4. — P. 857-878.

5. Почтар В. Н., Скиба В. Я. Кандидоз слизової оболонки порожнини рота // Вісник стоматології. — 2002. — № 4. — С. 101-106.

6. Kulak Y., Arıkan A. Existence of candida albicans and microorganisms in denture stomatitis patients // J. Oral-Rehabil. — 1997. — Vol. 24, N 10. — P. 788-790.

7. Sato M., Tsuchiya H. Growth inhibition of oral bacteria related to denture stomatitis by anti-candidal chalcones // Aust-Dent-J. — 1997. — Vol. 42, N 5. — P. 343-346.

8. Oral candida of asymptomatic denture wearers / I. Berdicevsky, H. Ben-Aryeh, R. Szargel, D. Gutman // Int. J. Oral. Surg. — 1980. — Vol. 9, N 2. — P. 113-115.

9. Биргер М. О. Справочник по микробиологическим и вирусологическим методам исследования. — М.: Медицина, 1967. — 267 с.





УДК 616.43:612.017

М. Л. Кирилюк, О. І. Погорєлова

АНАЛІЗ ДВОХ ВИПАДКІВ ПОЄДНОНОЇ ЕНДОКРИННОЇ ПАТОЛОГІЇ З ПОЗИЦІЇ СУЧАСНИХ ПОГЛЯДІВ НА ПАТОГЕНЕЗ АВТОІМУННИХ ПОЛІЕНДОКРИНОПАТІЙ

Одеський державний медичний університет

Висока питома вага автоімунної патології ендокринних залоз, різноманітність її клінічних проявів викликають постійний інтерес у науковців різних галузей [1; 5]. За даними популяційних досліджень, автоімунний тиреоїдит виявляється у 1 % населення, а ознаки його субклінічних форм можна виявити у 10–15 % населення. У структурі тиреоїдної патології автоімунні захворювання становлять приблизно 46 %, а в Україні за останні 10 років їх частота збільшилася більше ніж у 10 разів [2]. Ріст даної патології пов'язують не тільки з такими екзогенними факторами, як погіршення екологічної ситуації [2; 7], стреси, отруєння промисловими отрутами, але й з ендогенними — генетичними аномаліями та функціональною активністю імунологічного нагляду.

Випадки захворювання на автоімунні захворювання у близьких родичів, значне підвищення показника конкордантності у парах однойцевих близнюків свідчать, що автоімунні ендокринопатії часто мають спадковий характер. Частіше за все розвиток авто-

імунної агресії пов'язують із відповідними гаплотипами головного комплексу гістосумісності (HLA), розташованого в короткому плечі 6-ї пари хромосом. Для цукрового діабету 1-го типу характерними є асоціація з B15, B8, DR3, DR4 [1], для автоімунного тиреоїдиту — DR3, DR4, DR5, DQW7, B8 генами, при цьому виявлено зв'язок між геном і формою захворювання (DR5 обумовлює гіпертрофічну форму хронічного автоімунного тиреоїдиту, а DR3 — атрофічну). Певне значення у розвитку автоімунної патології мають гени, що кодують синтез молекул антигенспецифічного рецептора Т-лімфоцитів і гени імуноглобулінів. Дані про переважання жінок серед хворих на автоімунні захворювання [2; 6] не виключають і можливого впливу генів Х-хромосоми на розвиток автоімунної агресії. Таким чином, наявність певних гаплотипів є сприятливим фактором для автоімунної агресії, але частіше не визначає органі-мішені і відповідно нозологічну форму хвороби та супровідні синдроми.

Патогенез автоімунної патології складний та може торкатися будь-якого з етапів формування імунної відповіді. Порушення толерантності організму до власних антигенів може трапитися з «вини» тих органів і тканин, до яких виникає автоімунна агресія, а саме: при травматизації органа, порушенні проникності клітинних мембран і виході з клітин внутрішніх антигенних структур, при модифікації антигенів під впливом температурних, радіаційних та інших фізичних факторів. У цьому разі презентація змінених або незнайомих раніш антигенів викликає адекватну відповідну реакцію — стимуляцію клітинного та гуморального імунітету [3].

В іншому випадку автоімунна агресія відбувається з «вини» імунної системи. Тут працюють інші механізми розвитку даної патології. Так, недостатність Т-супресорної функції лімфоцитів, поява дефектів імунологічного контролю у тимусі та кістковому мозку і, як наслідок, синтез «заборонених клонів» лімфоцитів й антитіл — у цьому варіанті значну роль відіграє спадкова схильність.



Існує і третій шлях розвитку аутоімунних захворювань — перехресне реагування. Це можливо у випадку перенесеної вірусної або бактеріальної інфекції, коли інфекційний агент має схожі з організмом хазяїна антигени. Відомі клінічні спостереження, коли після перенесеного вірусного паротиту або кори в дітей у короткий термін розвивався цукровий діабет 1-го типу. Виходячи з вищезазначеного, можна стверджувати, що в розвитку аутоімунних ендокринопатій бере участь як клітинний, так і гуморальний імунітет. Очевидним стає те, що аутоімунні захворювання ендокринних залоз є мультифакторіальними за причиною виникнення та полігенними за типом наслідування.

Наводимо два клінічних спостереження поєднаної ендокринної патології з залученням у патологічний процес щитоподібної залози, надниркових залоз та шкіри.

Випадок 1

В ендокринологічне відділення ОКЛ м. Одеси надійшла пацієнтка Т. К. Я-к, 1954 р. н. (49 років), зі скаргами на задишку в стані спокою, біль у ділянці серця стискаючого характеру з іррадіацією в ліву лопатку, перебої в роботі серця, головний біль, запаморочення, слабкість, набряки ніг.

Анамнез хвороби: починаючи з дитячого віку, хвора відмічає наявність легкої дифузної гіперпігментації шкіри, яка різко посилювалася під час короткотривалої інсоляції, у зв'язку з чим вона постійно уникала відкритого сонця у літній період. У 1998 р. було поставлено діагноз дифузного токсичного зобу (ДТЗ), миготливої аритмії, а у 2001 р. — первинної наднирковозалозної недостатності. У 2002 р. була знову госпіталізована з ознаками тиреотоксикозу та гіпокортицизму. До того, як вона потрапила до стаціонару, отримувала замісну

терапію преднізолоном (7,5 мг на добу), а також мерказоліл (20 мг на добу). Однак пацієнтка самотійно припинила прийом преднізолону без відомого лікаря, що призвело до прогресування ознак наднирковозалозної недостатності.

Анамнез життя: 2 вагітності з нормальним перебігом пологів та народженням здорових дітей. З 46 років аменорея. У 45 років одностороння резекція яєчника з приводу нагноєння кісти. Родинний анамнез: у сестри — зоб. Алергологічний анамнез: непереносимість анальгіну, пеніциліну, предукталу, баралгіну, різких запахів.

Об'єктивно: зріст 176 см, маса 75 кг, шкірні покриви сухі, бронзового кольору з ділянками дифузної депігментації. Периферичні лімфовузли не збільшені. Тремор витягнутих рук помірний. Виражена набряклість нижніх кінцівок. Пульс 96 уд/хв, аритмічний, АТ 90/60 мм рт. ст. Перкуторно над легенями ясний легеневиий звук із помірним укороченням справа нижче кута лопатки. Дихання ослаблене везикулярне. Межі серця розширені при аускультатії. Частота серцевих скорочень 112 уд/хв, дефіцит пульсу — 16. Тони серця приглушені, систолічний шум у точці Боткіна та на верхівці. Живіт збільшений, м'який при пальпації. Асцит. Печінка на 3 см нижче краю реберної дуги, край загострений, безболісний при пальпації. Симптом Пастернацького з обох боків негативний. Локальний статус: щитоподібна залоза збільшена переважно за рахунок лівої частки, рухлива при пальпації.

Дані лабораторних та інструментальних методів дослідження

Загальний аналіз крові: еритропенія, ретикулоцитоз (0,7%), тромбоцитопенія, лейкопенія, еозинофілія, ШОЕ 20 мм/год, мікроанізоцитоз, гіпохромія еритроцитів. Глюкоза крові натщесерце — 10,5 мМ/л. Калій

сироватки — 3,9 мекв/л, натрій — 138 мекв/л. Печінкові проби, загальний білірубін, кальцій сироватки, сечовина крові, ліпідограма, коагулограма — в межах норми. Глікемічний профіль: 5,4–6,5–5,1–7,0 Мм/л. Імунограма: лейкопенія, зниження відносного вмісту Т-хелперів, підвищення вмісту IgA, IgG та зниження кількості IgM. Загальний аналіз сечі: без істотних змін. ЕКГ: миготлива аритмія з частотою скорочень шлуночків 98–105 уд/хв. Неповна блокада правої ніжки пучка Гіса, ознаки гіпертрофії лівого шлуночка, значне зниження вольтажу зубців, виражені дифузні-метаболичні зміни міокарда. ЕхоКС: дилатація лівого та правого шлуночків, лівого передсердя, фіброз стулок мітрального клапана (++) . Недостатність мітрального клапана I ступеня. Відносна недостатність трикуспідального клапана I ступеня. Наявність випоту в перикард. Рентгенографія ОГК: легеневи поля без інфільтрації, корені легень розширені за рахунок судин, діафрагма рухлива, синуси вільні, розміри тіні серця значно збільшені. УЗД щитоподібної залози: залоза розташована типово, права частка 52x27x32 мм, ліва частка 54x28x34 мм, перешийок 8,5 мм. Структура гетерогенна, акустична щільність знижена. Відмічається чергування ділянок гідрофільності та ущільнення. Об'єм залози 46,1 см³. УЗД надниркових залоз: права — трикутної форми помірно зниженої акустичної щільності розміром 3,1x3,4 см та площиною 10,6 см², ліва гірше локується, підвищеної акустичної щільності розміром 4,2x2,1 см і площиною 8,4 см².

Пацієнтці було поставлено основний діагноз: ДТЗ тяжкого перебігу в стадії декомпенсації; первинна хронічна наднирковозалозна недостатність тяжкого перебігу в стадії декомпенсації. Вторинна аменорея. Ускладнення: тиреотоксичне серце, миготлива арит-



мія, тахісistolічна форма; недостатність кровообігу ІІб. Гепатоз. Вторинна гіпохромна анемія регенераторного типу. Порушення глікемії натщесерце.

За час перебування в стаціонарі пацієнтка отримала таку терапію: дієта № 10, мерказоліл 20 мг/добу внутрішньо, гідрокортизон в/м 50 мг о 8.00, 25 мг о 12.00 і 25 мг о 16.00, преднізолон внутрішньо по 25 мг о 8.00 та о 16.00, а також фуросемід, аспаркам, рибоксин, гепарин, корглікон, аскорбінова кислота, піридоксину гідрохлорид. За термін перебування в стаціонарі спостерігався колапс у відповідь на різкий запах деяких зовнішніх ліків, а також аддисонічна криза через підвищення больової чутливості на ін'єкції. У зв'язку зі зменшенням кількості еритроцитів до 2,3 Т/л, гемоглобіну до 85 г/л, тромбоцитів до 79 Г/л, збільшенням часу згортання крові, лейкопенії, дозу мерказолілу було знижено до 12,5 мг/добу. Через тиждень від початку госпіталізації вдалося перевести тахісistolічну форму миготливої аритмії в нормосistolічну, що покращило самопочуття і зменшило вираженість набрякового синдрому. Виписана на 20-й день перебування в стаціонарі у задовільному стані з рекомендаціями: гідрокортизон 50 мг в/м о 8.00, преднізолон по 7,5 мг внутрішньо о 12.00, флудрокортизон по 0,2 мг вранці, а також мерказоліл по 7,5 мг на добу всередину до нормалізації гемограми. Диспансерний нагляд.

Випадок 2

До ендокринологічного відділення Одеської обласної клінічної лікарні у листопаді 2004 р. потрапила пацієнтка А. Т-ко, 42 років, зі скаргами на серцебиття, загальну слабкість, неспокій, нудоту, тремтіння рук і тіла, головний біль, біль у серці, випадіння зубів та волосся на голові, появу плям підвищеної пігментації на шкірі, набряки ніг.

Анамнез хвороби. З 1987 р. хворіє на ДТЗ. Погіршення загального стану відмічає з весни 2004 р. Останній двотижневий курс лікування мерказолілом у вересні 2004 р. становив 20 мг на добу. Госпіталізована для корекції лікування.

Анамнез життя: сімейний та алергологічний анамнез не обтяжений. У 7 років перенесла вірусний гепатит А.

Об'єктивно: загальний стан середньої тяжкості. Шкіра зволожена, гаряча на дотик, на обличчі та на спині, а також під пахвами виявлено раніше відсутні дрібнокрапчасті пігментні плями за типом «веснянок». Видимі слизові оболонки чисті, вологі, блідо-рожевого кольору. Периферичні лімфовузли не збільшені. Пульс 120 уд/хв, ритмічний, задовільних якостей. Артеріальний тиск 90/60 мм рт. ст. З боку органів дихання патологічних змін не було виявлено. Тони серця ясні, межі серцевої тупості у нормі. Живіт м'який, безболісний при пальпації. Печінка та селезінка не збільшені. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. *Status localis*: щитоподібна залоза помірно збільшена *ad oculus* на фоні тонкої шиї, еластичної консистенції, безболісна та рухлива при ковтанні.

Дані лабораторних досліджень

Загальний аналіз крові: збільшення ШОЕ до 30 мм/год. Печінкові проби, загальний білірубін, сечовина крові, креатинін та глюкоза — у межах норми. Загальний аналіз сечі — значна кількість уратів. Гормони крові: кортизол крові о 8.00 натщесерце 115 нМ/л (норма 138–690), загальний Т4 — 250 нМ/л (норма 51–141), загальний Т3 — 5,2 пМ/л (норма 1,54–3,85), ТТГ — 0,12 мОД/л (норма 0,23–4).

Інструментальні методи дослідження: ФГ — норма; ЕКГ — синусова тахікардія 108 уд/хв; РЕО-ЕГ: кровонаповнення

у басейні ВСА симетричне, помірно підвищене, у ВББ достатньо асиметричне за рахунок більш високого рівня зліва. Тонус церебральних судин значно підвищений. Еластичність судин помірно знижена. Венозний відтік із порожнини черепа утруднений. Сканограма щитоподібної залози: розташування залози типове, форма змінена, розміри збільшені, розподілення РФП дифузне нерівномірне. УЗД щитоподібної залози: перешийок — 8 мм. Права частка розмірами 65,3x16,7x18,3 мм, об'єм — 8,9 см³. Ліва частка розмірами 62,2x16,3x18,0 мм, об'єм — 8,5 см³. Відмічається дифузне зниження ехогенності, ехоструктура великочасточкова, кровообіг помірний.

Пацієнтці було поставлено діагноз: дифузний токсичний зоб, тиреотоксикоз середнього ступеня тяжкості у стадії декомпенсації, первинна хронічна наднирковозалозна недостатність середнього ступеня тяжкості у стадії декомпенсації.

Було призначено таке лікування: мерказоліл по 20 мг на добу, преднізолон по 5 мг зранку та 2,5 мг в обід всередину, рибоксин.

За період лікування стан хворої покращився, зникли слабкість, тремтіння в руках, серцебиття, артеріальний тиск підвищився до 120–130/60–80 мм рт. ст.

Після закінчення лікування виписана з рекомендаціями: мерказоліл по 5 мг 4 рази на день 15 днів, потім знижувати дозу: по 5 мг 3 рази на день (7 днів), наступний тиждень — 5 мг 2 рази на день під контролем лікаря, преднізолон 7,5 мг на добу, флудрокортизон по 0,1 мг 1 раз на добу зранку, вітамінотерапія.

У зв'язку з розширенням уявлень про патогенез поєднаної ендокринної патології її клінічна інтерпретація також зазнала істотних змін. Якщо раніше виникає первинна наднирковозалозна недостатність, не



пов'язана з осередковими або ятрогенними причинами, а потім автоімунні захворювання щитоподібної залози (дифузний токсичний зоб, хронічний автоімунний тиреоїдит), то в даному випадку правомірним є діагноз автоімунного полігландулярного синдрому (АПГС 2-го типу (синдром Шмідта)). Якщо першим діагностується автоімунне ураження щитоподібної залози, а ознаки хвороби Аддісона проявляються через кілька місяців або років, то хронічну наднирковозалозну недостатність (ХНН) можна характеризувати як ускладнення ДТЗ або як АПГС 2-го типу [8].

