

Міністерство освіти і науки України

Вісник

Харківського національного університету
ім. В.Н. Каразіна

831/2008



ISSN 0453-8048

УДК: 616.1

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ

ВІСНИК

Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна

№ 831

МЕДИЦИНА
Випуск 16

ХАРКІВ
2008

Вісник містить статті, присвячені актуальним питанням сучасної експериментальної та клінічної медицини.

Всі статті рецензовані.

ГОЛОВНІ РЕДАКТОРИ

М.І. Яблунський, д-р мед. наук, проф.
О.В. Мартиненко, д-р фіз.-мат. наук, проф.

РЕДАКЦІЙНА РАДА

В.М. Казаков, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України	О.Ю. Майоров, д-р мед. наук, проф.
Б.Я. Кантор, д-р техн. наук, проф.	О.С. Медведєв, д-р мед. наук, проф. (Росія)
М.М. Коренєв, д-р мед. наук, проф.	М.І. Хвисюк, д-р мед. наук, проф.
Н.В. Лисенко, канд. мед. наук, доцент	Є.Д. Хворостов, д-р мед. наук, проф.

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Дж. Альперт, д-р мед. наук, проф. (США)	О.О. Корж, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України
А. Ауберт, д-р мед. наук, проф. (Бельгія)	І.Г. Купновицька, д-р мед. наук, проф.
О.Я. Бабак, д-р мед. наук, проф.	П.Ф. Літвицький, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. АМН Росії (Росія)
В.В. Бобін, д-р мед. наук, проф.	Дж. Люлечі, д-р філос., проф. (Туреччина)
В.О. Бобров, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. НАН і АМН України	О.О. Мойбенко, д-р мед. наук, проф., акад. НАН України
В. Вертелецький, д-р мед. наук, проф. (США)	В.З. Нетяженко, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. АМН України
<u>Д.К. Гайдусек, д-р мед. наук, проф. (Франція)</u>	О.М. Папіташвілі, д-р мед. наук, проф. (Грузія)
В.І. Грищенко, д-р мед. наук, проф., акад. НАН України	В.Г. Пасинок, канд. пед. наук, доц.
Г.В. Дзяк, д-р мед. наук, проф., акад. АМН України	М.М. Попов, д-р мед. наук, проф.
І.І. Залюбовський, д-р фіз.-мат. наук, проф., чл.-корр. НАН України	Ю.С. Сапа, д-р мед. наук, проф.
І.А. Зупанець, д-р мед. наук, проф.	В.М. Сокрут, д-р мед. наук, проф.
В.М. Коваленко, д-р мед. наук, проф., чл.-корр. АМН України	Г. Хуттен, д-р фіз.-мат. наук, проф. (Австрія)
П.Г. Кондратенко, д-р мед. наук, проф.	Юнер Тан, д-р мед. наук, проф. (Туреччина)

Адреса редакційної колегії: 61077, м. Харків, пл. Свободи, 6,
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна,
Медичний факультет,
тел./факс (057) 702-04-55; тел. 707-54-50,
E-mail: ffm@univer.kharkov.ua

Відповідальний секретар – Н.В. Лисенко, канд. мед. наук, доцент.

Друкується за рішенням Вченої ради Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Протокол № 14 від 26.12.2008 р.

Свідоцтво про державну реєстрацію: КВ № 11825-696 ПР від 04.10.2006 р.

З М І С Т

Історія медицини	
<i>Залюбовський В.І.</i> КАФЕДРА ХІРУРГІЧНИХ ХВОРОБ КАРАЗІНСЬКОГО УНІВЕРСИТЕТУ: МИНУЛЕ І СЬОГОДЕННЯ	5
Фундаментальні дослідження	
<i>Калініченко С.В.</i> ВПЛИВ ДИФТЕРІЙНОГО ЕКЗОТОКСИНУ НА КІНЕТИКУ РОСТУ ЕТАЛОННИХ ШТАМІВ МІКРООРГАНІЗМІВ	8
<i>Нікітченко Ю.В., Дзюба В.М., Овсяннікова Т.М., Бітютьська О.Е., Бондар В.В., Шеремет Г.О., Попович А.С.</i> КОРЕКЦІЯ БІОПОЛІМЕРОМ ІЗ ТКАНИН РАПАНИ СТАНУ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ ПРИ НЕЗБАЛАНСОВАНОМУ ХАРЧУВАННІ	13
<i>Осолодченко Т.П., Городницька Н.І., Штикер Л.Г.</i> АНТАГОНІСТИЧНА АКТИВНІСТЬ <i>PSEUDOMONAS AERUGINOSA</i> ПІД ВПЛИВОМ АКТИВАТОРІВ АЛОСТЕРИЧНИХ ФЕРМЕНТІВ	17
<i>Рижкова Т.А.</i> АДГЕЗИВНА АКТИВНІСТЬ ЗБУДНИКІВ ДИФТЕРІЇ ЗА МІКРОАЕРОФІЛЬНИХ УМОВ КУЛЬТИВУВАННЯ	21
<i>Скляр Н.І.</i> МІНЛИВІСТЬ ЗАЛИШКОВОЇ САНИТАРНО-ПОКАЗОВОЇ МІКРОФЛОРИ ПРИРОДНИХ ТА СТІЧНИХ ВОД ПІСЛЯ СУМІСНОЇ ОБРОБКИ ОЗОНОМ ТА ЕЛЕКТРОННИМ ПУЧКОМ	27
<i>Хворостов Є.Д., Черкова Н.В.</i> ДИНАМІКА ЗМІН УЛЬТРАСТРУКТУРИ КЛІТИН ПЕЧІНКИ ПІСЛЯ ВПЛИВУ ЕЛЕКТРОКОАГУЛЯЦІЇ ТА УЛЬТРАЗВУКУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ	33
Клінічні дослідження	
<i>Бичков С.О., Усенко Л.В., Скалозуб Т.Є.</i> ЛАПАРОСКОПІЧНА ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЯ У ХВОРИХ, ЯКІ РАНІШЕ ПЕРЕНЕСЛИ ОПЕРАТИВНІ ВТРУЧАННЯ НА ОРГАНАХ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ	36
<i>Волошина Н.М., Яблучанська Т.П.</i> ВПЛИВ КОНСТИТУЦІОНАЛЬНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ БУДОВИ ТІЛА ЛЮДИНИ НА ЛІНІЙНІ ПОКАЗНИКИ СЕРЦЯ ПРИ ДИЛАТАЦІЙНІЙ КАРДІОМІОПАТІЇ ЗА ДАНИМИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ	41
<i>Єгорова А.Ю., Яблучанський М.І.</i> ГІПЕРТЕНЗИВНИЙ ТИП ОРТОСТАТИЧНОЇ РЕАКЦІЇ ДІАСТОЛИЧНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ	45
<i>Захарченко Ю.Б., Шевченко В.С.</i> ПОСДНАННЯ ХОЛАНГІТУ ТА РЕЗИДУАЛЬНОГО ХОЛЕДОХОЛІТІАЗУ	49

<i>Кравчун П.Г., Бабаджан В.Д., Ібрагим Муса Маник, Горбач Т.В.</i> ВПЛИВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ НА ФУНКЦІЮ ЕНДОТЕЛІЇ І АПОПТОЗ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ, МОЖЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ АТ1-БЛОКАТОРОМ КАНДЕСАРТАНОМ	53
<i>Лебець І.С., Летяго Г.В.</i> ХАРАКТЕРИСТИКА СУДИННИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ПІДЛІТКІВ	61
<i>Морозов С.О., Захарченко Ю.Б.</i> ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ	64
<i>Попов М.М., Огнівенко О.В., Романова О.А.</i> ВПЛИВ ХЛОРОФІЛПТУ НА ІМУНОПАТОГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ РОЗВИТКУ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ГНОЙНОМУ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОМУ СИНУСИТІ У ОСІБ З ІНСУЛІНЗАЛЕЖНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ	68
<i>Серкова В.К., Кузьміна Н.В.</i> СТРУКТУРНІ ЗМІНИ МІОКАРДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКУ І ПУЛЬСОВИЙ АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК ЗА ДАНИМИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ	72
<i>Тимкович М.А., Малий В.П.</i> КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ НВВ-ІНФЕКЦІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ІМУНОЛОГІЧНОГО РЕАГУВАННЯ ОРГАНІЗМУ	76
<i>Тимкович М.А., Малий В.П., Лядова Т.І.</i> ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЛОГІЧНОГО РЕАГУВАННЯ ОРГАНІЗМУ ПРИ НВВ-ІНФЕКЦІЇ	80
<i>Хворостов Є.Д., Томін М.С.</i> ВИКОРИСТАННЯ УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАЛЬПЕЛЯ В ШЛУНКОВІЙ ХІРУРГІЇ	85
<i>Цівенко О.І., Скалозуб Т.Є., Усенко Л.В.</i> УЛЬТРАЗВУКОВИЙ МОНІТОРИНГ СТАНУ АНАСТОМОЗІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ	91
Лекції	
<i>Мартим'янова Л.О., Макієнко Н.В., Усань Н.Ю.</i> БЛОКАТОРИ БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ У ТЕРАПЕВТИЧНІЙ КЛІНІЦІ	95
Огляди	
<i>Солдатенко І.В., Яблучанський М.І</i> СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ І ФАКТОРИ РИЗИКУ ОСТЕОАРТРОЗУ ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ: СПІЛЬНОГО НАБАГАТО БІЛЬШЕ НІЖ РІЗНИЦІ	104

УДК: 617:092

КАФЕДРА ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЕЗНЕЙ КАРАЗИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА: ПРОШЛОЕ И НАСТОЯЩЕЕ

В.И. Залюбовский

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

РЕЗЮМЕ

В статье представлены исторические аспекты развития кафедры хирургии одного из старейших ныне действующих ВУЗов – Харьковского университета – с момента основания до наших дней. Отмечены некоторые малоизвестные эпизоды деятельности выдающихся отечественных хирургов: П.М. Шумлянського, Т.Л. Ванцетти, В.Ф. Грубе, А.Г. Подреза и других, положивших начало становлению Харьковской хирургической школы. Освещены основные направления педагогической, научной и лечебной деятельности нынешнего коллектива кафедры хирургических болезней Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кафедра, университет, студенты, обучение, наука

17 января 1805 года открылся Императорский Харьковский университет. В его составе был организован врачебный (медицинский) факультет, по Уставу Российских университетов 1804 года объединявший 6 кафедр, одна из которых – кафедра хирургии – положила начало развитию одной из старейших в Украине и бывшем СССР Харьковской хирургической школы.

Устав университета с 1805 года изменялся трижды: в 1835, 1863 и 1884 годах. Вносились изменения и дополнения в программу преподавания, увеличивалось число кафедр, изменялись методы и формы подбора и подготовки преподавателей, менялась методика учебного процесса и формы контроля знаний студентов [1, 4, 5, 6, 7].

Набор студентов на факультет был объявлен в год его открытия и занятия проводил профессор хирургии Павел Михайлович Шумлянський, первый декан медицинского факультета [5, 6, 7].