У першому клінічному випадку на синдром Шмідта вказують поява вже у дитинстві гіперпігментації, вітиліго, обтяжений сімейний і алергологічний анамнез, а також, частково, зниження відносної кількості Т-хелперів. У другому клінічному спостереженні симптоми ХНН з'явилися через 14 років перебігу ДТЗ, інші ознаки автоімунної агресії виявлені не були (цукровий діабет 1-го типу, вітиліго, алопеція), тому ХНН вірогідно є ускладненням ДТЗ.

Поставити крапки над «і» та закрити дискусію щодо даного питання можна, якщо у

крові хворих на ДТЗ у поєднанні з ХНН будуть виявлені автоантитіла до тканини надниркової залози (21-гідроксилаза, автоантитіла до цитоплазми клітин надниркових залоз) [9]. Позитивний результат вказує виключно на АПГС 2-го типу незалежно від часу появи ХНН, націлює на додатковий скринінг близьких родичів на наявність автоімунної патології ендокринних органів [4; 10].

Таким чином, складність етіології, патогенезу, своєрідності клінічної картини (багато компонентів і варіантів їх комбінації) автоімунних полігландулярних синдромів потребують введення в клінічну практику таких сучасних методів дослідження, як молекулярно-генетичний аналіз та виявлення специфічних маркерів автоімунної схильності.

Висловлюємо окрему подяку завідувачій ендокринологічним відділенням Одеської обласної клінічної лікарні Н. П. Кузнецовій та лікарям відділення О. О. Милосердній і В. М. Ковтуну за співробітництво та допомогу у підборі пацієнтів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Tait K. F., Gough S. C. L.* The genetics of autoimmune endocrine disease // *Clin. Endocrinol.* — 2003. — Vol. 59. — P. 1-11.

2. *Караченцев Ю. И., Гончарова О. А., Герасименко В. Л.* Частота и структура госпитальной тиреоидной патологии в возрастно-половом аспекте // *Пробл. эндокрин. патологии.* — 2004. — № 2. — С. 60-63.

3. *Клінічна імунологія / Ю. І. Бажора, В. М. Запорожан, В. Й. Кресюн, І. М. Годзієва.* — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т., 2000. — 382 с.

4. *Кравчун Н. А., Великих Н. Е.* Генетико-иммунологические аспекты сочетания аутоиммунных заболеваний щитовидной железы с сахарным диабетом // *Пробл. эндокрин. патологии.* — 2004. — № 1. — С. 3-9.

5. *Мартынова М. И.* Хронический аутоиммунный тиреоидит у детей // *Лечащий врач.* — 1999. — № 7. — С. 29.

6. *Гончарова О. А., Караченцев Ю. И.* Показатели иммунитета у женщин с аутоиммунной тиреоидной патологией при различном гормональном тиреоидном гомеостазе // *Пробл. эндокрин. патологии.* — 2004. — № 3. — С. 18-21.

7. *Becker W., Schicha H.* Thyroid // *Eur. J. Nucl. Med. and Mol. Imag.* — 2002. — N 29, ad. 2. — P. 401-403.

8. *Levin N.* Manual of endocrinology and metabolism. — Boston; New York; Toronto; London: Little Brown and company, 1994. — 639 p.

9. *Eisenbarth G. S., Gottlieb P. A.* Autoimmune polyendocrine syndromes // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — Vol. 350. — P. 2068-2079.

10. *Autoimmune adrenal insufficiency and autoimmune polyendocrine syndromes: autoantibodies, autoantigens, and their applicability in diagnosis and disease prediction / C. Betterle, C. Dal Pra, F. Mantero, R. Zanchetta // Endocrine Reviews.* — 2002. — Vol. 23 (3). — P. 327-364.





УДК 616-002.5:616-084

А. Г. Гулюк, А. О. Асмолова

СТРУКТУРА ЗАГАЛЬНОЇ ЗАХВОРЮВАНOSTІ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ СЕРЕД МЕДИЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Одеський державний медичний університет

З 1995 р. в Україні ВООЗ засвідчила епідемію туберкульозу. За 13 років, починаючи з 1990 р., захворюваність зросла з 32,0 до 73,0 на 100 тис. населення і швидко продовжує збільшуватися. Необхідно відзначити зростання до 50 % бактеріовиділювачів серед вперше виявлених хворих [2].

В Україні нині зареєстровано 657 671 хворих на туберкульоз, що дорівнює 1,4 % від усієї чисельності населення країни, з них кількість хворих з активними формами туберкульозу становить 144 041 (21,2 %).

З 1990 по 1999 рр. захворюваність на форми туберкульозу збільшилася на 69,7 %, але при цьому захворюваність на туберкульоз із бактеріовиділенням зросла на 61,5%, або з 13 до 21 на 100 тис. населення.

За останні роки темпи приросту захворюваності характерно збільшилися в 2,4 разу, порівняно з початком 90-х років, і перш за все за рахунок міського населення. Медична допомога для громадян стала менш доступною, що призвело до погіршення діагностування туберкульозу [3].

В сучасних умовах особливостями епідеміології туберкульозу є значна кількість за давнених форм серед уперше

виявлених хворих, поширені полікавернозні процеси, масивне бактеріовиділення, що зумовлено неможливістю активного виявлення хворих методом флюорографії через нестачу коштів. Деструктивні та фіброзно-кавернозні форми становлять 2/3 від усіх випадків легеневого туберкульозу в самій структурі захворюваності. Відповідно це призводить до зниження якості лікування, підвищення кількості випадків хіміорезистентного туберкульозу і врешті-решт до зростання смертності, що є доказом поглиблення епідеміології.

На підставі аналізу епідемічної ситуації з туберкульозу, у 2000–2010 рр. у країні на туберкульоз може занедужати 400 тис. людей, померти — 85 тис. хворих і заразитися приблизно 2 млн. дітей. І якщо ефективність лікування хворих на туберкульоз не поліпшиться, то первинна хіміорезистентність може досягти 40–50 % і призведе до різкого зростання ймовірності зараження хіміорезистентним туберкульозом. Медичні працівники як складова частина суспільства зазнають негативно впливу факторів, які сприяють розповсюдженню туберкульозу [1]. Одночасно особли-

вості професійної діяльності медичного персоналу сприяють додатковому впливу негативних факторів, особливо у стоматологів.

За захворюваність серед медичних працівників на легеневий туберкульоз збільшується з кожним роком, а за останнє десятиріччя збільшилася майже в 23 рази.

Метою даного дослідження є вивчення структури загальної захворюваності серед медичних працівників Одеської області.

Для досягнення поставленої мети нами проведено ретроспективний аналіз 18 000 амбулаторних карток пацієнтів з туберкульозом легень Одеської області в період з 1995 року по 2000 рік. Серед усіх опрацьованих карток виявлено за 6 проаналізованих років 126 осіб медичного персоналу. Серед них 41 лікар та 85 осіб середнього медичного персоналу (32 і 68 % відповідно).

Проведений аналіз отриманого матеріалу дозволяє встановити рівень захворюваності серед медичного персоналу залежно від спеціальності (рис. 1). Так, найбільшу кількість хворих на туберкульоз легень виявлено серед медичних експертів і патологоанатомів (19,5 %), на третьому



місці знаходяться стоматологи та фтизіатри (12,2 %).

Що стосується клінічних форм туберкульозу, то серед захворілих найчастіше діагностувався інфільтративний туберкульоз легень — у 46,0 % осіб, вогнищевий туберкульоз

легень — у 20 %, дисемінований — у 18 %, плеврит туберкульозної етіології — у 16 %. Реактивація туберкульозного процесу виявлялася у 2,5 % випадків.

Причому, спостерігається тенденція до росту кількості захворілих з 18 осіб у 1995 році до 30 осіб у 2000 році (рис. 2).

Необхідно відмітити віковий склад захворілих, де домінують особи у віці від 20 до 40 років, тобто особи найбільш працездатного віку (таблиця).

У 75 % захворілих діагностовано розповсюджені форми туберкульозу, більше 50 % із них виділяли мікобактерії, при-

чому всі вони проходять щорічне обстеження у фтизіатра.

Зміни загальної реактивності організму медичних працівників пов'язані з незадовільними соціально-побутовими факторами (близько 25 % хворих вказують на погані житлові умови і неповноцінне харчування) та частими вірусними інфекціями (14 %). Звертає на себе увагу висока частота супровідної патології, виявлена більше ніж у 75 % захворілих на туберкульоз. У деяких хворих відмічалось два і більше супровідних захворювання. Найчастіше відмічаються захворювання травного тракту — у 30,2 %, ХНЗЛ — у 22,4 %, захворювання сечостатевої системи — у 10,1 %, серцево-судинної — у 1,8 %.

Таким чином, проведений аналіз показав, що туберкульоз легень серед медичних працівників переважає серед найбільш активної частини, причому відмічається тенденція до росту цієї патології.

Встановлений факт високого рівня захворюваності серед стоматологів, який досягає рівня захворюваності серед фтизіатрів, безпосередньо працюючих в осередку туберкульозної інфекції, де велика кількість хворих є бактеріовиділювачами.

Необхідно внести до групи ризику за цією патологією також стоматологів, працюючих як у стаціонарі, так і в поліклінічній службі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Епідеміологічна ситуація з туберкульозу серед медичних працівників України та Одеської області / О. К. Асмолов, О. А. Бабурина, І. М. Смольська, Н. А. Герасимова // Одес. мед. журнал. — 2005. — № 1. — С. 105-106.
2. Мельник В. М. Проблеми епідеміології та профілактики туберкульозу // Мед. весті. — 1977. — № 1. — С. 10-13. — 1977. — № 2. — С. 13-15.
3. Феценко Ю. І., Мельник В. М. Сучасні методи діагностики, лікування і профілактики туберкульозу. — К.: Здоров'я, 2002. — С. 70-107.

Таблиця

Віковий склад медичних працівників, що захворіли на туберкульоз легень

Вік, років	Кількість осіб	%
20–30	68	54
30–40	37	29
40–50	16	14
50–60	5	3
Усього	126	100

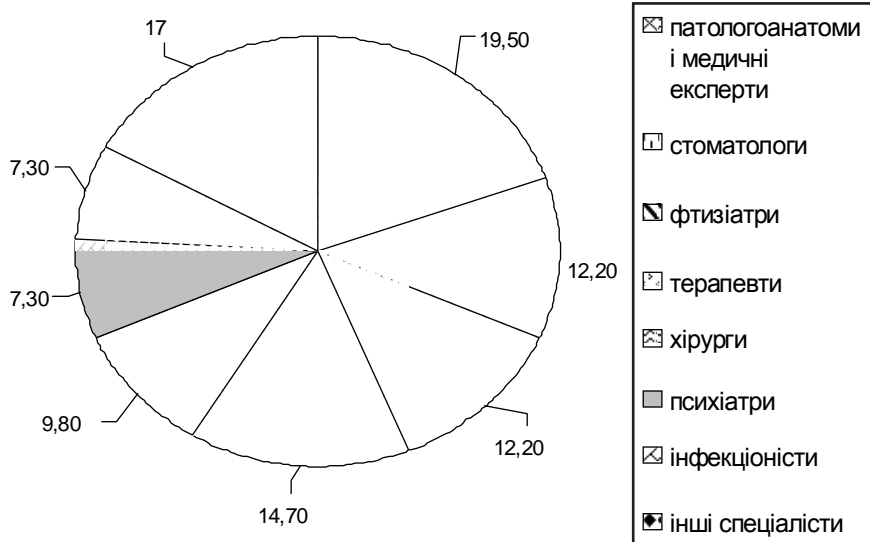


Рис. 1. Захворюваність на туберкульоз легень серед медичних працівників залежно від спеціальності, %

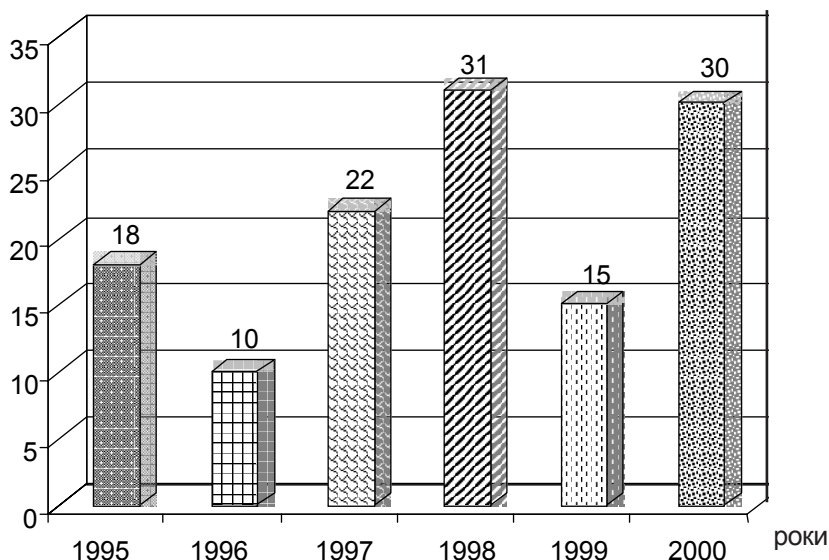


Рис. 2. Кількість захворілих на туберкульоз легень медичних працівників у 1995–2000 рр. в абсолютних числах



УДК 616.36-002.2-08:612.017

Є. В. Нікітін, К. Л. Сервецький, К. М. Усиченко, Г. Л. Роганкова, Т. В. Чабан

РОЛЬ ПРОЦЕСІВ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОЇ ВЗАЄМОДІЇ В МЕХАНІЗМАХ ХРОНІЗАЦІЇ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ С

Одеський державний медичний університет

Порушення функціональної активності та формування стійкого дисбалансу імунної системи відіграють важливу роль у розвитку та перебігу хронічних захворювань печінки [1–3].

Дослідженнями останніх років встановлено, що розвиток імунної відповіді визначається комплексом міжмолекулярних і міжклітинних взаємодій, які відбуваються як у процесі подавання антигену, так і при реалізації імунної відповіді — ефекторних реакціях [4–6].

Відомо, що початковий етап взаємодії антигену з Т- або В-лімфоцитами заснований на здатності цих клітин зв'язувати антиген за допомогою спеціалізованих рецепторів, які розпізнають антиген, що знаходяться на їх поверхні. Ефективне розпізнавання на клітинах, що презентують антиген, супроводжується міжклітинним контактом і формуванням імунологічного «синапсу» — структурованої зони контакту між клітинами, що забезпечує здійснення тієї або іншої форми імунологічного розпізнавання та пов'язаної з ним сигналізації [7]. При цьому дія сильного антигену супроводжується залученням до утворення міжклітинного контакту значно

більшої частини клітинної мембрани Т-лімфоцитів [8].

Міжмолекулярні та міжклітинні взаємодії в імунній відповіді підрозділяються на 3 категорії: між комплексом молекул Т-клітинного рецептора, зрілих Т-лімфоцитів, Т-хелпером та молекулою МНС; між молекулами адгезії та молекулами, що забезпечують стимулюючий ефект для клітин, які вступили до взаємодії [9].

Вивчення механізмів міжклітинної сигналізації на молекулярному рівні показало, що клітина, яка отримала специфічний сигнал, запускає каскад ферментативних реакцій. Основними механізмами передачі сигналу є фосфорилування та дефосфорилування. В цих процесах беруть участь два типи ферментів: кінази і фосфатази [10; 11].

Процес передачі сигналу включає 5 етапів: зв'язування з лігандом, активація сигналу, перетворення сигналу, активація ефектора; ослаблення сигналу. Порушення передачі сигналу на кожному з цих етапів можуть призвести до патологічних процесів та захворювань [12].

Функціональні можливості імунокомпетентних клітин багато в чому визначаються їх

внутрішньоклітинними метаболічними процесами, серед яких провідне значення мають процеси вільнорадикального окислення (ВРО) й утворення активних форм кисню [13].

Складні процеси міжклітинної взаємодії виникають і на наступному етапі специфічної імунної відповіді — ефекторних реакціях. Відповідь ефекторних клітин Т-хелперів (CD₄-лімфоцитів) визначає подальшу форму імунної відповіді: клітинну або гуморальну [14; 15].

Міжклітинна кооперація забезпечується медіаторами білкової природи — цитокінами. Цитокіни діють або в мембрано-асоційованій, або в дифузній формі, зв'язуючись зі специфічними рецепторами клітин, при цьому клітини розглядаються не як мішені, а як медіатори дії цитокінів. Для цитокінів характерний взаємозв'язок одного з другим: вплив одного цитокіну на клітину спричинює вироблення цієї клітиною інших цитокінів. Це явище називають цитокіним каскадом [10; 16].

Різноманітність дії медіаторів, що продукуються Тх1 та Тх2 клітинами, забезпечує динамічну рівновагу функції цих клітин. Порушення рівноваги



субпопуляції Т-хелперів або одночасне включення Тх1 і Тх2 призводить до пригнічення імунної відповіді та розвитку імунопатологічних реакцій [14; 17].