В 1814 году была открыта хирургическая клиника – первая на медицинском факультете Харьковского университета. Здесь же велись практические и семинарские занятия. Руководил клиникой с 1814 по 1819 годы профессор П.М. Шумлянський. При нем ежегодно в стационаре находилось 26 больных. Преподавали в клинике хирургию теоретическую, клиническую, оперативную и дeсмургию.

С 1820 по 1833 годы хирургической клиникой руководил профессор Николай Иванович Елинский. При нем количество коек в клинике расширилось до 7, а в стационаре ежегодно находилось 56 больных. Профессор Н.И. Елинский читал хирургию клиническую, теоретическую и оперативную [5, 6, 7].

С 1834 по 1837 годы клиникой заведовал профессор Петр Александрович Бутковский. Он преподавал клиническую хирургию, а также вел курс душевных болезней, фарма-

кологию, рецептуру, диетику [1, 4, 7, 8].

В 1838 году клинику возглавил и руководил ею до 1853 года профессор Тит Лаврентьевич Ванцетти. При нем клиника расширилась до 21 койки. Профессор Т.Л. Ванцетти читал хирургию клиническую и оперативную и офтальмологию. В 1870 году офтальмология выделилась в отдельную кафедру, а в 1874 году была образована кафедра оперативной хирургии. При Т.Л. Ванцетти впервые начали систематически составлять истории болезни. Летом 1838 года проф. Т.Л. Ванцетти с 4 студентами на протяжении 2,5-х месяцев объехал военные поселения Харьковской и Екатеринославской губерний, где выполнил 83 операции [2, 4, 5, 6, 7].

С 1853 по 1858 гг. хирургической клиникой заведовал профессор Петр Андреевич Наронович. Он читал курс клинической и оперативной хирургии [5, 7].

С 1859 по 1897 гг. клиникой заведовал профессор Вильгельм Федорович Грубе. При нем, в 1867 г. клиника расширилась до 25 коек. В.Ф.Грубе читал клинические лекции 3 раза в неделю по 3 часа. На лекциях он осматривал курируемых студентами больных, а после лекций выполнял операции. Каждый студент должен был курировать не менее 2-х больных в семестр. Слушатели принимали участие в приеме амбулаторных больных, выполняли небольшие амбулаторные операции. В клинике студенты изучали новые методы обследования: ларинго- и цистоскопию, лабораторные исследования [1, 2, 4, 7].

Уставом 1863 г. была организована кафедра госпитальной хирургии, которую возглавил ученик В.Ф. Грубе профессор Иван Кондратьевич Зарубин, руководивший вновь образованной кафедрой до 1894 г., которого на этом посту сменил Максим Семенович Субботин. В дальнейшем, после перевода

М.С. Субботина в январе 1890 г. в Петербургскую военно-медицинскую академию до 1894 г. госпитальной клиникой вновь руководил И.К. Зарубин [5, 6, 7].

После выхода в отставку И.К. Зарубина с 1894 по 1900 гг. кафедрой госпитальной хирургии заведовал профессор Аполлинарий Григорьевич Подрез. Он читал курс мочеполювых болезней, при нем регулярно, 2 раза в неделю велся амбулаторный прием с участием студентов, вечерние профессорские обходы больных. А.Г. Подрез – автор 46 научных трудов по технике краниотомии, хирургии язвенной болезни, мочеполювой системы, лечения перитонитов, туберкулеза суставов и др. В 1897 году он впервые успешно выполнил хирургическое вмешательство по поводу огнестрельного ранения сердца. В 1898 году впервые в Украине произвел пересадку мочеточника в прямую кишку. Ему принадлежит первенство в вопросе экстренного оперативного лечения ущемленной грыжи [1, 2]

После трагической смерти А.Г. Подреза с 1900 по 1909 годы кафедрой заведовал профессор Николай Андреевич Соколов. Основные работы его были посвящены хирургии эхинококка, вопросам восстановительной хирургии.

После В.Ф. Грубе с 1898 по 1913 гг. клиникой заведовал профессор Леонид Владимирович Орлов, который оставил без изменений методику преподавания [1, 6].

С 1913 по 1924 гг. клиникой заведовал профессор Николай Петрович Тринклер, также не изменивший методику преподавания.

С 1909 по 1920 годы кафедрой возглавил профессор Юлиан Романович Пенский. Он автор работы «О ранней операции острого аппендицита», совместно с Н.М. Кузнецовым предложил шов при резекции печени. Ю.Р. Пенским разработана операция создания искусственного мочевого пузыря из петли кишки [4, 7].

В 1920 году во исполнение инструкции Наркомоса Украины университеты в стране были расформированы. Медицинский факультет был объединен с существовавшим при Харьковском медицинском обществе женским медицинским институтом и в 1921 году реорганизован в Харьковский медицинский институт [3, 9].

В 1992 году, после обретения Украиной независимости, Министерство образования приняло решение о возобновлении подготовки врачей в Харьковском университете. В марте 1993 года медицинский факультет возобновил свою работу под названием «факультет фундаментальной медицины» [9].

В настоящее время на факультете существует 6 кафедр. Одна из наиболее представительных – кафедра хирургических болезней, организованная 23 февраля 1994 года. С момента основания и до настоящего времени кафедрой возглавляет доктор медицинских наук, профессор, Заслуженный врач Украины Евгений Дмитриевич Хворостов – член Европейской, Российской и Украинской ассоциаций эндоскопических хирургов.

Коллектив кафедры представлен 2 профессорами, докторами медицинских наук, 5 доцентами, кандидатами медицинских наук, 2 ассистентами, кандидатами медицинских наук, обучается 1 аспирант. Совместителями на кафедре трудятся 4 высококлассных специалиста, 2 из которых – кандидаты медицинских наук.

Сотрудники кафедры хирургических болезней – активные научные работники. Они являются авторами более 300 печатных работ, в том числе 3 монографий, 15 методических рекомендаций для врачей и студентов, 16 патентов на изобретения.

На кафедре проведены и проводятся научно-исследовательские работы «Разработка малоинвазивных хирургических операций с использованием низких температур для лечения больных желчнокаменной, язвенной болезнью желудка и 12-ти перстной кишки», «Новые технологии в комплексном лечении сахарного диабета», «Изучение действия физических методов и морфофункционального состояния сосудов, тканей желудка, тонкого и толстого кишечника при их диссекции и коагуляции в хирургии желудочно-кишечно-го тракта» результаты и выводы которых находятся на мировом уровне.

Для студентов на кафедре преподают дисциплины «Общая хирургия», «Хирургические болезни», «Онкология», «Детская хирургия», «Урология», «Травматология и ортопедия», «Офтальмология», «Реаниматология», «ЛОР болезни», «Стоматология», «Нейрохирургия».

Кафедра хирургических болезней полностью обеспечена аудиторным фондом – лекционными аудиториями и учебными комнатами для практических занятий студентов, лабораторным оборудованием. В учебном процессе используются клинические и диагностические отделения, клиническая и биохимическая лаборатории клинической базы, которой является одна из наиболее известных в городе Дорожная клиническая больница станции Харьков Южной железной дороги.

Весь лекционный материал для студентов преподается с использованием мультиме-

дійної и другої допомогальної техніки. На кафедрі введено комп'ютерне тестування на итогових заняттях, зачетах, письмової частини екзамена для більш глибокого освоєння матеріала и підготовки к всеукраїнському екзамену КРОК-1 и КРОК-2.

На кафедрі функціонує студентське наукове товариство (СНО), члени якого приймають активне участь в науковій роботі кафедри, регулярно приймають участь в проведенні міських, республіканських и міжнародних науково-практичних конференцій. Студентами опубліковано 20 наукових робіт, виконаних самостійно и в співпраці з викладачами.

Сотрудники кафедри розробляють и вносять в клінічну практику нові методи діагностики и лікування с использо-

ванієм сучасних малоінвазивних технологій, таких як лапароскопічні холецистектомія, апендектомія, ваготомія, спленектомія, лапароскопічна ксенотрансплантація культури криоконсервованих островкових кліток підшлункової залози при цукровому діабеті, ендоскопічна папілосфинктеротомія с літотракцією, використання низьких температур при хірургічному лікуванні язвеної хвороби 12-ти перстої кишки, використання ультразвукового скальпеля в абдомінальній хірургії.

В наші часи співробітники кафедри хірургічних хвороб Каразінського університету продовжують гідно підтримувати заслужену славу Харківської хірургічної школи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Братусь В.Д. // Вречебное дело. - 1955. - № 6. - С. 485- 488.
2. Вчені Харківського державного медичного університету. 1805-2005 / Харківський державний медичний університет. За ред. А.Я. Циганенка. -Х., 2002. - 470 с.: іл.
3. Ган А.К. Женский медицинский институт Харьковского медицинского общества // ХМО 1861-1911 гг.: Очерки его пятидесятилетней деятельности. - Х., 1913. - С. 391-400.
4. Історія Харківського державного медичного університету: 200 років: 1805-2005 / Харківський державний медичний університет. За ред. А.Я. Циганенка. -Х.: Б.в., 2005. - 742 с.
5. Медичний факультет Харківського університету за перші сто років існування (1805-1955)/под ред. І.П. Скворцова, Д.И. Багаляя. -Х.:Изд. ун-та, 1905-1906. - 471,314, XV, 27 л. портр.
6. Очерки истории Харьковского медицинского института. -Х.: н. ф-ка им.М.В. Фрунзе, 1969, - 293 с.
7. 125 лет Харьковского медицинского института. -Х.:Изд. клин. б-цы ХМИ, 1935. - 75 с.
8. Харківський медичний інститут, 1810-1935: (Ювіл. альбом).- К., Укрмеддержвидав, 1935. - 41 л.
9. Яблучанський М.І. Доторкнемося до історії відродження факультету / М.І. Яблучанський, Харк. держ. ун-т. ф-т фундамент. медицини. - Х., 1997. - 13 с.

КАФЕДРА ХІРУРГІЧНИХ ХВОРОБ КАРАЗІНСЬКОГО УНІВЕРСИТЕТУ: МИНУЛЕ І СЬОГОДЕННЯ

В.І. Залюбовський

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

РЕЗЮМЕ

У статті представлені історичні аспекти розвитку кафедри хірургії одного із старіших нині чинних вузів – Харківського університету – з моменту створення до наших днів. Відмічені деякі маловідомі епізоди діяльності видатних вітчизняних хірургів: П.М. Шумлянського, Т.Л. Ванцетті, В.Ф. Грубе, А.Г. Подреза та інших, що поклали початок становленню Харківської хірургічної школи. Освітлені основні напрями педагогічної, наукової та лікувальної діяльності нинішнього колективу кафедри хірургічних хвороб Харківського Національного Університету імені В.Н. Каразіна.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: кафедра, університет, студенти, навчання, наука

CHAIR OF SURGICAL ILLNESSES KARAZIN UNIVERSITY: THE PAST AND ON-ST

V.I. Zalubovsky

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

SUMMARY

The historical aspects of development of department of surgery of one of the eldest now operating Institutes – Kharkov University – from the moment of foundation to our days are presented in the article. Some not popular episodes of activity of prominent domestic surgeons are marked: P.M. Shumlyansky, T.L. Vancetti, V.F. Grube, A.G. Podrez et al, putting began becoming of Kharkov surgical school. Basic directions of pedagogical, scientific and medical activity of present collective of department of surgical diseases of the Kharkov National University by V.N. Karazin are lighted up.