Важливим регуляторним цитокином, який підтримує баланс між Тх1 і Тх2, є ІЛ-12, що продукується макрофагами й дендритними клітинами. На дозрівання Тх1 впливає ІЛ-12 та стимулює їх проліферацію. Другий важливий регуляторний цитокин — ІФН- γ , що пригнічує функціонування Тх2. Порушення балансу продукції цитокинів Тх1 та Тх2 клітинами посідає важливе місце в імунопатогенезі хронізації та прогресуванні HCV-інфекції [15; 18].

Вивчення вмісту в сироватці крові цитокинів Тх1 типу (ІЛ-2 і ІФН- γ) та Тх2 типу (ІЛ-4) у хворих на гепатит С показало значну роль Тх2 і переважання реакцій гуморального імунітету. Переважання реакцій гуморального імунітету призводить, на відміну від клітинно-опосередкованих реакцій імунітету, не до елімінації інфікованих вірусом клітин, а до тривалого співіснування вірусу в організмі та до хронізації процесу [18; 19].

Дослідженнями останніх років встановлено, що інтерлейкіни, інтерферони, фактори росту та інші цитокини мають суттєве значення в регуляції апоптозу клітин імунної системи [4; 16; 20]. Імунна реакція на антигени вірусу, що здійснюється Т-лімфоцитами, розглядається як основна причина апоптозу. Розвиток апоптозу за участю Т-лімфоцитів, пов'язаний з їх дією на Fas-рецептори, що належать до сімейства рецепторів для фактора некрозу пухлин. Встановлено, що на НК-клітинах печінки експресовано багато Fas-ліганду. Приєднання ліганду до Fas-рецептора на гепатоцитах призводить до апоптозу клітини-мішені. Апоптоз, опосередкований Fas-системою,

розглядається як один із основних механізмів порушення гепатоцитів при HCV-інфекції [21; 22].

Останніми роками вивчаються нові механізми передачі сигналу в клітинах, не пов'язані з поверхневими рецепторами клітини. Одним із таких механізмів є міжклітинна сигналізація за участю оксиду азоту. Цитокини, такі як ІФН- γ , фактор некрозу пухлин, ІЛ-1, можуть стимулювати продукцію більшої кількості оксиду азоту протягом тривалого періоду. Тривале вироблення оксиду азоту може призвести до значних порушень передачі сигналу внаслідок стимуляції гуанілатциклази [23]. Встановлено значення оксиду азоту в ушкодженні гепатоцитів при хронічному гепатиті В і С [24].

Субпопуляція нормальних кілерів (НК-клітини) є важливим фактором комплексу міжклітинних взаємодій у противірусному захисті.

Ефекторні функції НК-клітин — цитотоксичність (у відношенні клітин-мішеней) та продукція цитокинів (ІФН- γ , ФНП, ІЛ-5, ІЛ-8). НК-клітини опосередковують цілу низку регуляторних взаємодій із іншими клітинами організму і є одним з основних джерел інтерферону [6; 25].

Активація НК-клітин вносить певний вклад у відхилення імунної відповіді в бік Тх1 та її розвиток за клітинним типом [16]. Відомо, що НК-клітини беруть активну участь практично в усіх реакціях імунної системи: в регуляції процесів проліферації, диференціювання, в лізисі бактерій та внутрішньоклітинних паразитів. Відмічено зменшення відсотка клітин, які експресують молекули CD16+ у хворих на хронічний гепатит С (ХГС), що пов'язано з порушенням механізмів активації НК-клітин імунорегуляторними цитокинами [26].

У дослідженнях деяких авторів показано, що білкові продукти вірусного походження

впливають на ключові ланки імунної відповіді: представлення антигену, передачу поза- та внутрішньоклітинних сигналів, здатність клітин до апоптозу. При цьому дія вірусних факторів, у тому числі й HCV, має схожість із дією цитокинів та їх рецепторів [27].

Однією з причин феномену персистенції HCV є висока варіабельність вірусу — постійна мінливість його антигенної структури. Сьогодні розрізняють 6 основних генотипів HCV та приблизно 30 підтипів, при цьому різниця в послідовності нуклеотидів становить близько 30 %. Формування в одного хворого багатьох антигенних варіантів (квазівидів), що постійно змінюються, знижує ефективність імунологічного розпізнавання Т-клітинами антигену на клітинах, які презентують антиген [28].

Імунотропні властивості HCV сприяють високому ступеню адаптації HCV до дії системи імунного захисту. Вплив HCV на баланс Тх1 і Тх2, характер імунної відповіді, пригнічення механізмів апоптозу сприяє тривалій персистенції HCV в організмі хазяїна [29].

Отримані результати багатьох досліджень підтверджують наявність суттєвих порушень показників, що характеризують клітинну ланку імунітету у хворих на ХГС. Виявлена низька експресія CD3+ — загального популяційного маркера Т-лімфоцитів, CD4+клітин — Т-хелперів. Імунний статус хворих на ХГС характеризується дисбалансом співвідношення CD4+ та CD8+ Т-лімфоцитів та зниженням імунорегуляторного індексу — CD4+/CD8+ [15; 18; 26].

Як основні механізми ушкодження печінки при HCV-інфекції розглядаються пряма цитотоксична дія та імунопосередковане ушкодження гепатоцитів, а також реплікація вірусу в системі мононуклеарних фагоцитів. Феномен позапечінкової реплікації при ХГС



може суттєво впливати на функціональну активність імуннокомпетентних клітин [28].

На думку багатьох дослідників, одним із вирішальних факторів хронічного перебігу хвороби є недостатність інтерферогенезу [2; 6; 30].

Інтерферони відіграють важливу регуляторну роль у збереженні імунного гомеостазу. Інтерферони мають широкий спектр біологічної активності: антивірусна, антипроліферативна, імуномодулююча, протизапальна й антибактеріальна. Препарати інтерферонів (α , β , γ) виявляють модулюючий вплив на активність мононуклеарних фагоцитів.

Дія інтерферонів на імунокомпетентні клітини включає в себе їх активацію та вплив на диференціювання, модуляцію клітинних функцій та рецепторний апарат клітин імунної системи. З іншого боку, інтерферон впливає на чутливість клітин-мішеней до дії клітин-ефекторів імунної відповіді (цитотоксичні Т-лімфоцити, макрофаги, НК-клітини) [16; 21; 31].

Інтерферон має широкий спектр імунологічної активності: стимулює фагоцитоз, активність НК-клітин, вироблення цитокінів. Інгібітором супресивних властивостей Т-лімфоцитів є γ -інтерферон.

Інтерферон- α та інтерферон- β мають один загальний рецептор. Після зв'язування зі специфічним рецептором клітинної мембрани γ -інтерферон індукує синтез деяких функціональних білків, у тому числі олігоаденілатсинтетази, яка активує ендорибонуклеазу, порушує РНК вірусів, пригнічуючи їх реплікацію. Крім того, γ -інтерферон підвищує активність протеїнкінази, внаслідок чого зменшується синтез білка, і, таким чином, утворення нових вірусних часток.

Найвищі показники ІФН- α та ІЛ-4 відмічались у хворих зі слабкою інфільтрацією, інтралобулярною дегенерацією,

лобулярним некрозом, незначним фіброзом.

У хворих на ХГС відмічається глибоке пригнічення інтерферогенезу. При цьому інтерфероновий статус у хворих на ХГС характеризувався значно зниженою здатністю до продукції ІФН- α та ІФН- γ [32].

Таким чином, Т-клітинний імунітет та система ІФН відіграють провідну роль у патогенезі хронічного гепатиту С. Дисбаланс Т-системи імунітету та пригнічення інтерферогенезу багато в чому визначають перебіг та наслідки захворювання. Форма імунної відповіді (переважання клітинних реакцій або антитіл) залежить від напрямку диференціювання CD4⁺-лімфоцитів, який регулюється цитокинами.

Отримані дані про процеси внутрішньоклітинної взаємодії та їх ролі в підтримці гомеостазу дозволяють розробляти нові підходи до визначення прогностично значущих показників імунітету та можливостей їх корекції. Крім того, функціональні можливості імунокомпетентних клітин знаходяться в тісній залежності з біохімічними процесами, що перебігають на різних етапах міжмолекулярної та міжклітинної взаємодії. Імунобіохімічні механізми розвитку патологічного процесу при гепатиті С відкривають перспективи щодо можливої модуляції ліганд-рецепторної взаємодії під впливом препаратів із імуномодулюючою та інтерферонстимулюючою дією.

ЛІТЕРАТУРА

1. Хаитов Р. М., Пинегин Б. В. Оценка иммунного статуса человека в норме и при патологии // Иммунология. — 2001. — № 4. — С. 4-6.
2. Болезни печени и желчевыводящих путей: Руководство для врачей / Под ред. В. Т. Ивашкина. — М.: ООО Издат. дом «М-Вести», 2002. — 416 с.
3. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практик. руководство: Пер с англ. / Под ред. З. Г. Апросиной, Н. А. Мухина. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002. — 864 с.

4. Сепиашвили Р. И. Основы физиологии иммунной системы. — М.: Медицина: Здоровье, 2003. — 240 с.

5. Ярилин А. А. Симбиотические взаимоотношения клеток иммунной системы // Иммунология. — 2001. — № 4. — С. 16-21.

6. Лебедев К. А., Понякина И. Д. Иммунная недостаточность (выявление и лечение). — М.: Медицинская книга; Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2003. — 443 с.

7. Ярилин А. А. Иммунный си-напс как структурная основа презентации антигена // Иммунология. — 2003. — № 6. — С. 347.

8. Nel A. E., Slaughter N. T-cell activation through the antigen receptor. Part 2: Role of signaling cascades in T-cell differentiation, anergy, immune senescence and development of immunotherapy // J. Allergy and Clin. Immunol. — 2004. — Vol. 5, N 2. — P. 233-244.

9. T-cell receptor signaling precedes immunological synapse formation / K. N. Lee, A. D. Holdof, M. L. Dustin et al. // Science. — 2002. — Vol. 295. — P. 1539-1542.

10. Ройт А., Бростоф Дж., Мейл Д. Иммунология: Пер с англ. — М.: Мир, 2000. — 592 с.

11. Фрейдлин И. С., Тоголян А. А. Клетки иммунной системы. — СПб.: Наука, 2001. — Т. 1, Вып. 230. — 390 с.

12. Фаллер Д. М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки: Руководство для врачей: Пер с англ. — М: БИНОМ-Пресс, 2003. — 272 с.

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

14. Кетлинский С. А. Роль Т-хелперов типов 1 и 2 в регуляции клеточного и гуморального иммунитета // Иммунология. — 2002. — № 2. — С. 77-79.

15. Система цитокинов у больных ХГС при лечении интерфероном- α / В. Т. Ивашкин, С. Н. Мамаев, Е. А. Лукина, С. А. Луговская и др. // Тер. архив. — 2002. — Т. 74, № 2. — С. 37.

16. Хаитов Р. М. Физиология иммунной системы. — М.: ВИНТИ РАН, 2001. — 223 с.

17. Иммунодиагностика T_H1-зависимых иммунодефицитов / Л. В. Пичугина, А. Н. Ильинская, А. Д. Черноусов, Б. В. Пинегин // Аллергология и иммунология. — 2004. — Т. 5, № 1. — С. 17-18.

18. Содержание цитокинов T_H1 и T_H2 типа в сыворотке крови больных гепатитом С / Д. Х. Курамшин, Н. П. Толоконская, А. Н. Силков и др.



// ЖМЭИ. — 2001. — № 1. — С. 57-61.

19. Показатели цитокиновой регуляции иммунного ответа у больных хроническим гепатитом С / О. В. Корочкина, Д. М. Собчак, Е. А. Михайлова, Э. А. Монакова // Клин. медицина. — 2003. — Т. 81, № 9. — С. 149-153.

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

21. Дранник Г. Н. Клиническая иммунология и аллергология. — М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. — 604 с.

22. Цитокины апоптоза при вирусном гепатите / Г. В. Сапронов, Е. А. Коган, М. Х. Турьянов и др. // Материалы VI российского съезда врачей инфекционистов. — СПб., 2003. — С. 339-340.

23. Liver infiltrating T-lymphocytes express interferon gamma and inducible nitric oxide synthase in chronic hepatic C virus infection / S. Schweyer, S. Mihm, H. J. Radzun et al. // J. Gut. — 2000. — Vol. 46, N 2. — P. 255-259.

24. Ратникова Л. И., Мельников И. В. Значение оксида азота в повреждении гепатоцитов при патологии печени // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — № 6. — С. 50-54.

25. Чекнев С. Б. Перераспределительные процессы в системе естественной цитотоксичности как фактор, способствующий осуществлению эндогенной биологической ретрансляции // Иммунология. — 2003. — № 6. — С. 365-371.

26. Особенности иммунного ответа у больных хроническим вирусным гепатитом С / В. Т. Ивашкин, С. Н. Мамаев, Е. А. Лукина и др. // Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колонопроктологии. — 2001. — № 3. — С. 24-29.

27. Цитокины при хронических вирусных гепатитах / В. В. Новицкий, Е. В. Белобородова, И. О. Наследникова и др. // Материалы II всемирного конгресса по иммунопатологии и аллергии. — Москва, 2004. — С. 112-113.

28. ХГС: особенности иммунитета у больных с персистенцией вируса в мононуклеарных клетках / И. Ф. Фридлянд, О. Н. Гришаева, М. П. Гришаев и др. // Иммунопатология и клин. иммунология. — 2002. — № 4. — С. 121-124.

29. Курамшин Д. Х., Сенников С. В., Козлов В. А. Иммунотропные свойства возбудителя вирусного гепатита С // ЖМЭИ. — 2004. — № 2. — С. 110-114.

30. Иммунология и иммунопатология пищеварительной системы / Ю. И. Бажора, В. И. Кресюн, К. Л. Сервецкий, И. Н. Годзиева. — Одесса, 2001. — 192 с.

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

32. Мокашова В. В., Токмалаев А. К., Павлова Л. Е. Состояние иммунитета у больных ХГС на фоне интерферонотерапии // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2002. — № 3. — С. 36-39.

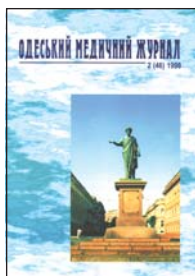
Передплачуйте
і читайте

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Передплата приймається у будь-якому передплатному пункті

У випусках журналу:

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



Ціна передплати на півріччя (три номери):

- для підприємств та організацій — 60 грн;
- для індивідуальних передплатників — 30 грн.

Передплатні індекси:

- для підприємств та організацій — 48717;
- для індивідуальних передплатників — 48405.





УДК 618(477.74-25)(091)

В. П. Міщенко

СТОРІНКИ ІСТОРІЇ ОДЕСЬКОЇ ШКОЛИ АКУШЕРІВ-ГІНЕКОЛОГІВ

Одеський державний медичний університет

Одеська школа акушерів-гінекологів посідає визначне місце в історії медицини. Серед її учнів — талановиті вчені зі світовим іменем, послідовники кращих передових традицій вітчизняної науки.

Згідно з історичними даними, перша сторінка історії Одеської школи акушерів-гінекологів датується далеким 1902 роком. І починається вона з організації роботи співробітників однієї з кафедр Новоросійського університету.

Першим завідувачем кафедри акушерства, жіночих і дитячих хвороб при Новоросійському університеті було призначено приват-доцента Медико-хірургічної академії, доктора медицини, екстраординарного професора Василя Миколайовича Массена (1860–1904).

В. М. Массен закінчив Медико-хірургічну академію з відзнакою у 1887 році. Працював за кордоном у клініках і шпиталях, завідувачем Гаванського пологового притулку, помічником завідувача наукового відділення Наукового експериментального інституту в Петербурзі. У 1890 році захистив дисертацію на здобуття вченого ступеня доктора медицини «Способ Apostoli. Краткий очерк по истории тео-

рии и практики». Личная клиническая проверка». У 1902 році його було направлено до Одеси, де на підставі конкурсу 13 червня він очолив роботу кафедри. Клініка почала працювати з 23 жовтня 1902 року. В. М. Массен придбав навчальне обладнання (фантоми, таблиці тощо). Переймав досвід і методи викладання предмета в західноєвропейських університетах, оскільки оперативна техніка того часу потребувала вдосконалення.

Помер В. М. Массен передчасно в молодому віці у вересні 1904 року в перерві між лекціями.

Наукова спадщина професора В. М. Массена являє собою близько 50 друкованих праць з проблем акушерства і гінекології, які стали керівництвом до дії для колег і послідовників у практичній медицині.

Після смерті В. М. Массена предмет викладав приват-доцент А. А. Ануфрієв. Тимчасово завідували кафедрою професори Н. А. Щеголев, П. Я. Борисов. За конкурсом було обрано доктора медичних наук П. Т. Садовського. Оскільки професор П. Т. Садовський відмовився від посади, у жовтні 1905 року було призначено завідувачем кафедри акушерства і жіночих хвороб профе-

сора Всеволода Миколайовича Орлова (1866–1927).

Одеський період у житті В. М. Орлова починається з 1905 року. В. М. Орлов закінчив у 1885 році з медаллю Астраханську гімназію і вступив до Військово-медичної академії, яку закінчив у 1891 році. У 1891/1892 навчальному році працював ординатором у клініці професора О. І. Лебедева, де завідував пологовим відділенням. До 1905 року В. М. Орлов працював доцентом кафедри і завідувачем (за дорученням професора О. І. Лебедева) бактеріологічної лабораторії. Самостійно очолив курс з оперативного акушерства для студентів університету. Читав курс лекцій на тему «Загальна терапія жіночих хвороб», а згодом написав підручник, де висвітлювалися питання і проблеми даної тематики.

Професор В. М. Орлов як завідувач кафедри проводив постійну роботу з вдосконалення викладання дисципліни і зумів підняти авторитет клініки на рівень передових, зразкових лікувальних закладів того часу. До університету почали приїждити лікарі з метою поповнення своїх теоретичних знань та вдосконалення оперативної техніки. Клініка була



розрахована на 25 ліжок, що обмежувало її можливості. Широке вивчення дисципліни, особливо оперативного лікування, стало можливим з відкриттям Міського пологового будинку (притулку) 15 червня 1908 року.

Професор В. М. Орлов був першим завідувачем Міського пологового будинку. Поєднання науки і практики сприяло досягненню позитивних результатів роботи даної установи. З 1908 по 1918 роки у Міському пологовому будинку працювали Б. К. Гогоберідзе, Г. Ф. Цомакіон — учні професора В. М. Орлова. Згодом вони очолювали кафедру акушерства і жіночих хвороб.

У роботі викладача і лікаря-практика В. М. Орлов велику увагу приділяв анамнезу захворювання, індивідуальним особливостям організму пацієнтки. У хірургічному лікуванні відстоював органозберігаючі операції, наполягав на збереженні тканин яєчників, особливо у жінок молодого віку. Нові методи хірургічного втручання піддавав суворому аналізу з точки зору клініциста. У роботу клініки впровадив асептичний метод підготовки матеріалу до операцій, замінив шовкові лігатури на кетгутіві. Вимагав від персоналу клініки суворо дотримуватись усіх правил асептики й антисептики з метою профілактики гнійно-септичних захворювань.

Професор В. М. Орлов створив лабораторію, де проводили бактеріологічні та патолого-анатомічні дослідження. Останні сприяли організації музею мікромакроскопічних патолого-анатомічних препаратів. З 1915 року створено наукову бібліотеку при акушерсько-гінекологічній клініці. Перші книжки подаровано вдовою професора В. М. Массена. Бібліотека поповнювалася періодичними виданнями німецькою, французькою, англійською мовами. У 1914 році почали працювати рентгенологічний кабінет і кабінет фізичних методів терапії (електро-світло-терапії). Науково доведено

лікувальні властивості застосування лиманної грязі, рентгено- і радіотерапії.

У педагогічній роботі В. М. Орлов великого значення надавав самостійній роботі студентів, відпрацюванню практичних навичок на фантомі, вмінню проводити диференційну діагностику захворювання, що сприяло розвитку клінічного мислення. Кожний студент проводив комплексне амбулаторне обстеження та лікувальні маніпуляції самостійно. Для значного полегшення вивчення студентами предмета, викладачі використовували тематичні таблиці, рисунки, які виготовляли власноруч. Операційні зали були пристосовані для роботи з студентами. Необхідний інструментарій поповнювали щороку.

В. М. Орлов установив правило обов'язкового чергування студентів старших курсів і всіх лікарів, які працювали в клініці, і особисто керував їх роботою, допомагав розібратися в кожному складному випадку. Організував поліклініку з постійним чергуванням лікарів-ординаторів-акушерів і двох студентів останнього курсу для надання безкоштовної акушерської допомоги. У складних випадках запрошували асистента із клініки.

У 1927 році професор В. М. Орлов очолив наукову Спілку акушерів-гінекологів м. Одеси.

Професор В. М. Орлов залишиться в історії медицини видатним вченим і практиком Одеської школи акушерів-гінекологів. Керівник кафедри протягом 22 років своїм прикладом у науковій та практичній діяльності сприяв вихованню лікарів і науковців високої кваліфікації, підвищенню авторитету клініки до міжнародного рівня.

Після смерті В. М. Орлова на посаді завідувача кафедри короткий час (1928–1929) перебував професор Герман Іванович Томсон (1862–1933). Одеський період життя Г. І. Томсона починається із 1889 року, коли він працював асистентом, помічником старшого лі-

каря Євангелічної лікарні. Брав участь у російсько-японській війні як старший ординатор і головний лікар шпиталю. Г. І. Томсон — автор понад 90 наукових публікацій, серед яких монографія «Оперативная гинекология» (1913). Переважну кількість праць надруковано німецькою мовою у зарубіжних виданнях.

У наступні роки (1930–1939) керівництво кафедрою було покладено на професора Георгія Федоровича Цомакіона (1884–1939).

Практична діяльність Г. Ф. Цомакіона пов'язана з одеською школою. Професор Г. Ф. Цомакіон закінчив у 1910 році медичний факультет Новоросійського університету. У 1911–1913 роках працював ординатором акушерсько-гінекологічної клініки Новоросійського університету, у 1914 році працював понадштатним лаборантом — асистентом Харківського університету. У цьому ж році повернувся до Одеси. У 1925 році захистив дисертацію на здобуття вченого ступеня доктора медичних наук на тему «Тубооваріальні кісти, їх етіологія, генез, патологічна анатомія і клініка». Під його керівництвом вивчалися питання етіології, патогенезу, клінічного перебігу пухлинних захворювань жіночих статевих органів. Г. Ф. Цомакіон — автор 38 наукових праць з актуальних питань акушерства і гінекології.

Професор Г. Ф. Цомакіон продовжував активно вести роботу секції акушерів і гінекологів єдиної медичної Спілки в місті Одесі.

В 1940–1941 роках кафедрою завідував професор Борис Костянтинівич Гогоберідзе (1884–1954).

Б. К. Гогоберідзе закінчив медичний факультет Новоросійського університету в 1908 році і працював штатним ординатором кафедри акушерства і гінекології. У 1913–1914 роках виконував обов'язки асистента кафедри. У 1919 захистив дисертацію на здобуття ступеня доктора медич-



них наук на тему «До питання вуглеводного харчування зародка». У 1930 році йому було присвоєно звання професора. У 1931–1932 роках завідував кафедрою біології та патології жінки стоматологічного факультету, з 1940 року — акушерства і гінекології медичного інституту. Б. К. Гогоберідзе — автор понад 60 наукових праць, у тому числі підручника «Оперативне акушерство та оперативна гінекологія».

Головним напрямком наукової діяльності Б. К. Гогоберідзе було вдосконалення методів лікування оперативним шляхом в акушерстві та гінекології.

Складні передвоєнні та воєнні часи залишили свій слід у розвитку науки того часу. У 1941–1945 роках співробітники кафедри акушерства і гінекології під керівництвом професора Григорія Костянтиновича Живатова (1891–1952) зберегли не лише майно клініки, але і її добрі традиції, а після звільнення Одеси брали активну участь у відновленні медичного інституту. Г. К. Живатов — автор 57 наукових праць з проблем консервативного й оперативного лікування гінекологічних хворих.

Протягом наступних років (1945–1954) клініку очолював професор Ашот Мойсейович Агаронов (1895–1962). У 1945 році А. М. Агаронов був обраний завідувачем кафедри акушерства і гінекології Одеського медичного інституту. Багато сил і енергії було витрачено співробітниками кафедри на відновлення клініки після війни.

Основними напрямками наукової роботи того часу були дослідження в галузі рентгенології при гінекологічних захворюваннях. Вивчалися питання ендокринології, онкології, акушерських кровотеч, здоров'я новонароджених дітей.

У доробку професора А. М. Агаронова понад 68 друкованих наукових праць. Серед них монографія «Оперативное акушерство» (два видання) (1961), «Влияние тимуса и коры надпочечника на разви-

тие матки», довідник «Рецепты в акушерстве и гинекологии» (два видання: 1935; 1940).

Ім'я професора А. М. Агаронова пов'язане з активною громадською та педагогічною діяльністю.

З 1954 по 1965 роки клініку очолював професор Олександр Іванович Малінін (1890–1985). Автор понад 60 наукових праць, присвячених питанням оперативної гінекології, профілактиці післяпологових гнійно-септичних ускладнень, особливо маститів. Надзвичайно актуальною і сьогодні залишається проблема гемотрансфузії в акушерстві і гінекології.

З 1965 по 1968 роки акушерсько-гінекологічну клініку очолював професор Іван Миколайович Рембез (1920–1995). Професор І. М. Рембез переїхав до міста Одеси у 1974 році, будучи уже зрілим фахівцем. Працював в установах охорони здоров'я, згодом — професором кафедри акушерства і гінекології факультету вдосконалення лікарів при Одеському медичному інституті.

Головним напрямком роботи кафедри на той час були питання оперативної гінекології, рентгенологічної діагностики в акушерстві та гінекології. Матеріали та результати досліджень знайшли своє відображення у монографії професора І. М. Рембеза «Оперативна гінекологія» (два видання: 1966; 1985). Наступне видання книги було надруковано через 19 років. Численні позитивні відгуки лікарів свідчили про доцільність монографії, яка і сьогодні є настільною книгою кожного практикуючого акушера-гінеколога.

Іван Миколайович опублікував понад 150 наукових праць з актуальних питань акушерства і гінекології. І. М. Рембез залишився в історії медицини як видатний вчений і неперевершений клініцист, хірург-акушер-гінеколог.

З 1968 по 1989 роки кафедрою акушерства і гінекології завідувала професор Вікторія

Андріївна Солянік-Шилейко (1924).

У зазначені роки співробітники кафедри активно вивчали питання взаємовідношень організму матері й плода при ізоімунізації за резус-фактором та системою АВ0; гіпербаричної оксигенації; прогнозування ризику розвитку гестаційних ускладнень при вдосконаленні комп'ютерних програм, серцево-судинних захворювань і вагітності, генеративної функції організму в умовах несприятливого професійного навантаження, перебігу вагітності у діабетичних хворих, безплідності в шлюбі, профілактики кровотеч, пов'язаних з вагітністю, гестозів. Значні успіхи були досягнуті у розробці нових методів діагностики, терапії хронічних запальних процесів жіночих статевих органів з використанням автовакцини, інгібіторів протеаз; вакуум-електрофорезу, розчину кобальту, біостимуляторів, голкорексфлексотерапії. Вивчення впливу несприятливих професійних факторів на організм жінки триває і сьогодні.

Результати роботи науковців в Україні з питань упровадження комбінованих кріохірургічних технологій досягли провідних позицій. Наукові досягнення були реалізовані в докторських дисертаціях: В. М. Запорожана «Комбинированное криогенное лечение гиперпластических процессов матки» (1982); В. Ф. Нагорної «Доброкачественные эпителиальные опухоли яичников; патогенез, клиника, лечение» (1990); О. В. Хаїта «Клинико-иммунологические аспекты комплексного лечебного воздействия при гиперпластических процессах эндо- и миометрия» (1990); О. Б. Задорожної «Материнско-плодовые взаимоотношения и коррекция их нарушений у беременных с артериальной гипотензией и гипертензией» (1990); О. О. Зелінського «Патогенетическая терапия и профилактика нарушений менструальной функции и воспалительных



заболеваний женских половых органов после искусственного прерывания беременности» (1992).

Під керівництвом професора В. А. Солянік-Шилейко виконано і захищено три докторських і 24 кандидатські дисертації. Вікторія Андріївна — автор 200 наукових робіт, серед яких 3 монографії.

Професор В. А. Солянік-Шилейко зробила значний внесок у розвиток загальновишньої одеської школи акушерів-гінекологів — реорганізацію акушерсько-гінекологічної служби в місті Одесі та Одеській області.

Професор В. А. Солянік-Шилейко обіймала посаду завідувача кафедри акушерства і гінекології понад двадцять один рік. Вона виховала гідну зміну професіоналів і припинила традицію запрошувати на завідування кафедрою професорів з інших вузів. У наступні роки її учні, вихованці Одеської школи акушерства і гінекології, очолили три кафедри Одеського медичного інституту:

— кафедру акушерства і гінекології № 2 — професор О. О. Зелінський (1983);

— кафедру факультету удосконалення лікарів — професор В. М. Запорожан (1986);

— кафедру акушерства і гінекології № 1 — професор В. Ф. Нагорна (1990). Ці вчені стали основоположниками своїх наукових напрямків.

О. О. Зелінський (1944) очолив кафедру акушерства і гінекології № 2 лікувального і педіатричного факультетів з березня 1983 року.

Кафедру було реорганізовано: у 1998 році — у кафедру перинатальної медицини, дитячої і підліткової гінекології; у 2003 році — у кафедру акушерства і гінекології № 2 Одеського державного медичного університету.

Головними науковими напрямками кафедри було вивчення питань штучного абортів, патогенетичних механізмів і профілактики їх ускладнень, проблема невиношування ва-

гітності, передчасних пологів, перинатального інфікування.

Під керівництвом О. О. Зелінського виконані роботи з питань діагностики, профілактики невиношування вагітності у жінок плавскладу, репродуктивної функції жінок, що працюють на водному транспорті, впливу наркотичних речовин на організм матері та дитини.

За редакцією професора О. О. Зелінського вийшли у світ понад 15 монографій, кожна з яких є творінням науковця.

З 1990 по 1997 роки завідувачем кафедри акушерства і гінекології № 1 працювала професор Вікторія Федорівна Нагорна.

Основними напрямками наукових робіт у той час були: вивчення методів діагностики, оперативного і консервативного лікування, реабілітації жінок, які страждають на доброякісні пухлини.

Вперше було досліджено функції ензимної, гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи у жінок; введено поняття дисфункцій цих систем, визначено групи ризику даної патології, запропоновано оригінальні хірургічні методи лікування.

Професором В. Ф. Нагорною розроблено методи формування яєчника після вилущування з нього пухлин, трансвагінального вилущування фібротоматозних вузлів; виведення голівки плода та метод ушивання стінки матки при операції кесаревого розтину (1992). Розроблено методи медикаментозної та немедикаментозної терапії при уrogenітальних хламідійних та інших хронічних інфекціях; нові методи ефективної лазеротерапії. Вдосконалено вивчення етіології, патогенезу, діагностики, нових методів лікування гестозів вагітних та фетоплацентарної недостатності. Експериментальні дослідження довели вихідну роль спіральних артерій у розвитку первинної плацентарної недостатності й те, що вони є першим пусковим механізмом у розвитку гестозу.

За редакцією професора В. Ф. Нагорної видано клінічні лекції «Гінекологія. Клінічні лекції», «Раціональне ведення пологів» (1995), «Тестові завдання» для визначення рівня знань студентів; розділи до монографії «Новые методы диагностики и лечения доброкачественных опухолей и гиперпластических процессов женской репродуктивной системы» (1995); розділи підручника для медичних вузів «Акушерство» (1995).

Сьогодні В. Ф. Нагорна працює професором кафедри акушерства і гінекології № 1, очолює роботу з післядипломної підготовки.

У 1997 році кафедра акушерства і гінекології лікувального факультету була реорганізована й об'єднана з кафедрою факультету удосконалення лікарів. Очолив кафедру акушерства і гінекології № 1 ректор Одеського державного медичного університету доктор медичних наук, професор Валерій Миколайович Запорожан.

Валерій Миколайович у 1971 році закінчив з відзнакою Одеський медичний інститут ім. М. І. Пирогова. В студентські роки займався науковою роботою, брав активну участь у роботі молодіжної організації вузу, завдяки чому, певною мірою, розвинулися його організаційські здібності. З 1970 по 1974 роки В. М. Запорожан працював лаборантом, з 1974 року — асистентом, доцентом кафедри акушерства і гінекології.

Кандидатську дисертацію на тему: «Криогенный метод лечения некоторых заболеваний шейки матки» В. М. Запорожан захистив у 1976 році. Дисертаційна робота була фрагментом всесоюзної і республіканської наукових програм, які у 70-ті роки виконувала кафедра акушерства і гінекології лікувального факультету. Координатором цих робіт була член-кореспондент АМН СРСР професор К. М. Вихляєва.