KEY WORDS: the chair, university, students, training, a science
 УДК: 579.871.1:577.354.4

ВПЛИВ ДИФТЕРІЙНОГО ЕКЗОТОКСИНУ НА КІНЕТИКУ РОСТУ ЕТАЛОННИХ ШТАМІВ МІКРООРГАНІЗМІВ

С.В. Калініченко

Державна установа «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова АМН України»,
 Харків, Україна

РЕЗЮМЕ

Проведено вивчення впливу дифтерійного екзотоксину на кінетику росту еталонних штамів мікроорганізмів. Встановлено, що грамнегативні бактерії та еталонний штам ентерокока реагували на присутність екзотоксину у середовищі однаково – додавання токсину в дозі 0,1 мл на 1,0 мл поживного бульйону достовірно стимулювало кінетику росту даних мікробів, а збільшення концентрації екзотоксину призводило до пригнічення кінетики росту зазначених штамів. Гриби роду *Candida*, при культивуванні в поживних середовищах, що містили екзотоксин, зменшували накопичення біомаси у порівнянні з контролем ($p \leq 0,001$). Еталонний штам золотавого стафілококу призупиняв свій ріст у поживних середовищах з меншим вмістом ДТ, а у середовищах із більшою кількістю екзотоксину відбувався частковий лізис клітин *S.aureus* ATCC 25923.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: кінетика росту, дифтерійний токсин, мікроорганізми

У колонізації коринебактеріями слизових оболонок макроорганізму важливу роль відіграє їх основний фактор патогенності – дифтерійний екзотоксин, який продукується у вигляді протоксину. Протоксин, у свою чергу, активується під впливом протеолітичних ферментів і тіолових з'єднань, що призводить до утворення біфункціональної А-В структури токсину. Обмежений протеоліз відбувається як під впливом протеаз самого мікроба, так і супутньої мікрофлори, або під впливом протеолітичних ферментів макроорганізму [1]. В наукових публікаціях наведені лише окремі дані про можливу участь в цьому процесі бактеріальних протеаз [2]. Такий підхід висвітлює проблему утворення біфункціональної А-В структури дифтерійного токсину та залишає поза увагою вплив самого токсину на супутню мікрофлору.

Відомо, що збудники дифтерії персистують в переважній більшості сумісно з іншими умовно-патогенними бактеріями та дріжджеподібними грибами. У літературі є повідомлення про вивчення мікробних взаємовідносин між асоціантами різноманітних біоценозів [3-6]. Так, *in vitro*, визначено антагоністичну активність у окремих мікроорганізмів – стафілококів, ентеробактерій, псевдомонад по відношенню до інших представників умовно-патогенної мікрофлори [3, 4]. Встановлено, що постійне співіснування мікроорганізмів припускає різні форми взаємодії асоціантів на метаболічному і генетичному рівнях [4-6]. Не зважаючи на це, ще багато питань залишаються не вирішеними.

Наявність у бактерій біологічних ознак, що змінюються в залежності від умов зовнішнього середовища (кінетика росту, окремі біохімічні властивості, чутливість до антибі-

отиків, тощо), обумовлює необхідність вивчення ролі токсичних бактеріальних метаболітів у формуванні гетерогенності мікробних популяцій та процесах мінливості мікроорганізмів.

Робота виконана в рамках НДР ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова АМН України» «Вплив електромагнітних полів в широкому діапазоні частот на біологічні властивості збудників дифтерії та кашлюку», № держреєстрації 0103U001403 і «Застосування електромагнітних полів для посилення утворення окремих метаболітів та підвищення стабільності біологічних властивостей їх продуцентів», № держреєстрації 0107U001639.

Метою дослідження стало вивчення впливу дифтерійного токсину (ДТ) на кінетику росту окремих еталонних штамів бактерій.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Вплив дифтерійного екзотоксину на грамнегативні, грампозитивні бактерії і гриби роду *Candida* вивчали на еталонних культурах мікроорганізмів (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Enterococcus faecalis* ATCC 6783, *Escherichia coli* ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853 і *Candida albicans* ATCC 885-653), отриманих з філії Музею мікроорганізмів ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова АМН України».

До найбільш значущих біологічних властивостей тест-культур, які досліджувались, було віднесено їх кінетику росту, яку вивчали за стандартною методикою [7]. Концентрацію мікроорганізмів визначали шляхом підрахунку колонієутворюючих одиниць

(КУО) у кількості посівного матеріалу з ура-

Для визначення впливу ДТ на кінетику росту біоб'єктів до поживного бульйону додавали відповідну кількість: у контрольні зразки (К) – бульйону Лінгуда (оскільки саме цей бульйон використовують для накопичення екзотоксину), а у дослідні (Д) – промислового дифтерійного екзотоксину, отриманого із виробництва ЗАТ «Біолек» (м. Харків), у кількості 0,1 мл та 0,3 мл на 1 мл поживного середовища. Бульйон розливали по пробірках та додавали мікробну суспензію. Після чого інкубували при температурі 37°C. Концентрацію мікробних клітин визначали через 2, 4, 6, 8 та 18 годин культивування.

Суспензію мікроорганізмів готували відповідно до оптичного стандарту каламутності 1,0 одиниць по шкалі McFarland за допомогою приладу Densi-La-Meter (Lachema, Чехія) згідно з інструкцією до приладу та інформаційним листом про нововведення в системі охорони здоров'я № 163-2006 «Стандартизація приготування мікробних суспензій», м. Київ. Синхронізацію культур проводили за допомогою дії низької температури [8].

Досліди проводили у 3-5 повторюваннях. Результати обробляли статистично за допомогою персонального комп'ютера із застосуванням медико-біологічних комп'ютерних програм Biostat-4 та Statistika-6. Використо-

хуванням розведення.

вували параметричні критерії з визначенням середнього значення (M) і його стандартного відхилення (m). Оцінку достовірності різниці між порівнюваними показниками визначали за допомогою t-критерію Стьюдента. Різницю між показниками, що порівнювались, вважали статистично значимою при $p < 0,05$ [9].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Статистично достовірний стимулюючий ефект був отриманий при вивченні ростових властивостей досліджуваних грамнегативних бактерій після додавання екзотоксину в дозі 0,1 мл на 1,0 мл поживного середовища, а пригнічуючий - в дозі 0,3 мл (табл. 1, 2).

Як видно з таблиці 1, кінетика росту грамнегативних бактерій була неоднаковою. Так, штам *E.coli* ATCC 25922 подвоював кількість мікробних клітин вже через дві години культивування, через чотири – підвищував мікробну кількість в двадцять разів, а через 18 годин концентрація клітин зростала більш ніж в сто разів. Найбільш повільну кінетику росту мав дослідний штам *P. aeruginosa* ATCC 27853 – він майже потроював кількість бактерій через 4 години, через 8 годин збільшував концентрацію клітин в шість разів, а через 18 годин – в 56,6 разів.

Таблиця 1

Вплив дифтерійного екзотоксину в концентрації 0,1 мл на 1,0 мл поживного середовища на кінетику росту грамнегативних бактерій (M±m)

Назва штаму	Концентрація мікробних клітин в 1 мл					
	початкова	ч/з 2 год.	ч/з 4 год.	ч/з 6 год.	ч/з 8 год.	ч/з 18 год.
К <i>E.coli</i> ATCC 25922	0,3±0,1×10 ⁸	0,6±0,1×10 ⁸	6,1±0,2×10 ⁸	7,2±0,2×10 ⁸	8,7±0,2×10 ⁸	2,8±0,5×10 ⁹
Д <i>E.coli</i> ATCC 25922	0,3±0,1×10 ⁸	0,6±0,1×10 ⁸	8,1±0,2×10 ^{8**}	9,3±0,3×10 ^{8**}	10,2±0,3×10 ^{8**}	4,3±0,5×10 ^{9**}
К <i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	0,3±0,1×10 ⁸	0,3±0,1×10 ⁸	0,8±0,1×10 ⁸	0,95±0,1×10 ⁸	1,9±0,1×10 ⁸	1,6±0,4×10 ⁹
Д <i>P.aeruginosa</i> ATCC 27853	0,3±0,1×10 ⁸	0,3±0,1×10 ⁸	0,82±0,1×10 ⁸	1,3±0,1×10 ^{8*}	2,9±0,1×10 ^{8**}	3,1±0,5×10 ^{9**}

* - достовірна різниця між зазначеними показниками дослідів та контролю ($p < 0,05$)

** - достовірна різниця між зазначеними показниками дослідів та контролю ($p \leq 0,001$)

Вивчення впливу дифтерійного екзотоксину (доза 0,1 мл на 1,0 мл поживного середовища) на кінетику росту *E.coli* ATCC 25922 та *P. aeruginosa* ATCC 27853 показало, що додавання ДТ стимулювало ріст кишкової палички в 1,2-1,5 разів у порівнянні з контролем ($p < 0,01$), а кількість синьогнійних бактерій в дослідних пробах була в 1,4-1,9 разів більшою за контроль ($p < 0,05$).

Експериментальні дослідження щодо впливу дифтерійного екзотоксину у концентрації 0,3 мл на 1,0 мл поживного середовища показали, що застосування більшої дози екзотоксину призводило до пригнічення

кінетики росту грамнегативних бактерій (табл. 2).

Встановлено що, кінетика росту кишкової палички пригнічувалась в 1,4-2,8 разів, а синьогнійних бактерій в 1,3-3,4 рази ($p < 0,05$).

Наступна ланка дослідів була присвячена вивченню впливу різних доз дифтерійного токсину на кінетику росту грампозитивних бактерій (*S.aureus* ATCC 25923 і *E.faecalis* ATCC 6783) та грибів роду *Candida*.

Дослідження кінетики росту еталонного штаму золотавого стафілокока показали, що додавання дифтерійного токсину в дозі 0,1 мл на 1,0 мл поживного середовища вже че-

рез чотири години призупиняло розмножен-поживного середовища призводило до часткового лізису золотавого стафілокока у порівнянні з кінетикою росту культури без додавання у середовище екзотоксину (табл. 3, 4).

Зовсім інша картина була відмічена при дослідженні кінетики росту еталонного штаму ентерокока під впливом різних доз ДТ (табл. 3, 4). Даний мікроб реагував на дифтерійний токсин таким же чином, як і грамнегативні бактерії: під впливом дифтерійного

даного мікробу, а в дозі 0,3 мл на 1,0 мл екзотоксину в дозі 0,1 мл на 1,0 мл поживного середовища його кінетика росту достовірно підвищувалась в 1,6-1,9 разів ($p < 0,01$), тоді як застосування дози ДТ 0,3 мл на 1,0 мл поживного середовища достовірно пригнічувало ріст цього мікроба в 1,3-1,6 рази ($p < 0,05$) у порівнянні з кінетикою росту культури без додавання до середовища токсину.