Науково-дослідну роботу з питань діагностики і лікування гіперпластичних процесів геніталій продовжували виконувати



ти у лабораторії кріохірургії кафедри акушерства і гінекології (1978).

У 1982 році Валерій Миколайович успішно захистив докторську дисертацію «Комбинированное криогенное лечение гиперпластических процессов матки». Молодий талановитий вчений став керівником нового наукового напрямку — кріохірургічних методів лікування. У подальші роки професор В. М. Запорожан сформував самостійну наукову школу.

Лабораторія в наступні роки була реорганізована в Обласний центр патології шийки матки і послужила основою для створення Міжнародного центру «Здоров'я сім'ї» під керівництвом професора В. М. Запорожана. Головний напрямок творчої діяльності колективу вчених посів провідне місце при застосуванні комбінованих кріохірургічних технологій у лікуванні гінекологічних хворих.

Валерій Миколайович з 1983 року — професор, а з 1986 року — завідувач кафедри акушерства і гінекології факультету удосконалення лікарів Одеського медичного інституту. Об'єднання з кафедрою кріохірургічного центру й імунологічної лабораторії сприяло розширенню можливостей наукової діяльності. У 80-ті роки минулого століття активно вивчаються питання патогенезу, імунодіагностики, імунокорекції гіперпластичних процесів матки, яєчників. Результати роботи були визнані пріоритетними. Підтвердженням тому було рішення проблемної комісії АМН України (жовтень 1986 року).

У 1988 році під керівництвом В. М. Запорожана було створено Міжнародний науково-медичний центр здоров'я сім'ї. У ті роки це була перша лікувальна науково-дослідна структура госпрозрахункової діяльності. Сміливе організаційне рішення визначило головне завдання роботи Центру — надання висококваліфікованої допомоги населенню. У 1995 році результати науко-

вих досліджень були представлені на IV Всесвітньому конгресі акушерів-гінекологів у Канаді. У 1997 році Центр було реорганізовано у Науково-дослідний інститут здоров'я сім'ї. В НДІ здоров'я сім'ї працювало понад 100 співробітників. Основними пріоритетними науковими напрямками протягом останніх 20 років були розробки в галузі кріохірургії, лікування гіперпластичних процесів матки та менопаузальних розладів, ендометріозу, безплідності.

Результати роботи щодо застосування ендоскопічних методів діагностики, лікування в акушерстві і гінекології одеські науковці щороку представляють на конференціях Американської асоціації гінекологів-ендоскопістів, міжнародних наукових практичних конференціях.

Валерій Миколайович з 1999 року організував роботу Науково-дослідного інституту нових медичних технологій і проблемних захворювань. Комплекс завдань роботи НДІ нових технологій і проблемних захворювань включає проведення постійно діючих курсів післядипломної підготовки лікарів з оперативної ендоскопії в гінекології. У практичну медицину широко впроваджуються досягнення гінекологічної ендокринології, генетики, клінічної імунології. У відділенні ендоскопії сучасна ендоскопічна апаратура дозволяє виконувати всі види ендоскопічних втручань.

Головним напрямком наукової діяльності інституту є вивчення етіологічних факторів, патогенетичних механізмів, удосконалення діагностики і лікування захворювань репродуктивної системи. У відділенні репродукції виконують екстракорпоральне запліднення за протоколами ВООЗ. У лабораторії експериментальної ембріології вдосконалюють способи культивування ембріонів.

З середини 90-х років проводяться комплексні дослідження з питань негативного впливу еколого-геологічних

факторів регіону на рівень захворюваності серед жінок, в системі «мати — плацента — плід — новонароджений — дитина», розвитку аномалій у плода. Розроблено методи діагностики і корекції патології фетоплацентарного комплексу, профілактики гестаційних ускладнень, використання нетрадиційних методів терапії. Поглиблено вивчаються питання профілактики перинатального інфікування при ВІЛ-інфекції, тактики ведення вагітних, роділей, породілей високого ризику, в тому числі при екстрагенітальній патології та у ВІЛ-інфікованих, профілактики вертикальної трансмісії при ВІЛ-інфекціях.

З 1995 року під керівництвом професора В. М. Запорожана кафедра є провідною установою в реалізації регіональної програми «Планування сім'ї і контрацептивне здоров'я», яка виконувалася сумісно з Агентством міжнародного розвитку США.

Акушери-гінекологи Одеської школи працюють над проектом комплексної програми «Вплив несприятливих факторів на здоров'я людини та їх корекція з метою збереження генофонду України», який був затверджений АМН України й узгоджений як державна національна програма. З 2003 року виконується НДР «Дослідження впливу агресивних факторів зовнішнього середовища на репродуктивне здоров'я жінок та розробка методів і способів збереження репродуктивного здоров'я жінок, які працюють у цих умовах».

Результати наукових досліджень лягли в основу докторських і кандидатських дисертацій під керівництвом В. М. Запорожана. До програми підготовки лікарів-інтернів уведено циклові програми з питань планування сім'ї, курс тренінгів «Запобігання передачі ВІЛ від матері до дитини», частина проекту з дитячим фондом ООН ЮНІСЕФ.

Активно виконується Національна програма «Профі-



лактика вертикальної трансмісії ВІЛ».

Значних успіхів досягнуто у питаннях онкогінекології. Проводиться вивчення цитогенетичних, молекулярних, імунних методів онтогенезу органів репродуктивної системи. З 2004 року розробляється тема НДР «Молекулярно-генетичні та екологізалежні механізми розвитку пухлин репродуктивної системи: шляхи удосконалення діагностики, лікування і профілактики».

Науковці Одеського державного медичного університету під керівництвом академіка АМН України В. М. Запорожана досягли значних успіхів у дослідженні ембріональних стовбурових клітин. Почато клінічне застосування клітинної терапії: трансплантація стовбурових клітин або їх похідних. За деякими напрямками проводяться клінічні випробування. Написана перша в Україні фундаментальна монографія біології стовбурових клітин та їх застосування в медицині на основі молекулярно-генетичних механізмів, що активізують диференціацію стовбурових клітин. Подано приклади досягнення клінічної медицини щодо використання стовбурових клітин при захворюваннях ЦНС, серця, підшлункової залози, печінки, нирок.

Академік В. М. Запорожан в Одесі сформував самостійну наукову школу.

Під керівництвом академіка В. М. Запорожана написано і захищено 11 докторських і понад 50 кандидатських дисертацій.

Також під його керівництвом опубліковано понад 37 монографій, підручників і навчальних посібників, понад 400 наукових робіт, одержано патентів на 60 винаходів, створено комп'ютерні програми за спеціальністю «Онкогінекологія».

Основні видання:

В. Н. Запорожан, В. В. Грубник «Видеоскопические операции в гинекологии и хирургии» (1999);

В. М. Запорожан «Акушерство і гінекологія» (2000);

В. М. Запорожан, В. П. Міщенко «Антропогенно залежні стани в акушерстві та перинатології» (2001);

В. М. Запорожан, В. П. Міщенко «Біля витоків життя» (2002);

В. М. Запорожан, М. Р. Цегельський «Гінекологічна патологія» (2002);

В. М. Запорожан, В. К. Напханюк, Н. О. Горянова, Ю. І. Бажора, В. Й. Кресюн, К. Л. Сервецький «Морфологія клітин крові лабораторних тварин і людини» (2002);

В. Н. Запорожан, Н. Л. Аряев, Н. В. Котова, Н. Н. Низова, С. П. Посохова «Предупреждение трансмиссии ВИЧ от матери к ребёнку» (2003);

В. Н. Запорожан, Н. Л. Аряев «ВИЧ-инфекция и СПИД» (2003);

В. Н. Запорожан, Ю. И. Бажора «Стволовые клетки» (2004);

В. М. Запорожан, О. О. Свірський, А. І. Гоженко, С. Р. Галлич «Клінічна патофізіологія та патогенетична терапія прееклампсії» (2004);

В. М. Запорожан, В. П. Пішак, О. П. Пересунько «Генетика пухлин жіночих репродуктивних органів» (2004);

В. Н. Запорожан, И. Л. Бабий, Е. Д. Телющенко «Гармоничное питание матери, плода и ребенка» (2004);

В. М. Запорожан, В. П. Міщенко «Акушерська патологія» (2005);

В. М. Запорожан, М. Р. Цегельський, Н. М. Рожковська «Акушерство і гінекологія» для післядипломної освіти (2005).

Професор В. М. Запорожан — член-кореспондент АМН України з 1998 року і академік Академії медичних наук України з 2000 року.

В. М. Запорожан — почесний винахідник України. Нагороджений Почесним дипломом координаційного центру країн-членів РЕВ у 1981 та 1984 роках.

Валерій Миколайович Запорожан — лауреат Державної премії України за цикл робіт «Врожденная наследственная патология детей Украины: диагностика и лечение» (1997), лауреат премії ім. Р. Є. Кавецького НАН України (2001).

Академік В. М. Запорожан є членом Міжнародної асоціації гінекологів-ендоскопістів, Європейської спілки гінекологів-онкологів. З 1996 року очолює Проблемну комісію АМН України «Акушерство і гінекологія».

За значний особистий внесок у розвиток медичної науки В. М. Запорожана нагороджено орденом «За заслуги» III ступеня (1997); орденом «За заслуги» II ступеня (2000); Великою Олімпійською медаллю Гіппократа (2000); Міжнародною нагородою Сократа (2005); багатьма нагородами зарубіжних країн.

Людяність, порядність, працездатність і цілеспрямованість характеризують цю людину — вченого зі світовим іменем, який із творчою наснагою прагне до нових наукових досягнень на ниві охорони здоров'я населення, постійно веде вперед колег і учнів, самовіддана праця яких стане змістом наступних сторінок історії Одеської школи акушерів-гінекологів.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Варшавский Ф. А.* Исторический очерк Акушерско-гинекологической клиники Одесского государственного медицинского института / Одес. мед. журнал. — 1927. — № 8-10. — С. 4-8.

2. *Живатов Г. К.* Профессор Всеволод Николаевич Орлов / Там же. — С. 1-3.

3. *Золотарев А. Е., Ильин И. И., Луки Л. Г.* Биографический словарь профессоров Одесского медицинского института им. Н. И. Пирогова (1900–1990). — Одесса: Маяк, 1991. — 328 с.

4. *Зелінський О. О.* До історії акушерсько-гінекологічних і педіатричних шкіл // Одес. мед. журнал. — 2000. — № 4 (60). — С. 16-20.

5. *Запорожан В. М., Міщенко В. П.* Біля витоків життя. — Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2002. — 138 с.





УДК 616.831394-005.1:616-009.861]-07-084-087-068
СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ
ТЕЧЕНИЯ СУБАРАХНОИДАЛЬНЫХ КРОВОИЗЛИЯНИЙ,
ОБУСЛОВЛЕННЫХ ПОВТОРНЫМ РАЗРЫВОМ АРТЕРИ-
АЛЬНЫХ АНЕВРИЗМ

Л. А. Дзяк, Е. С. Цуркаленко

Изучены структурно-функциональные особенности течения субарахноидальных кровоизлияний с повторным разрывом артериальных аневризм, закономерности изменения клинко-анатомической формы после повторных геморрагий. Проанализировано влияние на течение заболевания компьютерно-томографических особенностей. Изучена зависимость формирования определенного типа ангиоспазма от клинко-анатомической формы кровоизлияния. Разработаны прогностические критерии риска развития повторных геморрагий.

Ключевые слова: субарахноидальное кровоизлияние, артериальная аневризма, повторное кровоизлияние, компьютерная томография.

УДК 611.12:521.115

РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПУТЕЙ ОТТОКА КРОВИ ОТ ОСНОВНЫХ СТРУКТУР ВЕНОЗНОГО ОКОЛОСЕРДЕЧНОГО РУСЛА ЧЕЛОВЕКА ПОСЛЕ ДЕФИНИТИВНОГО ПЕРИОДА

Г. В. Довгаль

При проведении исследований на сердцах, взятых при аутопсии женских и мужских трупов в возрасте от 21 до 75 лет, нами были определены топографо-анатомические особенности распределения путей оттока крови от основных структур венозного околосердечного русла. Венозное околосердечное русло сердца представлено продольными венозными сосудами, продольными венозными трактами, однослойными и двухслойными венозными сетями, а также венозными паравазальными сплетениями.

Ключевые слова: сердце, околосердечное русло, венозные сосуды.

УДК 616.831.13:616.12-008.331.1-036.1

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ДИСКУЛЬТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ, ОБУСЛОВЛЕННОЙ ОККЛЮЗИОННО-СТЕНОЗИРУЮЩИМ ПОРАЖЕНИЕМ МАГИСТРАЛЬНЫХ АРТЕРИЙ ГОЛОВЫ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Е. В. Мизякина

Изучено влияние факторов риска, преморбидных индивидуальных личностных признаков, социального статуса, образовательного уровня на течение дисциркуляторной энцефалопатии. Обследовано 112 пациентов. Анализ данных нейропсихологического и неврологического обследований обнаружили ведущие синдромы когнитивных и двигательных нарушений, степень выраженности которых определяет стадии течения заболевания.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, когнитивные, двигательные нарушения.

УДК 616.3:502.55:620.26+557.146.1

ИССЛЕДОВАНИЕ СРАВНИТЕЛЬНОЙ НЕЙРОТОКСИЧНОСТИ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ РАЗНЫХ ПРОТИВООПУХОЛЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

О. В. Кузнецова, В. В. Степула, Б. Никель, А. А. Шандра, Р. С. Вастьянов

Приводятся данные экспериментальных исследований по изучению сравнительной нейротоксичности таксола, винкристина и цисплатины. Установлено, что вследствие длительного применения таксола, винкристина и цисплатины у крыс формируются побочные эффекты, выражающиеся снижением массы тела, показателем двигательной активности и мышечного тонуса, а также замедлением скорости проведения возбуждения по нерву. Сделан вывод о необходимости исследования методов фармакопротекции при проведении химиотерапии.

Ключевые слова: таксол, винкристин, цисплатина, нейротоксичность, мышечный тонус, скорость проведения возбуждения.

УДК 547.419.5:577.164.15:616.36

ГАЛАКТОЗАМИНОВЫЙ ГЕПАТИТ КАК МОДЕЛЬ ИЗУЧЕНИЯ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН

В. В. Годован, Н. В. Кресюн

Исследования флуоресцентного зондирования мембран и изучение содержания холестерина, общих фосфолипидов и их фракций показали, что введение обоих гепатотоксинов приводит к выраженным морфофункциональным изменениям мембран эритроцитов и существенным нарушениям метаболизма липидов. Основными патогенетическими звеньями этих повреждений является изменение «текучести» липидного матрикса в сторону увеличения его «жесткости», в первую очередь, в поверхностных слоях мембраны. В меньшей степени это касается более глубоких слоев. Четыреххлористый углерод приводит к более выраженным изменениям в мембранах, чем галактозамин.

Ключевые слова: гепатит, галактозамин, четыреххлористый углерод, мембраны эритроцитов.

УДК 615.454.1:616.14-02:547.995.12

ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ МАЗИ «ТРОФЕПАРИН» НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОКОАГУЛОГРАММЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТРОМБОФЛЕБИТЕ

В. М. Кузнецова, В. А. Рыбак

Целью исследования явилось изучение влияния мази «Трофепарин» на показатели гемокоагулограммы при экспериментальном тромбозе.

Мазь «Трофепарин» при экспериментальном тромбозе у крыс оказывает достаточно мощное влияние на гемокоагуляционные процессы. Позитивное ее действие, превосходящее таковое мазей, содержащих метилурацил и гепарин, обусловлено достаточно быстрым (к пятым суткам эксперимента) восстановлением до физиологического уровня показателей содержания фибриногена В, фибриногена, цифровых параметров протромбинового индекса подопытных животных.

Ключевые слова: гемокоагулограмма, тромбоз, метилурацил, гепарин.

УДК 612.461.234:615.33:612-092.9

ВЛИЯНИЕ ГЕНТАМИЦИНА НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС

А. И. Гоженко, М. П. Владимировна, С. И. Долматов, И. А. Кузьменко

В опытах на 28 белых нелинейных крысах-самцах массой 160–180 г каждая при однократном внутрибрюшинном введении гентамицина в дозе 10 мг/100 г массы тела в условиях индуцированного водного диуреза в 3 сериях эксперимента: 1) через 2 ч, 2) через 12 ч, 3) через 24 ч — показано нефротоксическое действие данного препарата, проявившееся снижением скорости клубочковой фильтрации, нарушением функции проксимальных канальцев нефрона и существенным изменением осморегулирующей функции почек. Данные изменения проявляются через 2 ч после введения гентамицина и сохраняются в течение 24 ч.