Таблиця 2

Вплив дифтерійного екзотоксину в концентрації 0,3 мл на 1,0 мл поживного середовища на кінетику росту грамнегативних бактерій ($M \pm m$)

Назва штаму		Концентрація мікробних клітин в 1 мл					
		початкова	ч/з 2 год.	ч/з 4 год.	ч/з 6 год.	ч/з 8 год.	ч/з 18 год.
К	<i>E. coli</i> ATCC 25922	$0,3 \pm 0,1 \times 10^8$	$0,64 \pm 0,1 \times 10^8$	$6,9 \pm 0,2 \times 10^8$	$7,4 \pm 0,2 \times 10^8$	$8,8 \pm 0,2 \times 10^8$	$3,1 \pm 0,5 \times 10^9$
Д	<i>E. coli</i> ATCC 25922	$0,3 \pm 0,1 \times 10^8$	$0,4 \pm 0,1 \times 10^{8*}$	$3,2 \pm 0,2 \times 10^{8**}$	$4,7 \pm 0,2 \times 10^{8**}$	$6,4 \pm 0,2 \times 10^{8**}$	$1,1 \pm 0,5 \times 10^{9**}$
К	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	$0,3 \pm 0,1 \times 10^8$	$0,3 \pm 0,1 \times 10^8$	$0,86 \pm 0,1 \times 10^8$	$1,3 \pm 0,2 \times 10^8$	$2,0 \pm 0,1 \times 10^8$	$1,7 \pm 0,4 \times 10^9$
Д	<i>P. aeruginosa</i> ATCC 27853	$0,3 \pm 0,1 \times 10^8$	$0,3 \pm 0,1 \times 10^8$	$0,64 \pm 0,1 \times 10^{8*}$	$0,7 \pm 0,1 \times 10^{8**}$	$1,3 \pm 0,1 \times 10^{8**}$	$0,5 \pm 0,1 \times 10^{9**}$

* - достовірна різниця між зазначеними показниками досліджу та контролю ($p < 0,05$)

** - достовірна різниця між зазначеними показниками досліджу та контролю ($p \leq 0,001$)

Таблиця 3

Вплив дифтерійного екзотоксину в концентрації 0,1 мл на 1,0 мл поживного середовища на кінетику росту грамнегативних бактерій та грибів роду *Candida* ($M \pm m$)

Назва штаму		Концентрація мікробних клітин в 1 мл					
		початкова	ч/з 2 год.	ч/з 4 год.	ч/з 6 год.	ч/з 8 год.	ч/з 18 год.
К	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	$0,5 \pm 0,1 \times 10^8$	$0,8 \pm 0,1 \times 10^8$	$3,7 \pm 0,1 \times 10^8$	$4,8 \pm 0,1 \times 10^8$	$7,9 \pm 0,15 \times 10^8$	$18,0 \pm 0,2 \times 10^8$
Д	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	$0,5 \pm 0,1 \times 10^8$	$0,8 \pm 0,1 \times 10^8$	$0,8 \pm 0,1 \times 10^{8**}$	$0,8 \pm 0,1 \times 10^{8**}$	$0,8 \pm 0,1 \times 10^{8**}$	$0,8 \pm 0,1 \times 10^{8**}$
К	<i>E. faecalis</i> ATCC 6783	$0,3 \pm 0,1 \times 10^9$	$0,3 \pm 0,1 \times 10^9$	$0,3 \pm 0,1 \times 10^9$	$0,5 \pm 0,1 \times 10^9$	$1,1 \pm 0,1 \times 10^9$	$2,9 \pm 0,3 \times 10^{10}$
Д	<i>E. faecalis</i> ATCC 6783	$0,3 \pm 0,1 \times 10^9$	$0,3 \pm 0,1 \times 10^9$	$0,4 \pm 0,1 \times 10^9$	$0,8 \pm 0,1 \times 10^{9*}$	$1,9 \pm 0,1 \times 10^{9**}$	$5,6 \pm 0,5 \times 10^{10**}$
К	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	$0,3 \pm 0,05 \times 10^6$	$0,3 \pm 0,05 \times 10^6$	$0,3 \pm 0,05 \times 10^6$	$0,4 \pm 0,05 \times 10^6$	$0,5 \pm 0,05 \times 10^6$	$2,9 \pm 0,2 \times 10^7$
Д	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	$0,3 \pm 0,05 \times 10^6$	$0,3 \pm 0,05 \times 10^6$	$0,3 \pm 0,05 \times 10^6$	$0,4 \pm 0,05 \times 10^6$	$0,5 \pm 0,05 \times 10^6$	$1,3 \pm 0,1 \times 10^{7**}$

* - достовірна різниця між зазначеними показниками досліджу та контролю ($p < 0,05$)

** - достовірна різниця між зазначеними показниками досліджу та контролю ($p \leq 0,001$)

Таблиця 4

Вплив дифтерійного екзотоксину в концентрації 0,3 мл на 1,0 мл поживного середовища на кінетику росту грамнегативних бактерій та грибів роду *Candida* ($M \pm m$)

Назва штаму		Концентрація мікробних клітин в 1 мл					
		початкова	ч/з 2 год.	ч/з 4 год.	ч/з 6 год.	ч/з 8 год.	ч/з 18 год.
К	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	$0,5 \pm 0,1 \times 10^8$	$0,8 \pm 0,1 \times 10^8$	$3,7 \pm 0,1 \times 10^8$	$4,8 \pm 0,1 \times 10^8$	$7,9 \pm 0,15 \times 10^8$	$18,0 \pm 0,2 \times 10^8$
Д	<i>S. aureus</i> ATCC 25923	$0,5 \pm 0,1 \times 10^8$	$0,8 \pm 0,1 \times 10^8$	$0,8 \pm 0,1 \times 10^{8**}$	$0,8 \pm 0,1 \times 10^{8**}$	$0,8 \pm 0,1 \times 10^{8**}$	$0,6 \pm 0,1 \times 10^{8**}$
К	<i>E. faecalis</i> ATCC 6783	$0,3 \pm 0,1 \times 10^9$	$0,3 \pm 0,1 \times 10^9$	$0,3 \pm 0,1 \times 10^9$	$0,5 \pm 0,1 \times 10^9$	$1,1 \pm 0,1 \times 10^9$	$2,9 \pm 0,3 \times 10^{10}$
Д	<i>E. faecalis</i> ATCC 6783	$0,3 \pm 0,1 \times 10^9$	$0,3 \pm 0,1 \times 10^9$	$0,3 \pm 0,1 \times 10^9$	$0,4 \pm 0,1 \times 10^9$	$0,7 \pm 0,1 \times 10^{9*}$	$1,8 \pm 0,3 \times 10^{10**}$
К	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	$0,3 \pm 0,05 \times 10^6$	$0,3 \pm 0,05 \times 10^6$	$0,3 \pm 0,05 \times 10^6$	$0,4 \pm 0,05 \times 10^6$	$0,5 \pm 0,05 \times 10^6$	$2,9 \pm 0,2 \times 10^7$
Д	<i>C. albicans</i> ATCC 885-653	$0,3 \pm 0,05 \times 10^6$	$0,3 \pm 0,05 \times 10^6$	$0,3 \pm 0,05 \times 10^6$	$0,3 \pm 0,05 \times 10^6$	$0,4 \pm 0,05 \times 10^6$	$0,9 \pm 0,1 \times 10^{6**}$

* - достовірна різниця між зазначеними показниками досліджу та контролю ($p < 0,05$)

** - достовірна різниця між зазначеними показниками досліджу та контролю ($p \leq 0,001$)

Вивчення кінетики росту грибів роду *Candida* при додаванні дифтерійного екзотоксину встановило, що взяті до експерименту дози зазначеного токсину пригнічували кінетику росту досліджуваних грибів. Причому, додавання ДТ в дозі 0,1 мл на 1,0 мл поживного середовища, пригнічувало кінетику росту цього мікроорганізму в 2,2 рази, а додавання токсину у більшій дозі (0,3 мл на 1,0 мл бульйону) – аж в 32,2 рази у порівнянні з контролем ($p \leq 0,001$).

Порівнювальний аналіз отриманих даних показав, що різні мікроорганізми неоднаково реагують на присутність у поживному середовищі токсичних метаболітів патогенних коринебактерій.

За коефіцієнтом значущості та коефіцієнтом кількісного домінування, взяті у дослід мікроорганізми (*S.aureus* ATCC 25923, *E.faecalis* ATCC 6783, *E.coli* ATCC 25922, *P.aeruginosa* ATCC 27853 і *C. albicans* ATCC 885-653) посідають провідне місце в мікробіоценозах слизових оболонок. Ці бактерії формують колонізаційну резистентність слизових оболонок, є антагоністами патогенних мікробів, а також активують імунітет клітини. Продукти метаболізму цих бактерій стимулюють систему імунітету макроорганізму: продукцію власних інтерферонів, компонентів системи комплементу, лізоциму та інших біологічно активних речовин. Все перераховане формує протиінфекційний захист організму людини в цілому. При контамінації слизових оболонок патогенними бактеріями у практично здорових осіб інфекційний процес не розвивається. Проте, у останній час, погіршення екологічних та суспільних умов життя призводить до збою у роботі імунної системи, завдяки чому створюються оптимальні умови для заселення слизових оболонок патогенами з подальшим їх ростом і розмноженням [4].

Мікробні біоценози людини існують в стані постійної взаємодії, перебіг якої залежить від дії факторів зовнішнього середовища. До складу субпопуляцій мікробіоценозу входять резидентна і транзитрна мікрофлора. Важко назвати фізіологічні та патологічні процеси, що відбуваються в організмі людини, в яких не приймають участь (пряму чи другорядну) бактерії. Це стосується, насамперед, інфекційної патології і, зокрема, такого універсального явища як формування резервуарів різних збудників завдяки їх персистенції в біологічних нішах здорових людей [2-6].

Відомо, що патогенні бактерії продукують субстанції, які безпосередньо та опосе-

редковано чинять токсичний вплив на клітини макроорганізму. При багатьох інфекційних хворобах основні симптоми захворювання викликають саме бактеріальні токсини (дифтерія, кашлюк, холера, сибірка, правець та ін.) [6]. У деяких роботах науковці вказують на можливість здійснення токсинами й інших функцій. Наприклад, застосування токсинів як засобів антагонізму у мікробних ценозах (холерний токсин інгібує деякі біологічні властивості низки бактерій), участь токсинів в авторегуляторних процесах бактеріальних популяцій (ентеротоксин *C.perfringens*) та ін. [3, 5]. Тому науковий інтерес представляє вивчення впливу бактеріальних токсинів на біологічні властивості бактерій, що є представниками мікробіоценозу слизових оболонок.