Ключевые слова: почка, гентамицин, клубочковая фильтрация, осморегуляция.

УДК 661.336-003.7:541.18:557.17.049

ПАТОГЕНЕЗ ЖЕЛЧНОКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

А. Б. Макаренко

Исследована роль тяжелых металлов и кальция, которые постоянно и в высоких концентрациях обнаруживаются в желчных камнях в патогенезе желчнокаменной болезни. Приведены экспериментальные данные химического взаимодействия ионов кальция, меди, марганца и никеля с желчным коллоидом с образованием труднорастворимых комплексов, которые могут служить основой образования желчных камней. Сформулированы положения химической теории, которая может объяснить целый ряд патогенетических механизмов желчнокаменной болезни.

Ключевые слова: желчнокаменная болезнь, микроэлементы, тяжелые металлы.





UDC 611.12:521.114
BLOOD OUTFLOW TRACTS DISTRIBUTION OF MAJOR STRUCTURES OF VENOUS PERICARDIAL BLOODSTREAM OF HUMAN AFTER DEFINITIVE PERIOD

G. V. Dovgal

Topographo-anatomical features of the distribution of outflow tracts of blood from major structures of venous pericardial bloodstream have been determined during the research, conducted on hearts, received at autopsies of male and female cadavers of 21–75 ages. Venous pericardial bloodstream is represented by venous vessels, longitudinal venous vessels, longitudinal venous tracts, single-layer and bi-layer venous network as well as venous paravasal veniplexes.

Key words: heart, pericardial bloodstream, venous vessels.

UDC 616.831394-005.1:616-009.861]-07-084-087-068
STRUCTURE-FUNCTIONAL PECULIARITIES OF ANEURYSMATIC SUBARACHNOID HAEMORRHAGES COURSE IN CASE OF REBLEEDING

L. A. Dzyak, O. S. Tsurkalenko

The investigation of structure-functional peculiarities and clinico-anatomic form changes in aneurysmatic haemorrhages after rebleeding was performed. Analysis of received results allowed to determine prognostic criteria of disease, including computer tomography factors: the area of bleeding, volume of hemorrhage, distinctiveness of ventricular component, presence of dislocation syndrome and brain oedema; angiography factors: critical marked angiospasm, location and size of destructured blood vessel. These data helped to determine peculiarities of disease flow and to increase quality of patient's treatment.

Key words: subarachnoid haemorrhage, aneurysm, rebleeding, tomography picture.

UDC 616.3:502.55:620.26+557.146.1
CERTAIN ANTICANCER DRUGS COMPARATIVE NEUROTOXICITY INVESTIGATION

O. V. Kuznetsova, V. V. Stepula, B. Nickel, A. A. Shandra, R. S. Vastyanov

The data of experimental investigations are given on the study of comparative taxol, vincristine and cisplatin neurotoxicity. The neurotoxicity displays were estimated by rats body weight measuring, "open field" motor activity indices and muscle tone evaluation as well and tail nerve conductance velocity determination. Neurotoxicity in the rats was evident through the body weight decreasing, both "open field" motor activity and muscle tone indices declining together with nerve conductance velocity diminishing. Authors concluded about the necessity of pharmacoprotection methods research during the chemotherapy.

Key words: taxol, vincristine, cisplatin, neurotoxicity, muscle tone, nerve conductance velocity.

UDC 616.831.13:616.12-008.331.1-036.1
CLINICAL FEATURES OF DISCIRCULAR ENCEPHALOPATHY COURSE, CAUSED BY OCCLUSIVE AND STENOTIC AFFECTION OF THE MAJOR CEPHALIC ARTERIES AND ARTERIAL HYPERTENSION

K. V. Miziakina

Clinical features of discircular encephalopathy, caused by occlusive and stenotic affection of the major cephalic arteries and arterial hypertension are discussed. 112 patients were examined. There were learnt the influence of the risk factors, pre-morbidity individual features, social statement, education level on the course of the disease. The analysis of the data of neuropsychological and neurological investigation revealed the major syndromes of cognitive and motor disorders, which degree of manifestation determines phases of the disease course.

Key words: discircular encephalopathy, cognitive, motor disorders.

UDC 615.454.1:616.14-02:547.995.12
STUDY OF INFLUENCING OF OINTMENT "TROFEPARIN" ON THE HEMOCOAGULOGRAMMS INDICES AT EXPERIMENTAL THROMBOPHLEBITIS

V. M. Kuznetsova, V. A. Rybak

The research purpose was the study of influencing of ointment "Trofeparin" on the indices of hemocoagulogram in experimental thrombophlebitis.

Ointment "Trofeparin" in experimental thrombophlebitis in rats has a quite powerful influence on hemocoagulation processes. Its positive action, excelling that one of the ointments containing methyluracil and heparin, is conditioned by sufficiently rapid (to the fifth day of the experiment) renewal to the physiological level of indices of content of fibrinogen B, digital parameters of prothrombin index of experimental animals.

Key words: hemocoagulogram, thrombophlebitis, methyluracil, heparin.

UDC 547.419.5:577.164.15:616.36
GALACTOSAMINE HEPATITIS AS A MODEL OF STUDYING MORPHOFUNCTIONAL VIOLATIONS OF CELLULAR MEMBRANES

V. V. Godovan, N. V. Kresyun

Researches of the membranes fluorescent sounding and study of cholesterol content, general phospholipids and their fractions showed that introduction of both hepatotoxins leads to expressed morphofunctional changes of erythrocytes membranes, substantial violations of lipid metabolism. The change to "fluidity" of lipid matrix toward increasing its "inflexibility", above all things, in the superficial layers of membrane is the basic nosotropic link of these damages. In less degree it touches more deep layers. Carbon tetrachloride causes more expressed changes in membranes, than galactosamine.

Key words: hepatitis, galactosamine, carbon tetrachloride, membranes of erythrocytes.

UDC 661.336-003.7:541.18:557.17.049
GALLSTONE DISEASE PATHOGENESIS

O. B. Makarenko

The role of heavy metals and calcium which constantly and in high concentration are found out in bilious stones in gallstone disease pathogenesis is investigated. Experimental data of chemical interaction of ions of calcium, copper, manganese and nickel with bile with insoluble complexes formation, which can form a basis of bilious stones formation are resulted. Positions of the chemical theory which can explain a lot of pathogenetic mechanisms gallstone disease are formulated: origin and ways of formation of a crystal phase to bile, fast growth of stones, alternation of layers and their fastening, a variety of forms of bilious stones, and also the mechanism of accumulation of metals in enterohepatic circulation.

Key words: gallstone disease, microelements, heavy metals.

UDC 612.461.234:615.33:612-092.9
THE GENTAMYCIN EFFECT ON THE WHITE RATS' KIDNEYS FUNCTION

A. I. Gozhenko, M. P. Vladimirova, S. I. Dolomatov, I. A. Kuzmenko

In experiments on 28 non-linear white male rats with mass of 160–180 g by single intraperitoneum gentamycin administration in a dose of 10 mg/100 g in conditions of inductive water diuresis in 3 series of the experiment: 1) in 2 h, 2) in 12 h, 3) in 24 h, it is shown a nephrotoxic effect of this preparation which manifested itself in decrease of glomerular filtration, proximal tubular nephrons function disturbance and considerable change of kidneys osmoregulation function. These changes develop in 2 hours after gentamycin administration and keep during 24 hours.

Key words: kidney, gentamycin, glomerular filtration, osmoregulation.



УДК 616-002.5:579.873.81:579.25 (477.74)
ОПТИМИЗАЦИЯ СТРАТЕГИИ ГЕНОТИПИРОВАНИЯ ШТАММОВ MYCOBACTERIUM TUBERCULOSIS В ОДЕССКОЙ ОБЛАСТИ УКРАИНЫ: СРАВНЕНИЕ МЕТОДОВ СПОЛИГОТИПИРОВАНИЯ И VNTR
В. В. Николаевский
Рассматриваются вопросы выбора стратегии генотипирования штаммов *M. tuberculosis*, циркулирующих в Одесской области Украины, с учетом данных о значительной распространенности штаммов семейства *Beijing* в данном регионе. Выявлено, что сполитипирование не может применяться для дифференцировки штаммов внутри группы *Beijing* вследствие низкой чувствительности (индекс HGDI=0,173). Более высокая разрешающая способность (HGDI=0,723) была продемонстрирована при применении для генотипирования этой группы штаммов метода VNTR с использованием 15 локусов (12 локусов MIRU и 3 локусов ETR).

Ключевые слова: генотипирование, штаммы *M. tuberculosis*, Одесская область.

УДК 616.34-001:616.151-019
ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЕННОСТЕЙ ИЗМЕНЕНИЙ ТКАНЕВОГО ФИБРИНОЛИЗА У СТАРЫХ КРЫС С РАНЕНИЕМ ТОНКОЙ КИШКИ
В. П. Полевой
В эксперименте установлено, что ранение тонкой кишки у половозрелых крыс приводит к умеренному повышению суммарной фибринолитической активности ее ткани вследствие активации локального ферментативного фибринолиза без изменений интенсивности неэнзиматического лизиса фибрина. У старых крыс в ответ на ранение тонкой кишки происходит быстрое и чрезмерное увеличение локальной суммарной фибринолитической активности, что реализуется как за счет повышения локального ферментативного фибринолиза, так и резкого возрастания неферментативной фибринолитической активности прилежащей к ране ткани тонкой кишки.

Ключевые слова: тонкая кишка, ранение, кровотечение, фибринолиз, возраст.

УДК 615.32-092.9
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ АНТИКОАГУЛЯНТНЫХ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ВОДНОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ТРАВЫ ДОННИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО
Е. П. Сотникова, Г. С. Фесюнова, Т. Д. Лотш
Изучено влияние водного экстракта донника на гемостаз экспериментальных животных при курсовом введении.

Установлено, что препарат обладает выраженными гипокоагулянтными свойствами и активизирует фибринолитическую систему.

Результаты эксперимента служат обоснованием для клинической апробации экстракта донника в качестве мягкого растительного гипокоагулянта в комплексной терапии тромбозов различной локализации.

Ключевые слова: экстракт донника, гемостаз, гипокоагулянтные свойства, фибринолитическая активность.

УДК 616.153.96-092:612.592
ХОЛОДОВАЯ КРАПИВНИЦА: СВЯЗЬ С КРИОГЛОБУЛИНЕМИЕЙ И ВИРУСАМИ ГЕПАТИТОВ
И. Я. Господарский
Обследовано 28 больных с холодной крапивницей. Установлено, что случаи впервые возникшей холодной крапивницы, особенно при наличии сопутствующей криоглобулинемии, преимущественно являются первыми проявлениями инфекций, злокачественных новообразований или лимфопролиферативных заболеваний, поэтому требуют серьезного диагностического поиска.

Ключевые слова: холоддовая крапивница, криоглобулинемия, обследование.

УДК 616.831:616-089.818-08
ЦЕРЕБРОПРОТЕКТОРНОЕ ДЕЙСТВИЕ АМИНОКИСЛОТСОДЕРЖАЩИХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,4-НАФТОХИНОНА НА МОДЕЛИ ОСТРОЙ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА
Г. И. Степанюк, Р. А. Шеремета, В. П. Новиков, Н. Г. Маринцова, Л. Р. Жураховская
Исследовано влияние 10 новых аминокислотных производных 1,4-нафтохинона на течение острого нарушения мозгового кровотока (двусторонняя перевязка общих сонных артерий) у ненаркотизированных крыс. У большинства изучаемых веществ в дозе, равной 1 % от ЛД₅₀, выявлен церебропротекторный эффект при профилактическом введении в организм, что проявлялось снижением показателя летальности животных. В наибольшей мере это было заметно в течение 1-го часа эксперимента. При этом наиболее выраженный защитный эффект, сопоставимый с кавинтоном (5 мг/кг), отмечено у соединения, содержащего в своей структуре глицин.

Ключевые слова: острое нарушение мозгового кровотока, производные 1,4-нафтохинона, кавинтон.

УДК 618.531-08:615.356
ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕБНО-ДИАГНОСТИЧЕСКИХ МЕРОПРИЯТИЙ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ГИПОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ
Н. В. Домбровская
В статье описываются особенности мозгового кровообращения, ликворной системы, биоэлектрической активности мозга, миокарда у детей первого года жизни, перенесших перинатальное гипоксическое поражение и получавших схему реабилитации с дифференцированным использованием милдроната и кавинтона. Выявлено, что применение милдроната повышает эффективность восстановительного лечения и упреждает развитие дисадаптации компенсаторно-приспособительных процессов у обследованных пациентов.

Ключевые слова: перинатальное поражение, гипоксия, милдронат, дети.

УДК 616.9-022616.993.16
ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ ОТДЕЛЬНЫХ ШТАММОВ *T. VAGINALIS* К ПРЕПАРАТАМ ИЗ ГРУППЫ 5-НИТРОИМИДАЗОЛОВ
В. Ф. Струк
В исследовании оценена чувствительность отдельных штаммов *T. vaginalis* к препаратам из группы 5-нитроимидазолов. В результате изучения 36 штаммов *T. vaginalis*, которые были выделены от беременных с осложненным течением беременности и родов, установлена их высокая резистентность к метронидазолу и тинидазолу. Наибольшее количество штаммов *T. vaginalis* оказались чувствительными к орнидазолу и комбинации препаратов.

Ключевые слова: трихомоноз, *T. vaginalis*.

УДК 616.98:578.828 ВП:618.146-08
КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ФОНОВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ У ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ ЖЕНЩИН
В. Н. Запорожан, Т. В. Попова
Целью нашего исследования было доказать эффективность использования предложенного нами комплексного метода лечения фоновых заболеваний шейки матки с использованием 0,05%-го раствора хлоргексидина биглюконата в комплексе с антибиотиками широкого спектра действия. Проведено обследование 108 ВИЧ-инфицированных женщин в стадии бессимптомного носительства. Отмечен положительный клинический эффект. Предложенную комплексную схему лечения можно предложить для широкого применения при фоновых заболеваниях шейки матки у ВИЧ-инфицированных женщин.

Ключевые слова: ВИЧ-инфицированные женщины, воспалительные заболевания шейки матки, лечение.



UDC 616.34-001:616.151-019
CHARACTERISTIC OF PECULIARITIES OF THE TISSUE
FIBRINOLYSIS CHANGES IN OLD RATS WITH INJURY OF
THE JEJUNUM

V. P. Polyov

The experiments resulted in moderate increasing of total fibrinolytic activity of the jejunum of mature rats after activation of local enzymatic fibrinolysis without changes of intensity of non-enzymatic fibrinolysis. Injuries of the jejunum in old rats response to quick and excessive enlargement of local total fibrinolytic activity that takes place on the account of both increasing local enzymatic fibrinolysis and sharp growth of non-enzymatic fibrinolytic activity of the adjoining tissues of the jejunum. Structural changes of tissue fibrinolysis in mature rats after injuries of the jejunum are characterized by gradual increase of enzymatic fibrinolysis. At the beginning of the experiment non-enzymatic fibrinolysis prevails in the structure of total fibrinolytic activity of the tissue of the injured jejunum, and in three hours enzymatic activities substantially increased.

Key words: jejunum, injury, bleeding, fibrinolysis, age.

UDC 616-002.5:579.873.81:579.25 (477.74)
TOWARDS OPTIMAL STRATEGY FOR MYCOBACTERIUM
TUBERCULOSIS GENOTYPING IN ODESSA REGION,
UKRAINE: SPOLIGOTYPING COMPARED TO VNTR

V. V. Nikolayevsky

The paper deals with the development of the optimal strategy for the genotyping of *M. tuberculosis* strains circulating in Odessa region, taking into consideration relatively high prevalence of *Beijing* family strains in the region. Spoligotyping has been demonstrated to have low discriminative power (HGDI=0.173) and therefore not suitable for differentiation of strains within *Beijing* family. Higher sensitivity and discriminative power (HGDI=0.723) has been obtained using multi-locus VNTR typing with 12 MIRU and 3 ETR loci for *Beijing* strains differentiation. Loci MIRU26, MIRU31, MIRU40, and ETR-A have been found to be highly polymorphic and most discriminative. Other genetic groups of *M. tuberculosis* isolated have been successfully differentiated using both spoligotyping and VNTR typing with sufficient sensitivity.

Key words: genotyping, *M. tuberculosis* strains, Odessa region.