ВИСНОВКИ

1. При дослідженні впливу дифтерійного токсину на штами *E.coli* ATCC 25922 та *P.aeruginosa* ATCC 27853 встановлено, що додавання токсину в дозі 0,1 мл на 1,0 мл поживного середовища достовірно стимулювало кінетику росту даних мікроорганізмів в 1,2-1,9 разів ($p < 0,05$) у порівнянні з контрольними культурами. Збільшення концентрації екзотоксину в бульйоні призводило до пригнічення кінетики росту досліджуваних штамів грамнегативних бактерій, в середньому, в 1,3-3,4 рази ($p < 0,05$).
2. Кінетика росту еталонного штаму золотавого стафілокока під впливом ДТ при зупинялась незалежно від дози токсину. Підвищення кількості екзотоксину у середовищі призводило до часткового лізису клітин *S.aureus* ATCC 25923.
3. Додавання екзотоксину в меншій дозі стимулювало кінетику росту *E.faecalis* ATCC 6783 в 1,6-1,9 разів ($p < 0,01$). При більш високій концентрації токсину, навпроти, відбувалось пригнічення накопичення клітин ентерокока в 1,3-1,6 разів ($p < 0,01$).
4. Еталонний штам *C.albicans* ATCC 885-653 при культивуванні в поживних середовищах, що містили токсин, зменшував кінетику росту, залежно від кількості токсину у середовищі в 202-32,2 рази ($p \leq 0,001$).

При загибелі будь-яких мікробів відбувається виділення їх структурних компонентів, резорбція яких дає можливість горизонтального обміну генами між різними видами бактерій та є подальшою складовою мікробіоценозів. Тому, вивчення ролі токсичних бактеріальних метаболітів у формуванні гетерогенності мікробних популяцій та процесах

мінливості мікроорганізмів є перспективним напрямком.

ЛІТЕРАТУРА

1. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология [учебник для вузов]: под ред. акад. РАМН А.А. Воробьева. - М.: МИА, 2004. - 691 с.
2. Jack R.W., Tagg J.R., Ray B. // *Micriobiol. Rev.* - 2005. - Vol. 59, № 2. - P. 171-200.
3. Скляр Н.І. // Вісник ХНУ імені В.Н. Каразіна, серія «Медицина». - 2005. - № 658, вип.10 - С. 33-38.
4. Сидорчук А.С. // Буковинський медичний вісник. - 2006. - Т. 10. - № 1. - С. 67-70.
5. Черкасов С.В., Забірова Т.М., Сгибнев А.В. др. // Журн. микробиол., епідеміол., іммунобіол. - 2007. - № 4. - С. 114-116.
6. Бабич Є.М., Калініченко С.В., Рижкова Т.А. Ступінь зміни біологічних властивостей *E.coli*, *P.aeruginosa*, *K.pneumoniae* під впливом екзотоксину *C.diphtheriae* [Електронний ресурс] // *Annals of Mechnicov Institute.* - 2007. - № 4. - С. 25-29. <http://www.imiamn.org/journ/07bemeed.pdf>
7. Перт С. Дж. Основы культивирования микроорганизмов и клеток / [пер. с англ. Т.А. Петрова, И.Н. Мозговая]; под ред. проф. И.Л. Работновой. - М.: Мир. - 1978. - 331 с.
8. Баснакьян И.А. Культивирование микроорганизмов с заданными свойствами. / И.А. Баснакьян. - М.: Медицина, 1992. - С.29-59.
9. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / -К.: Морион, 2000. - 320 с.

ВЛИЯНИЕ ДИФТЕРИЙНОГО ЭКЗОТОКСИНА НА КИНЕТИКУ РОСТА ЭТАЛОННЫХ ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ

С.В. Калиниченко

Государственное учреждение «Институт микробиологии и иммунологии имени И.И. Мечникова АМН Украины», Харьков, Украина

РЕЗЮМЕ

Изучено влияние дифтерийного экзотоксина на кинетику роста эталонных штаммов микроорганизмов. Установлено, что взятые в опыт грамотрицательные бактерии и штамм энтерококка реагировали на присутствие дифтерийного токсина в бульоне одинаково – добавление токсина в дозе 0,1 мл на 1,0 мл питательной среды достоверно стимулировало их кинетику роста, тогда как увеличение концентрации экзотоксина приводило к угнетению кинетики роста данных микробов. Грибы рода *Candida*, при культивировании в жидких питательных средах, содержащих экзотоксин, снижали накопление биомассы по сравнению с контролем ($p \leq 0,001$). Эталонный штамм золотистого стафилококка приостанавливал свой рост в средах, содержащих меньшую дозу дифтерийного токсина. Увеличение дозы указанного токсина приводило к частичному лизису клеток *S.aureus ATCC 25923*.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: кинетика роста, дифтерийный токсин, микроорганизмы

THE INFLUENCE OF DIPHTHERIA EXOTOXIN ON THE GROWTH KINETICS OF THE REFERENCE STRAINS OF MICROORGANISMS

S.V. Kalinichenko

State establishment «I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkov, Ukraine

SUMMARY

The growth kinetics of the reference strains of microorganisms under influence of the different doses of diphtheria exotoxin was studied. It was determined that the reaction of gram-negative bacteria and *E.faecalis* reference strain on diphtheria toxin presence in nutrient medium was the same – adding of diphtheria toxin in the nutrient medium in amount 0,1 ml on 1,0 ml resulted to the growth kinetics stimulation, but increasing of exotoxin concentration lead to inhibition of these strains growth kinetics. The accumulation of *Candida* fungi microbial mass under the exotoxin presence decreased as against control ($p \leq 0,001$). The growth of *S.aureus* reference strain suspended in the nutrient medium with smaller content of diphtheria toxin, while in the nutrient medium with greater amount of toxin partial lysis of *S.aureus ATCC 25923* cells occurred.

KEY WORDS: growth kinetics, diphtheria exotoxin, microorganisms

УДК: 577.15.03.04

КОРРЕКЦИЯ БИОПОЛИМЕРОМ ИЗ ТКАНЕЙ РАПАНЫ СОСТОЯНИЯ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСА ОРГАНИЗМА КРЫС ПРИ НЕСБАЛАНСИРОВАННОМ ПИТАНИИ

*Ю.В. Никитченко¹, В.Н. Дзюба¹, Т.Н. Овсянникова¹, О.Е. Битютская², В.В. Бондарь¹,
А.А. Шеремет¹, А.С. Попович¹*

¹Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, г. Харьков, Украина

²Южный научно-исследовательский институт морского рыбного хозяйства и океанографии,
г. Керчь, Украина

РЕЗЮМЕ

Исследованы особенности изменения прооксидантно-антиоксидантного баланса в гепатоцитах и сыворотке крови крыс, вызванного несбалансированным питанием, и возможности его коррекции путем дополнения рациона пищевой добавкой (биополимер из тканей рапаны (БР)). Обнаружено, что использованная пищевая добавка в условиях *in vitro* проявляет значительную антирадикальную активность. Показано, что применение БР на фоне несбалансированного рациона приводит к нормализации содержания гидроперекисей липидов в крови и достоверному снижению уровня этих продуктов ПОЛ в гепатоцитах крыс, к замедлению снижения глутатионпероксидазной активности в гепатоцитах и нормализации супероксиддисмутазной активности в крови подопытных животных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: прооксидантно-антиоксидантный баланс, несбалансированное питание, биополимер из тканей рапаны, крысы

Питание является одним из важнейших факторов, определяющих устойчивость организма к неблагоприятным условиям среды проживания. Проведенные ранее нами исследования свидетельствуют, что несбалансированная по содержанию животных белков и витаминов антиоксидантного ряда диета приводит к увеличению уровня продуктов свободнорадикального повреждения липидов и белков в печени и крови молодых и старых крыс, которое обусловлено активацией генерации активных форм кислорода и снижением активности ряда антиоксидантных ферментов [1, 2]. Такое нарушение прооксидантно-антиоксидантного баланса в тканях подопытных животных может быть основной причиной возникновения и развития ряда патологий, в связи с чем и требует антиоксидантной коррекции.

Известно, что введение пищевой добавки из аронии черноплодной (*Aronia melanocarpa*) в несбалансированный рацион подопытных крыс снижало уровень гидроперекисей липидов (ГПЛ) в микросомах и митохондриях печени и в плазме крови до уровня контрольных животных [1-3]. Вместе с тем, эта пищевая добавка не восстанавливала у подопытных крыс сниженную активность селензависимой глутатионпероксидазы (ГП) в митохондриях и постмитохондриальной фракции печени.

В связи с вышеизложенным для эффективной коррекции прооксидантно-антиоксидантного баланса в тканях крыс, получавших несбалансированный рацион питания, представлялся целесообразным поиск новых пи-

щевых добавок, применение которых позволит увеличить активность эндогенной ферментативной антиоксидантной системы организма и, особенно, активность селензависимой ГП. Известно, что пищевая добавка биополимер из тканей рапаны (БР) характеризуется полноценным составом аминокислот, разнообразным составом углеводов и липидов, а также наличием жизненно важных минеральных веществ [4]. Изучение антиоксидантных свойств этой добавки представлялось нам перспективным, поскольку ранее нами было показано [4], что биополимер из тканей мидии, полученный таким же образом, как и из тканей рапаны, способен повышать активность ряда антиоксидантных ферментов печени крыс после гипертермии.

Работа выполнена в рамках научной исследовательской темы «Вплив аліментарних факторів-модуляторів рівню активних форм кисню та азоту на функцію біомембран при старінні» (№ государственной регистрации 0106U001581), которая выполняется в НИИ биологии Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина МОН Украины.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование состояния прооксидантно-антиоксидантной системы в сыворотке крови и гепатоцитах было проведено на 2-месячных крысах-самцах линии Вистар и выполнено с соблюдением правил Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и научных целей (Страсбург, 1986). Экспе-

риментальные животные 1-месячного возраста были разделены на контрольную и 2 подопытных группы по 6 животных в каждой. Контрольные крысы получали в течение 30 дней стандартный рацион питания. Подопытные животные обеих групп в течение 30 дней содержались на несбалансированном по содержанию белков животного происхождения и витаминов антиоксидантного ряда рационе, описанном в работе [2]. Крысам одной из подопытных групп на протяжении всего эксперимента к рациону добавляли пищевую добавку БР в дозе 60 мг на 100 г веса тела.

Гепатоциты получали неферментативным методом как описано [5]. Жизнеспособность клеток после выделения составляла не меньше 80-85% (тест с окрашиванием трипановым синим). Для получения сыворотки кровь собирали во время декапитации, отстаивали 30 мин при комнатной температуре и центрифугировали при 3 тыс. об./мин в течение 15 мин. Сыворотку крови отбирали и хранили на льду до использования в опыте.

Измерение содержания ГПЛ в гепатоцитах проводили по методу Ohkawa et al. [6], а в сыворотке крови – по методу Asakawa et al. [7]. Спектр поглощения окрашенного продукта регистрировали на двухлучевом спектрофотометре Specord UV VIS (Германия) и измеряли разность экстинкций при 535 и 520 нм. Содержание ГПЛ определяли в эквивалентных количествах малонового диальдегида (МДА) с учетом коэффициента молярной экстинкции $1,56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Содержание шиффовых оснований (ШО) в гепатоцитах определяли флуориметрически после их экстракции (хлороформ : метанол = 1:2) из суспензии [8]. Результаты выражали в относительных единицах, считая интенсивность флуоресценции 1 мкг хининсульфата в 1 мл 0,1 N H₂SO₄ равной 1950 единицам [8].

Измерение антиокислительной активности (АОА) биополимера из тканей рапаны проводили на модели желточных липопротеидов [9]. Определение антирадикальной активности (АРА) (перехват $\cdot\text{OH}$ -радикалов) проводили с дезоксирибозой оду [10].

Супероксиддисмутазную активность (СОД) (КФ 1.15.1.1) сыворотки крови определяли спектрофотометрически [11] при 560 нм на двухлучевом спектрофотометре Specord UV VIS и рассчитывали в единицах активности на 1 мл сыворотки крови. Содержание ферментативно-активного церулоплазмينا (КФ 1.16.3.1) определяли в сыворотке крови как описано в работе [12]. Окрашенные образцы спектрофотометрировали при 530 нм, содержание церулоплазмينا выражали в нмоль/мл сыворотки крови. Глутатионперок-

сидазную активность (КФ 1.11.1.9) определяли в гепатоцитах и сыворотке крови спектрофотометрически при 340 нм [13] и выражали в нмоль NADPH/мин на 10^6 клеток или на 1 мл сыворотки с учетом коэффициента молярной экстинкции $6,22 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Глутатион-S-трансферазную активность (ГТ) (КФ 2.5.1.18) измеряли в гепатоцитах спектрофотометрически при 340 нм [14] и рассчитывали с использованием коэффициента молярной экстинкции $9,6 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Глутатионредуктазную активность (ГР) (КФ 1.6.4.2) в гепатоцитах измеряли спектрофотометрически по уменьшению уровня NADPH [15] и выражали в нмоль NADPH/мин на 10^6 клеток с использованием коэффициента молярной экстинкции $6,22 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью компьютерного пакета программ «Statistika V.6» с использованием t-критерия Стьюдента. Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения проводили с помощью критерия Шапиро-Уилки. Достоверно различающимися считались результаты при $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Представленные в таблице 1 данные исследования АОА и АРА биополимера из тканей рапаны в условиях *in vitro* свидетельствуют, что АОА водного раствора БР была существенно ниже, чем активность пищевой добавки из аронии черноплодной и известного антиоксиданта α -токоферола [16]. Так, α -токоферол в концентрации 0,005 мг/мл реакционной среды ингибировал накопление МДА в суспензии желточных липопротеидов на $31,2 \pm 6,1\%$ [16], а пищевая добавка БР только в концентрации 5,0 мг/мл снижала этот показатель на 26,8% (табл. 1).

Таблица 1
Антиокислительная и антирадикальная (перехват $\cdot\text{OH}$ -радикалов) активности биополимера из тканей рапаны (%; $M \pm \text{sd}$; $n=4$)

Концентрация, мг/мл	АОА	АРА
0,2	–	24,0 \pm 2,1
0,4	–	40,3 \pm 2,1
0,6	9,8 \pm 2,8	–
0,8	–	59,0 \pm 1,3
1,2	17,9 \pm 2,2	–
2,5	22,8 \pm 4,3	77,3 \pm 1,2
5,0	26,8 \pm 2,4	81,7 \pm 2,2

Вместе с тем, при изучении АРА БР было установлено, что способность этой пищевой добавки перехватывать один из наиболее реакционноспособных метаболитов кислорода ($\cdot\text{OH}$ -радикал) была одного порядка со

способностью известного перехватчика этих радикалов – маннита [16].

Таким образом, полученные в опытах *in vitro* данные свидетельствуют, что БР проявляет определенную антиокислительную активность и выраженную антирадикальную активность.

Проведенные исследования защитного действия БР в условиях *in vivo* позволили установить, что содержание животных в течение 30 дней на несбалансированной диете приводило к двукратному возрастанию уровня ГПЛ в гепатоцитах крыс, а дополнение

несбалансированного рациона в течение всего эксперимента пищевой добавкой вызывало снижение накопления этих продуктов в 1,5 раза (табл. 2). Содержание конечных продуктов свободнорадикального окисления липидов (ШО) в ответ на несбалансированное питание возрастало в 2 раза относительно их уровня при использовании стандартного рациона, а при использовании пищевой добавки несколько снижалось (на 21%, $P > 0,05$) относительно несбалансированного рациона, оставаясь при этом значительно выше, чем у контрольных крыс (табл. 2).

Таблица 2

Влияние несбалансированной диеты и пищевой добавки БР на состояние прооксидантно-антиоксидантного баланса в гепатоцитах крыс ($M \pm sd$; $n=4-5$)

Измеряемый параметр	Варианты опыта		
	Контроль	Диета	Диета + БР
ГПЛ, нмоль МДА/ 10^6 клеток	0,647 \pm 0,157	1,375 \pm 0,132*	0,931 \pm 0,116**
ШО, усл. ед./ 10^6 клеток	17,65 \pm 1,78	35,73 \pm 6,78*	28,25 \pm 3,31*
Общая ГП активность, нмоль NADPH/мин $\cdot 10^6$ клеток	117,50 \pm 13,16	32,30 \pm 4,41*	48,90 \pm 7,02*
Селензависимая ГП активность, нмоль NADPH/мин $\cdot 10^6$ клеток	55,51 \pm 10,29	3,45 \pm 0,76*	9,70 \pm 2,30**
Селеннезависимая ГП активность, нмоль NADPH/мин $\cdot 10^6$ клеток	62,05 \pm 4,52	28,96 \pm 3,85*	37,42 \pm 4,91*
ГТ, нмоль ХНБ/мин $\cdot 10^6$ клеток	7,33 \pm 0,72	15,20 \pm 3,31*	19,81 \pm 4,36*
ГР, нмоль NADPH/мин $\cdot 10^6$ клеток	35,1 \pm 1,9	32,3 \pm 3,9	44,6 \pm 9,2

* - $P < 0,05$ относительно контроля; ** - $P < 0,05$ относительно группы «Диета».

В гепатоцитах крыс селензависимая ГП активность в ответ на несбалансированную диету снижалась в 16 раз (табл. 2). Применение БР приводило к увеличению уровня исследованной активности в 2,8 раза относительно несбалансированной диеты, но при этом уровень этой активности оставался существенно ниже, чем при использовании стандартного рациона. Общая (селензависимая + селеннезависимая) ГП активность, которую измеряли с гидроперекисью кумола, в гепатоцитах животных, содержащихся на несбалансированном рационе, снижалась менее выражено, чем селензависимая активность (в 3,6 раз относительно стандартного рациона). Введение в рацион пищевой добавки не приводило к достоверному возрастанию общей ГП активности. Установленные особенности изменения общей ГП активности могут быть связаны с тем фактом, что в ответ на использование несбалансированного рациона и применение на его фоне пищевой добавки изменения селеннезависимой ГП активности были менее выраженными, чем селензависимой (табл. 2).

При изучении влияния несбалансированного питания и пищевой добавки на активность других антиоксидантных ферментов в гепатоцитах крыс было обнаружено, что в ответ на несбалансированный рацион активность ГТ достоверно возрастала, а добавка к рациону БР не вызывала дальнейших изменений этой активности (табл. 2). Активность

ГР практически не изменялась ни у одной из подопытных групп животных (табл. 2).

Исследование состояния прооксидантно-антиоксидантного баланса крови крыс позволило установить, что в ответ на несбалансированное питание содержание ГПЛ достоверно возрастало относительно уровня у животных со стандартным питанием (на 34%) (табл. 3). При этом содержание ферментативно-активного церулоплазмينا не изменялось, а активности селензависимой ГП и СОД снижались на 48% и 23% соответственно. Введение в рацион БР не приводило к нормализации ГП активности, но снижало содержание ГПЛ и повышало активность СОД до уровня контроля (табл. 3).

В целом, полученные данные свидетельствуют, что использованная пищевая добавка (биополимер из тканей рапаны), которая проявляла в условиях *in vitro* значительную антирадикальную активность, может быть использована для коррекции изменений прооксидантно-антиоксидантного баланса при несбалансированном питании, так как при введении крысам на фоне несбалансированного рациона она приводит к нормализации содержания гидроперекисей липидов в крови и достоверному снижению уровня этих продуктов ПОЛ в печени крыс, к менее выраженному снижению глутатионпероксидазной активности в печени и нормализации супероксиддисмутазной активности в крови подопытных крыс.

Влияние несбалансированной диеты и пищевой добавки БР на состояние прооксидантно-антиоксидантного баланса в сыворотке крови крыс (M±sd; n=6)

Измеряемый параметр	Варианты опыта		
	Контроль	Диета	Диета + БР
ГПЛ, нмоль МДА/мл	3,51±0,19	4,69±0,25*	3,53±0,18**
ГП активность, мкмоль NADPH/мин·мл	2,33±0,18	1,22±0,14*	1,36±0,13*
Церулоплазмин, нмоль/мл	1,17±0,06	1,58±0,23	1,50±0,23
Супероксиддисмутаза, усл. ед./мл	111,7±4,5	86,6±6,8	110,8±6,7**

* - P < 0,05 относительно контроля; ** - P < 0,05 относительно группы «Диета».