UDC 616.153.96-092:612.592
COLD URTICARIA: THE LINKS WITH CRYOGLOBULINAE-
MIA AND HEPATITIS VIRUSES

I. Ya. Hospodarsky

28 patients with cold urticaria were investigated. It was established that incidences of the first time diagnosed cold urticaria are the first signs of infections, malignancy or lymphoproliferative diseases at most of the cases, especially with accompanying cryoglobulinaemia.

Key words: cold urticaria, cryoglobulinaemia, investigation.

UDC 615.32-092.9
EXPERIMENTAL RESEARCH OF ANTICOAGULANT AND
FIBRINOLYTIC PROPERTIES OF THE WATER EXTRACT
FROM GRASS MELILOTUS OFFICINALIS

O. P. Sotnikova, G. S. Fesyunova, T. D. Lotosh

Influence of melilotus officinalis extract on homeostasis of experimental animals by course introduction has been investigated. It is established, that the preparation possesses expressed hypocoagulant properties and also activates fibrinolytic system.

Results of experiment are being served as substantiation for clinical approbation of this extract as soft vegetative hypocoagulant in complex therapy of thromboses of various localization.

Key words: Melilotus officinalis extract, homeostasis, hypocoagulant properties, fibrinolytic activity.

UDC 618.531-08:615.356
THE FEATURES OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT IN
FIRST YEAR OF LIFE CHILDREN WITH CONSEQUENCES
OF PERINATAL HYPOXIC PATHOLOGY

N. V. Dombrovska

The paper presents the information about features of cerebral blood flow, liquor system, brain bioelectrical, activity and ECG in 1-st year of life children with perinatal hypoxia, which were treated by mildronat and cavinton using.

It was revealed that mildronat using increases the efficacy of restoring treatment and prevents the development of disadaptation in investigated children.

Key words: perinatal pathology, hypoxia, mildronat, children.

UDC 616.831:616-089.818-08
CEREBROPROTECTIVE ACTION OF AMINOACIDIC DERIVATIVE
OF 1,4-NAPHTHOINONE IN THE ACUTE CEREBRAL
ISCHEMIA MODEL

G. I. Stepanyuk, R. O. Sheremeta, V. P. Novikov, N. G. Marintsova, L. R. Zhurakhivska

The influence of 10 new aminoacidic derivatives of 1,4-naphtoinone on the course of acute infringement of cerebral bloodflow in the non-drugged rats is investigated. It is shown, that the investigated substances (1 % from LD₅₀) as well as Cavinton (5 mg/kg) have cerebroprotective action at preventive introduction in the organism. The most expressed protective effect is marked in glycine containing bonds.

Key words: acute cerebral ischemia, aminoacidic derivative of 1,4-naphtoinone, cavinton.

UDC 616.98:578.828 HIV:618.146-08
COMPLEX TREATMENT OF BACKGROUND CERVICAL
PATHOLOGY IN HIV-INFECTED WOMEN

V. M. Zaporozhan, T. V. Popova

The goal of our study was to prove the effectiveness of proposed by us complex treatment of background cervical pathology by combination of 0,05% chlorgexidine bigluconate solution and wide spectrum antibiotics. The study covered 108 HIV-infected women assessed in stage of asymptomatic carrying. Positive clinical effect was observed. The proposed complex treatment scheme can be used widely for management of background cervical pathology in HIV-infected women.

Key words: HIV-infected women, inflammatory diseases of cervix, treatment.

UDC 616.9-022616.993.16
THE SENSITIVITY OF PARTICULAR STRAINS T. VAGI-
NALIS TO PREPARATIONS FROM 5-NITROIMIDASOLS
GROUP

V. F. Struk

On the investigation, the sensitivity of particular strains *T. vaginalis* to preparations from 5-nitroimidazols group is evaluated. As the result of studying 36 strains *T. vaginalis*, which were eliminated from pregnant with complicated process of pregnancy and parturition, it is established their high resistance to metronidazol and tinidazol. High quantity of strains *T. vaginalis* were sensitive to ormidazol and combinations of preparations.

Key words: trichomonosis, *T. vaginalis*.



УДК 616-002.5-036.3-036.15
СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ СОЧЕТА-
НИЯ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ И ТУБЕРКУЛЕЗА

Л. А. Ковалевская, А. Ф. Костишин

В работе приведены современные свидетельства об эпидемиологии, клинике, морфологических изменениях туберкулеза и ВИЧ-инфицированных больных, рассмотрены вопросы лечения СПИДа, ВИЧ-инфекции и туберкулеза. Указанные проблемы взаимосвязаны и касаются медицинского, социального, юридического аспектов.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, СПИД, туберкулез.

УДК 618.3-008.6-07
СОСТОЯНИЕ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО И ПЛОДО-
ВО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКА У БЕРЕМЕННЫХ
С НАРКОМАНИЯМИ

Н. В. Шаповал

Проведено комплексное динамическое обследование 126 беременных в 3-м триместре с наркоманиями на фоне позднего гестоза, хронического пиелонефрита и беременных с физиологическим течением беременности. У беременных с наркоманиями четко прослеживается тенденция к снижению маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, который не всегда совпадает с состоянием центрального кровотока и высоким удельным весом развития синдрома задержки внутриутробного развития плода.

Ключевые слова: беременность, наркомании, маточно-плацентарный, плодово-плацентарный кровоток.

УДК 616.248-053.2-07
ОПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОГНОЗА НЕБЛАГОПРИЯТНОГО ТЕ-
ЧЕНИЯ ПРИСТУПА БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ
РАННЕГО ВОЗРАСТА

О. К. Колоскова, Л. О. Безруков, О. В. Олийнык

В работе был определен прогноз приступа бронхиальной астмы у детей раннего возраста. Установили, что прогностическими критериями сохранения тяжести приступа бронхиальной обструкции на 3-й день лечения обычно выступали те клинико-лабораторные показатели, которые имели высокую чувствительность. Риск сохранения тяжести обструкции бронхов на 7-й день лечения отображал наличие у больных критериев, которые имели достаточно высокую специфичность.

Ключевые слова: бронхиальная астма, приступ, дети.

УДК 616.002.772:616-005.4:615.849.11-053.85
ВЛИЯНИЕ ЭЛЕКТРОМАГНИТНЫХ ВОЛН ДЕЦИ- И МИЛЛИ-
МЕТРОВОГО ДИАПАЗОНОВ НА СОСТОЯНИЕ ПЕРЕКИСНО-
ГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ, АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ
У БОЛЬНЫХ РЕВМАТИЗМОМ В СОЧЕТАНИИ С ИШЕМИЧЕС-
КОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В ВОЗРАСТЕ СТАРШЕ 40 ЛЕТ

Е. А. Якименко, А. А. Тимченко

Работа посвящена анализу состояния ПОЛ и АОС у больных ревматизмом в сочетании с ИБС (100 больных сочетанной патологией и 50 больных только ИБС). Эти показатели значительно отличаются у больных данных двух категорий. У больных ревматизмом в сочетании с ИБС старше 40 лет выявлена более значительная активация ПОЛ и угнетение АОС, что приводит к большему риску прогрессирования ИБС в данной группе больных.

Применение ММВ и ДМВ в сочетании с СМТ-форезом на область печени с учетом биологических ритмов приводит к улучшению показателей ПОЛ и АОС.

Ключевые слова: ревматизм, ишемическая болезнь сердца, ДМВ-терапия, ММВ-(КВЧ)-терапия.

УДК 615.835.3+616.13-002
ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННОЕ ДЕЙСТВИЕ ГИПЕР-
БАРИЧЕСКОЙ ОКСИГЕНАЦИИ НА МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕ-
НЕЗА ОБЛИТЕРИРУЮЩЕГО ЭНДАРТЕРИИТА

П. А. Мартынец, И. С. Мещерякова-Бохлад, Г. А. Елешева, Е. Д. Соловьёва, М. Ф. Федоренко, Т. К. Жук, Я. С. Лукашив

Обследовано в клинике института 82 шахтёра, больных облитерирующим эндартериитом. Результаты лечения методом гипербарической оксигенации свидетельствуют о положительном влиянии на реологию сосудов и крови, иммунологический статус больного, в связи с чем улучшается микрогемодинамика, время свёртываемости крови, а также реакция иммунной системы.

Ключевые слова: гипербарическая оксигенация, микрогемодинамика, реология крови.

УДК 616.24.-003.823-053.31-092-085.835.3-07
ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ УЧАСТИЕ НЕЙТРОФИЛЬНЫХ
ГРАНУЛОЦИТОВ КРОВИ В РАЗВИТИИ ОСТРОГО ПО-
ВРЕЖДЕНИЯ ЛЕГКИХ У НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ КРИТИ-
ЧЕСКИХ СОСТОЯНИЯХ

Ю. Б. Яценко

В статье показано, что в основе развития острого повреждения легких у новорожденных лежит активация нейтрофилов. Повреждающее их действие на микрососуды легких показано на основании активации протеолиза конденсата выдыхаемого воздуха, а также активации фибринолитической его активности.

Ключевые слова: нейтрофилы, фибринолиз, протеолиз, острое повреждение легких, новорожденные.

УДК (616.98:578.833.28):57.083.2(477.74)
ИЗУЧЕНИЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ВИРУСА ЗАПАД-
НОГО НИЛА И ЕГО ЭТИОЛОГИЧЕСКОЙ РОЛИ В ИНФЕК-
ЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ В ОДЕССКОЙ ОБЛАСТИ

З. И. Могилевская, Л. Я. Могилевский, Ю. А. Бощенко, В. А. Тишечкина, О. А. Юрченко, И. Т. Русев, С. Я. Лаврюкова, О. В. Гедзул, С. Ф. Драндарь

Изучена распространенность вируса Западного Нила (ВЗН) на территории Одесской области, оценена его этиологическая роль в возникновении сезонной инфекционной патологии. Установлено, что в среднем (23,37±2,12) % населения имеют антитела к ВЗН. Вирус циркулирует в комарах и птицах. На основании клинико-эпидемиологических и лабораторных данных ретроспективно был установлен диагноз лихорадки Западного Нила 46 больным с этиологически нерасшифрованным диагнозом. Необходимо обеспечить специфическую диагностику ЛЗН и постоянный мониторинг за циркуляцией ВЗН в Одесской области.

Ключевые слова: вирус Западного Нила, лихорадка Западного Нила, мониторинг, лабораторная диагностика.

УДК 616.12-089-036.882-08:616.9
КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ
ЦЕФТАЗИДИМА (ОРЗИДА) В КАРДИОХИРУРГИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКЕ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СЕПТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ
У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ВОЗРАСТА

О. А. Лоскутов, С. П. Списаренко, А. И. Мисюра, К. В. Руденко, М. Ю. Хальвани, В. В. Лазоршинцев

Обследовано 17 больных, которым в связи с клинической неэффективностью плановой антибактериальной терапии в схему проводимого лечения был включен цефтазидим (орзид). Через трое суток после назначения цефтазидима (в сочетании с амакацином и флуконазолом) наблюдалась нормализация температуры тела и снижение уровня лейкоцитов на 32 %, уровня ЛИИ на 30 %, показателей ИЗН на 25 %. Использование цефтазидима (орзида) в комплексной терапии детей младшего возраста с клиническими признаками септического процесса позволило нам получить позитивный клинический эффект.

Ключевые слова: кардиохирургия, антибактериальная терапия, септические осложнения, цефтазидим.



UDC 618.3-008.6-07
THE STATE OF UTEROPLACENTAL AND FETOPLACENTAL BLOODFLOW IN WOMEN WITH DRUG ADDICTION PREGNANCY

M. V. Shapoval

The examination of 126 women with drug addiction pregnancy, complicated with late gestosis and chronic pyelonephritis and women with physiological pregnancy in its 3-rd trimester is carried out.

There is a tendency to decreasing of uteroplacental and fetoplacental bloodflow in women with drug addiction pregnancy and that does not always coincide with the state of central bloodflow and high specific weight and that leads to the development of the untrauterine delay of the fetus development syndrome.

Key words: pregnancy, drug addiction, uteroplacental, fetoplacental, bloodflow.

UDC 616-002.5-036.3-036.15
MODERN CONDITION OF COMBINATION PROBLEM IN HIV-INFECTION AND TUBERCULOSIS

L. A. Kovalevska, O. F. Kostishin

Modern pieces about epidemiology, clinic, morphological changings of tuberculosis and HIV-infection patients are presented in the work. The questions of AIDS, HIV-infection and tuberculosis treatment are regarded. Specified problems are interconnected, they touch the medical, social and juridical aspects.

Key words: HIV-infection, AIDS, tuberculosis.

UDC 616.002.772:616-005.4:615.849.11-053.85
THE INFLUENCE OF ELECTROMAGNETIC WAVES OF DECIMETER AND MILLIMETER DIAPAZONES ON A STATUS OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDATION SYSTEM IN THE PATIENTS WITH RHEUMATISM IN A COMBINATION WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AT THE AGE OVER 40

O. O. Yakimenko, G. A. Timchenko

This study presents the analysis of peroxidation and antioxidant system in patients with combination of ischemic heart disease and rheumatism (100 patients with combined pathology and 50 with ischemic heart disease). This measurement was predictable — numbers really differ in these two pathologies. Patients with combined pathology have more severe symptoms. That leads to more significant risk of coronary disease in this group.

Using of MMW and DMW in combination with SMT-phoresis on the hepar-area with the biological rhymes using leads to better numbers of peroxidation and antioxidant system in patients with combination of ischemic heart disease and rheumatism.

Key words: rheumatism, ischemic heart disease, DMW-therapy, MMW-(EHF)-therapy.

UDC 616.248-053.2-07
DETERMINATION OF PROGNOSIS OF BRONCHIAL ASTHMA ATTACK UNFAVORABLE COURSE IN EARLY AGE CHILDREN

O. K. Koloskova, L. O. Bezrukov, O. V. Oliynyk

The prognosis of bronchial asthma attack in early age children has been determined in this paper. It has been established that the clinic and laboratory indices with high sensitivity proved to be the prognostic criteria of maintainance of severity of attack of bronchial obstruction on the 3rd day of treatment. The risk of maintainance of severity of obstruction of bronchi on the 7th day of treatment usually reflected the presence of criteria with high specificity.

Key words: children, bronchial asthma, attack.

UDC 616.24-.003.823-053.31-092-085.835.3-07
THE PATHOGENETIC ROLE OF THE NEUTROPHILE BLOOD GRANULOCYTES IN THE DEVELOPMENT OF ACUTE LUNG INJURY IN NEWBORNS WITH CRITICAL STATES

Yu. B. Yaschenko

In the article there is shown, that under the condition of acute lung injury in newborns the blood neutrophiles activation occurs. Their damaging action at the level of lung microvessels was proved by the indices of increased proteolysis of the condensed lung expired air as well as by the indices of the fibrinolysis activity.

Key words: neutrophiles, proteolysis, fibrinolysis, acute lung injury, newborns.

UDC 615.835.3+616.13-002
MEDICAL REHABILITATION ACTION OF HYPERBARIC OXYGENATION ON THE OBLITERATING ENDARTERITIS PATHOGENESIS MECHANISMS

P. A. Martynets, I. S. Mescheryakova-Bohlad, G. O. Yelozova, O. D. Solovyova, M. F. Fedorenko, T. K. Zhuk, Ya. S. Lukashiv

There were examined 82 miners with obliterating endarteritis in the clinic of the institute. The results of the hyperbaric oxygenation therapy testify to positive influence on rheology of vessels and blood, immunological status of patient, and whereupon the microcirculation, time of blood clotting and reaction of the immune system get better.

Key words: hyperbaric oxygenation, microcirculation, blood rheology.

UDC 616.12-089-036.882-08:616.9
CLINICAL EFFICIENCY OF APPLICATION OF CEFTAZIDIM (ORZID) IN CARDIAC SURGERY PRACTICE AT MEDICAL TREATMENT OF THE SEPTIC STATES AT THE CHILDREN OF JUNIOR AGE

O. A. Loskutov, S. P. Spisarenko, O. I. Misyura, K. V. Rudenko, M. Yu. Halwani, V. V. Lazoryshynets

17 patients were examined due to clinical ineffectiveness of their antimicrobial therapy and inclusion of ceftazidim (orsid) in their treatment. In three days after initiation of ceftazidim treatment (in combination with ampicillin and fluconazol) decrease of leucocytes level by 32 % and normothermia in comparison with the previous values, leucocytic intoxication index — by 30%, index of neutrofilous shift by 25 % with normal level alaninaminotransferase, urine and creatinine. The use of ceftazidim (orsid) in complex therapy of children of junior age, with the clinical signs of septic process, allowed us to get a positive clinical effect in absence of signs of preparation toxic action on the organism.

Key words: cardiac surgery, antibacterial therapy, septic complications, ceftazidim.