ВИВОДИ

1. В условиях *in vitro* биополимер из тканей рапаны проявляет определенную антиокислительную активность и выраженную антирадикальную активность, соизмеримую с активностью известного пексватчика ОН-радикалов – маннитола.
2. Введение биополимера из тканей рапаны на фоне несбалансированной диеты приводит к существенному снижению содержания гидроперекисей липидов в гепатоцитах и нормализации этого показателя в сыворотке крови крыс.
3. При исследовании показателей, характеризующих состояние ферментативной антиоксидантной системы печени и кро-

ви крыс, установлено, что в ответ на введение биополимера из тканей рапаны на фоне несбалансированного питания наблюдается замедление снижения глутатионпероксидазной активности в гепатоцитах и нормализация супероксиддисмутазной активности в сыворотке крови. Представляется целесообразным дальнейший поиск новых средств более эффективной коррекции изменений активности ферментативной антиоксидантной системы организма и, особенно, глутатионпероксидазы, возникающих при несбалансированном по содержанию животных белков и витаминов антиоксидантного ряда питания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Tkachenko V., Nikitchenko Y., Tovstiyak V. // *Annales Universitatis Mariae Curie-Skłodowska, Lublin-Polonia*. - 2004. - Vol. XVII. - № 2. - P. 289-291.
2. Никитченко Ю.В., Падалко В.И., др. // *Радиац. Биол. Радиоэкология*. - 2008. - Т.48, №2. - С.171-176.
3. Ткаченко В.М., Нікітченко Ю.В., Товстяк В.В. // *Біологія тварин*. - 2004. - Т.6, № 1-2. - С. 196-202.
4. Декларац. пат. 60504 UA, А 7 А61К35/36. Біополімер з тканин молюсків, спосіб його виділення та біологічні властивості: О.Є. Бітютська, Т.М. Овсяннікова, А.Г. Губанова та ін. (Україна). - № 2002108573; Заявл. 29.10.02; Опубл. 15.10.03, Бюл. № 10. - 9 с.
5. Kravchenko L., Petrenko A., Fuller B. // *Cell Biol. Int.* - 2002. - Vol. 26. - P. 1003-1006.
6. Ohkawa H., Ohahi N., Jodi K. // *Anal. Biochem.* - 1979. - Vol. 95. - № 2. - P. 351-358.
7. Asakawa T., Matsushita S. // *Lipids*. - 1980. - Vol. 15. - № 3. - P. 137-140.
8. Flercher B.L., Dillard C.J., Tappel A.Y. // *Anal. Biochem.* - 1973. - Vol. 52. - P. 1-9.
9. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. и др. // *Лаб. дело*. - 1988. - № 5. - С. 59-62.
10. Halliwell B., Gutteridge J.M.C., Aruoma O.I. // *Anal. Biochem.* - 1987. - Vol. 165. - № 1. - P. 215-219.
11. Beavchamp C., Fridovich I. // *Anal. Biochem.* - 1971. - Vol. 44. - № 1. - P. 276-287.
12. Ravin H.A. // *Lancet*. - 1956. - Vol. 1. - P. 7267-7271.
13. Paglia D.E., Valentine W.N. // *J. Lab. Clin. Med.* - 1967. - Vol. 70. - P. 158-169.
14. Younes M., Schlichting R., Siegers C.P. // *Pharmacol. Res. Commun.* - 1980. - Vol.2. - № 2. - P. 115-128.
15. Герасимов А.М., Королева Л.А., Брусев А.С. и др. // *Вопр. мед. химии*. - 1976. - Т.22, № 1. - С. 89-94.
16. Прооксидантно-антиоксидантний баланс та структурно-функціональний стан біомембран при застосуванні незбалансованих дієт: Звіт про НДР / НДІ біології Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. - № ДР 0106U001581. - X., 2006. - 37 с.

КОРЕКЦІЯ БІОПОЛІМЕРОМ ІЗ ТКАНИН РАПАНИ СТАНУ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО БАЛАНСУ ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ ПРИ НЕЗБАЛАНСОВАНОМУ ХАРЧУВАННІ

Ю.В. Нікітченко¹, В.М. Дзюба¹, Т.М. Овсяннікова¹, О.Є. Бітютська², В.В. Бондар¹,
Г.О. Шеремет¹, А.С. Попович¹

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, м. Харків, Україна

²Південний науково-дослідний інститут морського рибного господарства та океанографії, м. Керчь, Україна

РЕЗЮМЕ

Досліджено особливості зміни прооксидантно-антиоксидантного балансу в гепатоцитах і сироватці

крові щурів, яка викликана незбалансованим харчуванням, та можливості її корекції шляхом доповнення раціону харчовою домішкою (біополімер із тканин рапани (БР)). Встановлено, що використана харчова домішка в умовах *in vitro* виявляє значну антирадикальну активність. Показано, що застосування БР на тлі незбалансованого раціону приводить до нормалізації вмісту гідроперекисів ліпідів у крові та вірогідного зниження рівня цих продуктів ПОЛ у гепатоцитах щурів, до уповільнення зниження глутатіонпероксидазної активності в гепатоцитах і нормалізації супероксиддисмутазної активності в крові піддослідних тварин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: прооксидантно-антиоксидантний баланс, незбалансоване харчування, біополімер із тканин рапани, щури

CORRECTION BY BIOPOLYMER FROM RAPANA TISSUES THE CHANGE OF PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BALANCE STATE OF RAT ORGANISM UNDER UNBALANCED NUTRITION

*Yu.V. Nikitchenko¹, V.N. Dzyuba¹, T.N. Ovsyannikova¹, O.Ye. Bityutskaya², V.V. Bondar¹,
A.A. Sheremet¹, A.S. Popovich¹*

¹V.N. Karazin Kharkov National University, Kharkov, Ukraine

²South Scientific-research institute of marine fish industry and oceanography, Kerch, Ukraine

SUMMARY

The peculiarities of change of prooxidant-antioxidant balance in rat hepatocytes and blood serum under unbalanced nutrition and possibilities of its correction by means of supplement of ration by food addition (biopolymer from rapana tissues (BR)) were investigated. It was found out that the used food addition in conditions *in vitro* had revealed significant antiradical activity. It is shown that the use of BR against the background of unbalanced ration led to normalization of lipid hydroperoxides content in blood and significant decrease of the level of these LPO products in rat hepatocytes, to the slowing of glutathione peroxidase activity decrease in hepatocytes and normalization of superoxide dismutase activity in blood of experimental animals.

KEY WORDS: prooxidant-antioxidant balance, unbalanced nutrition, biopolymer from rapana tissues, rats

УДК: 616.98: 579.841.11.

АНТАГОНІСТИЧНА АКТИВНІСТЬ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ПІД ВПЛИВОМ АКТИВАТОРІВ АЛОСТЕРИЧНИХ ФЕРМЕНТІВ

Т.П. Осолодченко, Н.І. Городницька, Л.Г. Штикер

Державна установа «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова АМН України»,
Харків, Україна

РЕЗЮМЕ

У роботі використовувались штами *Pseudomonas aeruginosa*, енхансери із груп похідних ізохінолінів та імідазолів. Досліджувалась дія енхансерів як окремо, так і в їх комбінаціях на антагоністичну активність *Pseudomonas aeruginosa*. В результаті проведених досліджень було встановлено, що при використанні активаторів алостеричних ферментів антагоністична активність збільшується в 2 рази. Відмічався взаємний антагонізм між клінічними штамми *P. aeruginosa* 15, 27 і 87 та вакцинним штамом *P. aeruginosa* бб-16, який використовується при виробництві вакцин.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: *Pseudomonas aeruginosa*, клінічні та вакцинні штами, енхансери, антагоністична активність.

Інфекційні захворювання за даними ВООЗ за смертністю населення знаходяться на першому місці. Представники виду *Pseudomonas aeruginosa* широко розповсюджені в природі і виділяються від сільськогосподарських тварин, людини, гризунів, птахів та інше. *P. aeruginosa* є збудником синьогнійної інфекції, яка широко розповсюджена в клініці. Штами *P. aeruginosa* є антибіотикорезистентними, тому вивчення відповідних біологічних властивостей має актуальне значення [1, 2]. Всі мікроорганізми *P. aerugino-*

sa мають подібні культуральні та морфологічні властивості, а відрізняються за біохімічними, серологічними, імунологічними та патогенними властивостями [3, 4]. Однак про антагонізм мікроорганізмів по відношенню до інших штамів мало що відомо.

Вперше антагонізм мікробів був відмічений Л. Пастером в 1887 р. В подальших дослідженнях було встановлено, що це явище широко розповсюджене у природі. Під впливом антагоністів мікроби припиняють зростати та розмножуватися, в інших випадках

лізуються клітини та гальмуються біохімічні процеси, наприклад дихання або синтез амінокислот. Найбільш виразно антагонізм виявляється у актиноміцетів, бактерій і грибів. Синьогнійна паличка активно пригнічує збудника чуми; актиноміцети, виробляючи ністатин, пригнічують зростання дріжджових організмів.

Механізм антагонізму різноманітний і незрозумілий в багатьох випадках. Найчастіше антагоністи діють на конкурентів продуктами свого обміну речовин, у тому числі антибіотиками, або витісняють конкурентів внаслідок більш інтенсивного розмноження чи збільшеного споживання поживних речовин. Мікроби-антагоністи широко використовуються в різних галузях: у фармакологічній – виробництво антибіотиків, у медицині та ветеринарії – застосування препаратів пробіотиків, у різних галузях харчової промисловості та сільському господарстві.

Робота виконана згідно НДР, яка виконується в лабораторії біохімії мікроорганізмів та поживних середовищ за темою: «Вплив похідних ізохінолінів та імідазолів на біологічні властивості мікроорганізмів на штучних поживних середовищах» (№ держреєстрації 0107U001641).

Метою роботи є дослідження здатності активаторів алостеричних ферментів впливати на антагоністичну активність *P. aeruginosa*.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктами дослідження були штами мікроорганізмів *P. aeruginosa*:

1) промисловий штам для виробництва вакцин – *P. aeruginosa* ПН 66-16;

2) клінічні штами, які виділені від хворих з хірургічними втручаннями – *P. aeruginosa* 15, *P. aeruginosa* 27, *P. aeruginosa* 87.

Штами зберігались в напіврідкому середовищі. Життєздатність клітин підтримували методом пересівів на тверде поживне середовище – агар Мюллера-Хінтона (АМХ).

Були досліджені стимулятори росту мі-

кроорганізмів із групи алостеричних активаторів циклічного аденозинмонофосфату: ізохіноліни (А) та імідазоли (В) [5].

Вплив активаторів алостеричних ферментів досліджували в концентраціях 0,1% та 0,01%, окремо кожного та в їх комбінаціях на антагоністичну активність *P. aeruginosa* [6].

Антагоністичну активність культур синьогнійної палички вивчали методом агарових блочків: на МПА у чашки Петрі висівали газоном продуцент *P. aeruginosa* ПН 66-16 та інкубували при 35°C упродовж 2 діб, після чого стерильним пробковим свердлом (діаметр 6 мм) вирізали агарові блочки з газоном *P. aeruginosa* 66-16 та переносили у чашки Петрі з АМХ, щойно засіяні клінічним мікробом. Далі навпаки, в якості продуцента використовували один із клінічних штамів. Агарові блочки розташовували на однаковій відстані один від одного, на відстані 1,5-2 см від краю чашки безпосередньо в лунки, які перед цим були вирізані свердлом такого ж діаметру. На одній чашці Петрі з тест-мікробом розміщували 4-5 агарових блочків із різним продуцентом. Чашки витримували 1 годину при кімнатній температурі для дифузії біологічно-активних метаболітів у товщу агару, після чого поміщали їх у термостат при температурі 35°C на 24 години [7].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили згідно статистичних методів за критерієм Стьюдента-Фішера у бактеріологічних дослідженнях [8]. Визначали: М – середнє значення діаметру зон затримки росту навколо агарового блоку з продуцентом, m – середнє відхилення, р – вірогідність результатів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При чутливості мікроорганізмів до активних речовин, що виділяються продуцентом після інкубації, навколо агарового блоку створювалися зони затримки росту. Якщо штами були не чутливі, то по всій поверхні агару.

Таблиця 1

Зони затримки росту клінічних штамів *P. aeruginosa* 15,27 і 87 під впливом активних речовин *P. aeruginosa* 66-16 (M±m)

Продуцент	Клінічні штами мікроорганізмів <i>P. aeruginosa</i>		
	Зони затримки росту мікроорганізмів, мм, (p < 0,05)		
	<i>P. aeruginosa</i> 15	<i>P. aeruginosa</i> 27	<i>P. aeruginosa</i> 87
<i>P. aeruginosa</i> 66-16	0	15,2±0,2	14,1±0,2

Як свідчать дані, що представлені в таблиці 1, штам *P. aeruginosa* 66-16 володіє антагоністичною дією по відношенню до клінічних штамів *P. aeruginosa* 27 і 87. Зони затримки росту штаму *P. aeruginosa* 27 склали (15,2±0,2) мм, а штаму *P. aeruginosa* 87 – (14,1±0,2) мм.

Також було поставлено дослідження, чи володіють клінічні штами мікроорганізмів *P. aeruginosa* 15,27 і 87 антагоністичною активністю по відношенню до вакцинного штаму *P. aeruginosa* 66-16. Дані представлені в таблиці 2.

Зони затримки росту *P. aeruginosa* 66-16 під впливом активних речовин клінічних штамів *P. aeruginosa* 15, 27 і 87 (M±m)

Продуцент	Зони затримки росту <i>P. aeruginosa</i> ІГН 66-16, мм, (p <0,05)
<i>P. aeruginosa</i> 15	0
<i>P. aeruginosa</i> 27	12,2±0,1
<i>P. aeruginosa</i> 87	13,2±0,1

Як свідчать дані, що представлені в таблиці 2, клінічні штами *P. aeruginosa* 27 і 87 володіють антагоністичною активністю по відношенню до вакцинного штаму *P. aeruginosa* 66-16, а штам *P. aeruginosa* 15 не має такої дії. Зони затримки росту штаму *P. aeruginosa* 66-16 під впливом активних речовин *P. aeruginosa* 27 становили (12,2±

0,1) мм, а під впливом речовин *P. aeruginosa* 87 – (13,2±0,1) мм.

Під впливом енхансерів збільшується продукція активних речовин *P. aeruginosa* 66-16, що проявляється в підвищенні антагоністичного впливу на клінічні штами мікроорганізмів *P. aeruginosa* 15,27 і 87 [9]. Дані представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Зони затримки росту клінічних штамів мікроорганізмів *P. aeruginosa* 15, 27 і 87 під впливом енхансерів та активних речовин *P. aeruginosa* 66-16 (M±m)

Продуцент <i>P. aeruginosa</i> 66-16	Клінічні штами мікроорганізмів <i>P. aeruginosa</i>		
	Зони затримки росту мікроорганізмів, мм, (p <0,05)		
	<i>P. aeruginosa</i> 15	<i>P. aeruginosa</i> 27	<i>P. aeruginosa</i> 87
Енхансер 0,01% А	12,2±0,2	17,2±0,3	15,6±0,4
0,01% В	0	16,1±0,2	14,3±0,2
0,001% АВ	13,5±0,3	18,1±0,2	17,1±0,3

Як свідчать дані, що представлені в таблиці 3, при додаванні стимуляторів росту А в концентрації 0,01% збільшувалися зони затримки росту клінічних штамів мікроорганізмів *P. aeruginosa* 15, 27 і 87 та складала: (12,2±0,2) – (17,2±0,3) мм. При додаванні енхансерів В в концентрації 0,01% спостерігався інтенсивний ріст штаму *P. aeruginosa* 15, а у штамів *P. aeruginosa* 27 та 87 відмічалася зони затримки росту: (14,3±0,2) – (16,1±0,2) мм. При додаванні комбінації енхансерів А і В в концентрації 0,001% антагоністична активність збільшувалася та зони затримки росту складала (13,5±0,3) – (18,1±0,2) мм.

Антагонізм бактерій вивчався давно, так як антибіотикоподібні речовини мають інтерес для науки в плані розробки препаратів з антибіотикоподібними властивостями [10, 11]. Виділення цих речовин можливе тільки при потраплянні мікроорганізмів в відповідні умови. Механізм продукції цих речовин до кінця не з'ясований. Тому вперше було проведено дослідження, чи будуть впливати стимулятори росту на продукцію антибіотикоподібних речовин, так як в попередніх роботах показано, що енхансери із груп похідних ізохінолінів та імідазолів впливають на метаболічні процеси в клітинах [12].

Встановлено, що клінічні штами *P. aeruginosa* 27, 87 та вакцинний штам *P. aeruginosa* 66-16 мають взаємний антагонізм, а між клінічним штамом *P. aeruginosa* 15 та вакцинним штамом *P. aeruginosa* 66-16 він відсутній. Додавання стимулятора росту А із класу ізохінолінів в незначній кількості сприяло появі зон затримки росту у клініч-

ного штаму *P. aeruginosa* 15, а також збільшувало діаметри зон затримки росту у клінічних штамів 27, 87. Про те додавання енхансерів В із класу імідазолів не затримувало ріст клінічного штаму *P. aeruginosa* 15, але збільшувало діаметр зон затримки росту клінічних штамів *P. aeruginosa* 27 і 87. Комбінація енхансерів А і В із груп ізохінолінів та імідазолів сприяла збільшенню антагоністичної активності штамів *P. aeruginosa*, що проявлялося в появі зон затримки росту у клінічного штаму *P. aeruginosa* 15 та збільшенні діаметру зон затримки росту штамів *P. aeruginosa* 27 і 87.

В результаті проведених досліджень було встановлено, що енхансери із груп похідних ізохінолінів та імідазолів є стимуляторами процесу по утворенню штамми *P. aeruginosa* антибіотикоподібних речовин, які впливають на співіснування мікроорганізмів.

ВИСНОВКИ

1. Культури *P. aeruginosa* 66-16 при додаванні енхансерів із груп алостеричних активаторів циклічного аденозинмонофосфату підвищують антагоністичну активність, а інші штами не володіють цими здібностями.
2. Культури *P. aeruginosa* 66-16 та клінічні штами 27 і 87 мають взаємний антагонізм, а з клінічним штамом 15 він відсутній.

Перспективи подальших досліджень направлені на встановлення взаємного антагоністичного впливу *P. aeruginosa* по відношенню до інших мікроорганізмів та можливості протікання цих інфекцій в асоціаціях.

ЛІТЕРАТУРА

1. Порт О.В. Адгезивні та колонізаційні властивості клінічно-значущих штамів *P. aeruginosa*: Автореферат дис... канд.. мед. наук.- X., 2006. – 24 с.
2. Осолодченко Т.П., Порт О.В., Городницька Н.І., др. // Лаб. діагностика. - 2007. - №3(41). -С. 54-57.
3. Городницька Н.І., Мартинов А.В., Осолодченко Т.П.// Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. Серія «Медицина». - 2008. - № 797, вип. 15. - С. 9-12.
4. Езепчук Ю.В. Патогенность как функция биомолекул. -М.: Медицина, 1985. - С. 143-156.
5. Адлова Г.П., Денисова С.В., Имиджев А.К. и др. // ЖМЭИ. - 1998. - № 1. - С. 13-17.
6. Воронина Л.И., Десенко В.Ф., Кравченко В.И. и др. Руководство к лабораторным и семинарским занятиям по биологической химии. -Х.:Основа, 1996. - С.43.
7. Симонович В.М., Головачова Н.О., Доценко В.О. ін. // Збірник наук. праць ЛНАУ. - 2008. - № 92. - С. 191-194.
8. Ашмарин В. Математические методы в биологии. -М.:Мир. - 1964. - С. 203.
9. Иванкин А.Н. Биологически активные вещества из животной ткани и микроорганизмов. Методы получения и структурно-функциональные взаимосвязи: Автореф. дис. ...докт.хим.наук. -М., 1998. - С. 39
10. М. Р. Crespo, N. Woodford, A. Sinclair, et al. // J. Clin Microbiol. - 2004. - Vol. 42(11). - P. 5094-5101.
11. Aruna Jahoor, Rashila Patel, Amanda Bryan, et al. // J. Bacteriol. - 2008. - Vol. 190, № 13. - P. 4408-4415.
12. Городницька Н.І., Мартинов А.В., Осолодченко Т.П.// Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю: “Фармацевтична тех-нологія та погляд у майбутнє”. -Х.: Вид-во “ФаУ”, 2008. - С. 241-250.
13. Beavchanch C., Fridovich I. // Anal. Biochem. - 1971. - Vol. 44. - № 1. - P. 276-287.
14. Ademoglu E., Gokkusu C., Yarman S. et al // Pharmacol. Res. - 1998. - Vol. 38. - № 2. - P. 93-96.
15. Rogelj B., Popovic T., Ritonja A. et. al // Phytochemistry. - 1998. - Vol. 49, № 6. - P. 1645-1649.
16. Pier G. B. // J. Med. Microbiol. - 2007. - № 297(5). - P. 277-295.
17. Riegel. P., R. Heller., G. Prevat // Clin.microbiol. Rev. - 2005. - Vol. 7. - P. 1107-1111.
18. Green C.M., Carroll T.P., Smith S.G. et al // J. Immunol. - 2005. - Vol. 174. - P. 1638-1646.

АНТАГОНИСТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ АКТИВАТОРОВ АЛОСТЕРИЧЕСКИХ ФЕРМЕНТОВ

Т.П. Осолодченко, Н.И. Городницкая, Л.Г. Штыкер

Государственное учреждение «Институт микробиологии и иммунологии имени И.И. Мечникова АМН Украины», Харьков, Украина

РЕЗЮМЕ

В работе использовались штаммы *Pseudomonas aeruginosa*, энхансеры класса изохинолинов и имидазолов. Исследовалось действие энхансеров как в отдельности, так и в их комбинациях на антагонистическую активность *Pseudomonas aeruginosa*. В результате проведенных исследований было установлено, что при использовании активаторов аллостерических ферментов антагонистическая активность увеличивается в 2 раза. Отмечался взаимный антагонизм между клиническими штаммами *P. aeruginosa* 15, 27, 87 и вакцинными штаммами *P. aeruginosa* 66-16, который используется в производстве вакцин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *Pseudomonas aeruginosa*, клинические и вакцинные штаммы, энхансеры, антагонистическая активность

ANTAGONIST ACTIVITY OF *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* UNDER THE INFLUENCE OF ALLOSTERIC FERMENT ACTIVATORS

T.P. Osolodchenko, N.I. Gorodnitskaya, L.G. Shtiker

State establishment «I.I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of the Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkov, Ukraine

SUMMARY

Clinic and vaccine strains of *Pseudomonas aeruginosa* and enhancers of izohinolins and imidazols class have been used for this study. The study focuses on the effect that these enhancers, both separately and in combination, have on antagonist activity of *Pseudomonas aeruginosa*. As a result of research it was proved that the use of the allosteric ferment activators increases antagonist activity of *Pseudomonas aeruginosa* twice. Reciprocal antagonism was noted between clinical strains of *Pseudomonas aeruginosa* 15, 27, 87 and vaccine strain of *Pseudomonas aeruginosa* 66-16, that is used to produce a vaccines.

KEY WORDS: *Pseudomonas aeruginosa*