UDC (616.98:578.833.28):57.083.2(477.74)

PREVELANCE OF WEST NILE VIRUS AND ITS ETIOLOGIC ROLE IN INFECTIOUS PATHOLOGY IN ODESA REGION
Z. I. Mogilevska, L. Ya. Mogilevsky, Yu. A. Boschenko, V. A. Tishechkina, O. O. Yurchenko, I. T. Rusev, S. Ya. Lavryukova, O. V. Gedzul, S. F. Drandar

Prevalence of West Nile virus (WNV) on the territory of Odesa region is studied, its etiological role in the seasonal infectious pathology is estimated. It is determined that on average (23,37±2,12) % of human population has WNV-specific antibodies. The virus amplifies in mosquitoes and birds. Retrospectively on the basis of clinicoepidemiological and laboratory data the WNV fever (WNVF) was diagnosed in 46 patients with etiological unestablished diagnosis. It is necessary to provide for specific diagnostics of WNVF and continuous monitoring of WNV circulation in Odesa region.

Key words: West Nile virus (WNV), West Nile virus fever (WNVF), monitoring, laboratory diagnostics.



УДК 616.314:615.477.88:616.311-002.828
ЧАСТОТА РАСПРОСТРАНЕНИЯ ГРИБКОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ПОЛОСТИ РТА У ПАЦИЕНТОВ СО СЪЕМНЫМИ ЗУБНЫМИ ПРОТЕЗАМИ

И. А. Паненко, Ю. Г. Романова

Обследовано 100 лиц с полными съемными и частичными пластиночными зубными протезами. Установлено, что удельный вес грибковых стоматитов в общей массе зафиксированных поражений слизистой оболочки полости рта у пациентов со съемными протезами составляет 29 %. Наиболее неблагоприятным в этом отношении является полный съемный протез (42 %), особенно на верхней челюсти. Наименьшая частота поражения грибами слизистой оболочки полости рта при использовании бюгельных протезов (20 %).

Ключевые слова: съемные зубные протезы, кандидозы, слизистая оболочка полости рта.

УДК 616.36-002.2-08:612.017
РОЛЬ ПРОЦЕССОВ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ В МЕХАНИЗМАХ ХРОНИЗАЦИИ ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА С

Е. В. Никитин, К. Л. Сервецкий, Е. Н. Усыченко, А. Л. Роганкова, Т. В. Чабан

В представленной работе обобщены данные литературы, касающиеся роли процессов межмолекулярного и межклеточного взаимодействия в хронизации вирусного гепатита С. Показана их связь с биохимическими процессами. Представлены возможные пути модуляции лиганд-рецепторного взаимодействия при использовании препаратов с иммуномодулирующим и интерферонстимулирующим действием.

Ключевые слова: хронический гепатит С, клеточный иммунитет, интерферон.

УДК 616.43:612.017
АНАЛИЗ ДВУХ СЛУЧАЕВ СОЧЕТАННОЙ ЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ С ПОЗИЦИИ СОВРЕМЕННЫХ ВЗГЛЯДОВ НА ПАТОГЕНЕЗ АУТОИММУННЫХ ПОЛИЭНДОКРИНОПАТИЙ

М. Л. Кирилюк, О. И. Погорелова

В статье приводится описание двух случаев сочетанной эндокринной патологии аутоиммунного генеза, а именно: диффузного токсического зоба и первичной хронической надпочечниковой недостаточности. Обсуждаются возможные патогенетические механизмы возникновения и некоторые аспекты дифференциальной диагностики аутоиммунного полигландулярного синдрома 2-го типа.

Ключевые слова: аутоиммунные полиэндокринопатии, диффузный токсический зоб, хроническая надпочечниковая недостаточность.

УДК 618(477.74-25)(091)
СТРАНИЦЫ ИЗ ИСТОРИИ ОДЕССКОЙ ШКОЛЫ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ

В. П. Мищенко

Изложены этапы развития одесской школы акушеров-гинекологов (1902–2005 гг.).

Школа акушеров-гинекологов занимает видное место в истории медицины. Среди её учеников — талантливые учёные с мировым именем, последователи передовых традиций отечественной науки.

Самоотверженный труд сотрудников кафедры станет содержанием следующих страниц великой истории.

Ключевые слова: история медицины, одесская школа акушеров-гинекологов, талантливые ученые.

УДК 616-002.5:616-084
СТРУКТУРА ОБЩЕЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ СРЕДИ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ ОДЕССКОЙ ОБЛАСТИ

А. Г. Гулюк, А. А. Асмолова

Проведен ретроспективный анализ 18 000 амбулаторных карт больных туберкулезом легких, зарегистрированных в Одесской области в тубдиспансере. Выявлено 126 медицинских работников с этим заболеванием в период с 1995 по 2000 гг.

Установлено, что заболевшие туберкулезом легких медицинские работники стоматологического профиля находятся на одном уровне с заболевшими среди фтизиатров, что позволяет включить стоматологов в группу риска по этой патологии.

Ключевые слова: туберкулез, заболеваемость, стоматологи.



UDC 616.36-002.2-08:612.017
THE ROLE OF THE INTERCELLULAR COLLABORATION
PROCESSES IN VIRAL HEPATITIS C CHRONIZATION

Ye. V. Nikitin, K. L. Servetsky, K. M. Usychenko, G. L. Rogankova, T. V. Chaban

In the given paper bibliographical data concerning the process of intermolecular and intercellular collaboration in viral hepatitis C chronization and their connection with biochemical process are summarized. The potential ways of the modulation of ligand-receptor interaction in use of the remedies with immunomodulative and interferonstimulating activity.

Key words: chronic hepatitis C, cell immunity, interferon.

UDC 616.314:615.477.88:1616.311-002.828
EXTENSION FREQUENCY OF MYCOTIC LESIONS IN
ORAL CAVITY MUCOUS TUNIC IN PATIENTS WITH REMOVABLE DENTAL PROSTHESES

I. A. Panenko, Yu. G. Romanova

100 persons were examined with complete removable and partial laminar dental prosthesis. It was determined that specific gravity of fungous stomatitis in the specific gravity of fixed lesions of oral cavity mucous tunic in patients with removable dental prosthesis amounts 29 %.

The most negative is a complete removable prosthesis (42 %), especially on the upper jaw. The least lesion frequency of oral cavity mucous tunic was noticed while using the clasp dental prosthesis (20 %).

Key words: removable dental prosthesis, candidosis, oral cavity mucous tunic.

UDC 618(477.74-25)(091)
PAGES FROM THE HISTORY OF THE ODESSA OBSTETRICS-GYNECOLOGISTS SCHOOL

V. P. Mischenko

The stages of development of the Odessa obstetrics-gynecologists school (1920–2005) are stated.

The Odessa obstetrics-gynecologists school occupies prominent place in the history of medicine. They are talented scientists with world famous name among its disciples, who are the followers of leading traditions of native science.

Self-denying labor of co-workers of the chair will become content of the following pages of great science.

Key words: history of medicine, the Odessa obstetrics-gynecologists school, talented scientists.

UDC 616.43:612.017
TWO COMBINED ENDOCRINOPATHY CASES: ANALYSIS
TAKING INTO CONSIDERATION RECENT FINDINGS IN AUTOIMMUNE ENDOCRINE DISORDERS PATHOGENESIS

M. L. Kirilyuk, O. I. Pogoryelova

The paper deals with basic theoretical aspects of autoimmune pathology development, including endogenous and exogenous etiologic factors and principal pathogenesis scenarios. Two cases of combined endocrine disorders of autoimmune origin, toxic goiter in conjunction with primary chronic adrenal insufficiency, are described. Possible mechanisms of autoimmune polyglandular syndrome type 2 development and differential diagnosis are considered.

Key words: autoimmune polyendocrinopathies, toxic goiter, primary adrenal insufficiency.

UDC 616-002.5:616-084
STRUCTURE OF COMMON PULMONARY TUBERCULOSIS MORDIBITY AMONG THE MEDICAL WORKERS OF THE ODESSA REGION

A. G. Gulyuk, A. O. Asmolova

There is conducted the retrospective analysis of 18,000 cards of the patients with pulmonary tuberculosis, registered in the Odessa region tuberculosis dispensary. 126 medical workers ill with this disease in a period from 1995 to 2000 are revealed.

It is established, that the medical workers of stomatology type suffering from pulmonary tuberculosis are at one level with ill phthysiatrists, that allows to include stomatologists in the risk group of this pathology.

Key words: tuberculosis, morbidity, stomatologists.



ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

Шановні колеги!

Пропонуємо вашій увазі деякі відомості про «Одеський медичний журнал» і правила підготовки матеріалів для публікації у ньому.

«Одеський медичний журнал» було засновано у 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед наукових видань. У ньому друкували свої праці науковці, чиї імена були всесвітньо відомі вже того часу або здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 30-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, журнал за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Рішенням президії ВАК України від 9 червня 1999 року і від 8 червня 2005 року «Одеський медичний журнал» включено до переліку видань, у яких можуть публікуватися основні результати дисертаційних робіт з медицини та біології. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни.

Донедавна журнал розповсюджувався лише через вільний продаж. Починаючи з № 4 (48) 1998 року, його розповсюдження проводиться й за передплатою — окремою для індивідуальних передплатників та підприємств і організацій.

Передплатити журнал можна у будь-якому передплатному пункті.

Ціна передплати на півріччя (три номери):

— для індивідуальних передплатників — 30 грн;

— для підприємств і організацій — 60 грн.

Передплатні індекси:

— для індивідуальних передплатників — 48405;

— для підприємств і організацій — 48717.

Звертаємо увагу авторів на те, що до друку в журналі приймаються статті, автор яких (або хоча б один з авторів, якщо стаття написана кількома особами) є передплатником журналу, що повинно підтверджуватися ксерокопією квитанції про передплату.

Нижче наведено вимоги редакції до рукописів, які надсилаються для публікації.

1. До розгляду приймаються лише матеріали, оформлені з застосуванням комп'ютерних технологій: проблемні статті загальним обсягом до 8 сторінок: огляди — до 10 сторінок; оригінальні та інші види статей — до 6 сторінок, короткі повідомлення — до 2 сторінок.

Зауважуємо: загальний обсяг містить усі елементи публікації, тобто заголовні дані, власне статтю або повідомлення, перелік літератури, реферати, ключові слова, таблиці, графічний матеріал тощо, крім відомостей про авторів. Але вільна площа окремих аркушів, на яких вміщено невеликі таблиці, рисунки та ін., із загального підрахунку вилучається.

Не приймаються до розгляду статті, що вже були надруковані в інших виданнях, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу. За порушення цієї умови відповідальність цілковито покладається на автора.

Автори мають повідомити, для якої рубрики призначена стаття. Наводимо перелік основних рубрик журналу: «Актуальна тема», «Проблема», «Теорія та експеримент», «Клінічна практика», «Профілактика. Реабілітація. Валеологія», «Професійна патологія», «Новітні методи і технології», «Спостереження практичного лікаря», «Екологія», «Огляд», «Наші видатні попередники», «Наукові школи Одеського медуніверситету», «Лекції», «Рецензії», «Ювілеї».

Стаття надсилається до редакції в двох примірниках, підписаних усіма авторами. Вона супроводжується направленням до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, а для вітчизняних авторів також експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публікацію кожної з цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

2. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього по 2 см,



правого — 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 32 рядків по 64 знаки в рядку.

3. Мова статей — українська для вітчизняних авторів, російська для авторів з інших країн СНД.

4. Матеріал статті має бути викладено за такою схемою:

а) індекс УДК;
б) ініціали та прізвище автора (авторів);
в) назва статті;
г) повна назва установи, де виконано роботу;
д) постановка проблеми у загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими або практичними завданнями;

е) аналіз останніх досліджень і публікацій, в яких започатковано розв'язання даної проблеми і на які спирається автор;

ж) виділення невирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття;

з) формулювання мети статті (постановка завдання);

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з даного дослідження і перспективи подальших розвідок у цьому напрямку;

л) література;

м) два резюме — російською мовою й англійською обсягом до 800 друкованих літер кожне за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти).

5. Хімічні та математичні формули вдрукують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі — двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі літери обводять червоним олівцем, підрядкові та надрядкові цифри й літери позначають дугою простим олівцем.

6. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

7. Рисунки (не більше двох) і підписи до них виконують окремо; підписи до всіх рисунків статті подають також на окремому аркуші. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

8. Таблиці (не більше трьох) слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

9. Список літератури оформлюється відповідно до ГОСТ 7.1-84, а скорочення слів і

словосполучень — відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

9.1. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 5 років і лише в окремих випадках — більш ранні публікації.

9.2. В оригінальних роботах цитують не більше 10 джерел, а в оглядах — до 30.

9.3. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

9.4. Список друкується на окремому аркуші.

9.5. У рукопису посилання на літературу подають у квадратних дужках згідно з нумерацією за списком літератури.

9.6. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї у тексті статті.

9.7. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком.

9.8. На кожен роботу в списку літератури має бути посилання в тексті рукопису.

10. До статті на окремому аркуші додаються відомості про авторів, які містять: вчене звання, науковий ступінь, прізвище, ім'я та по батькові (повністю), місце роботи й посаду, яку обіймає автор, адресу для листування, номери телефонів і факсів.

11. До статті обов'язково додається ксерокопія квитанції про індивідуальну передплату нашого журналу хоча б одним з авторів статті.

12. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через три дні після одержання. В авторській коректурі допустиме виправлення лише помилок набору.

13. До друкованих матеріалів, виконаних з використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки на дискеті.

Текст може бути таких форматів:

— Word 6,0 for Windows, Word 7,0, Word 95, Word 97;

— RTF (Reach Text Format);

— ASCII без автоматичного переносу слів і вирівнювання рядків.

Не слід імпортувати у текст ніякі об'єкти: таблиці, графіки, рисунки тощо. Таблиці можна створювати лише засобами того самого редактора, який застосовано для набору основного тексту.

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів TIFF, WMF або CDR 5 — CDR 10. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) 200–300 dpi, Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів — 5,5, 11,5 і 17,5 см.

14. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей. Не прийняті до публікації матеріали повертаються на вимогу авторів.

Редакційна колегія



2005



Січень

Пн	3	10	17	24	31
Вт	4	11	18	25	
Ср	5	12	19	26	
Чт	6	13	20	27	
Пт	7	14	21	28	
Сб	1	8	15	22	29
Нд	2	9	16	23	30

Лютий

	7	14	21	28	
	1	8	15	22	
	2	9	16	23	
	3	10	17	24	
	4	11	18	25	
	5	12	19	26	
	6	13	20	27	

Березень

	7	14	21	28	
	1	8	15	22	29
	2	9	16	23	30
	3	10	17	24	31
	4	11	18	25	
	5	12	19	26	
	6	13	20	27	

Квітень

Пн	4	11	18	25	
Вт	5	12	19	26	
Ср	6	13	20	27	
Чт	7	14	21	28	
Пт	1	8	15	22	29
Сб	2	9	16	23	30
Нд	3	10	17	24	

Травень

	2	9	16	23	30
	3	10	17	24	31
	4	11	18	25	
	5	12	19	26	
	6	13	20	27	
	7	14	21	28	
	1	8	15	22	29

Червень

	6	13	20	27	
	7	14	21	28	
	1	8	15	22	29
	2	9	16	23	30
	3	10	17	24	
	4	11	18	25	
	5	12	19	26	

Липень

Пн	4	11	18	25	
Вт	5	12	19	26	
Ср	6	13	20	27	
Чт	7	14	21	28	
Пт	1	8	15	22	29
Сб	2	9	16	23	30
Нд	3	10	17	24	31

Серпень

	1	8	15	22	29
	2	9	16	23	30
	3	10	17	24	31
	4	11	18	25	
	5	12	19	26	
	6	13	20	27	
	7	14	21	28	

Вересень

	5	12	19	26	
	6	13	20	27	
	7	14	21	28	
	1	8	15	22	29
	2	9	16	23	30
	3	10	17	24	
	4	11	18	25	

Жовтень

Пн	3	10	17	24	31
Вт	4	11	18	25	
Ср	5	12	19	26	
Чт	6	13	20	27	
Пт	7	14	21	28	
Сб	1	8	15	22	29
Нд	2	9	16	23	30

Листопад

	7	14	21	28	
	1	8	15	22	29
	2	9	16	23	30
	3	10	17	24	
	4	11	18	25	
	5	12	19	26	
	6	13	20	27	

Грудень

	5	12	19	26	
	6	13	20	27	
	7	14	21	28	
	1	8	15	22	29
	2	9	16	23	30
	3	10	17	24	31
	4	11	18	25	

**ПЕРЕДПЛАЧУЙТЕ І ЧИТАЙТЕ
ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ**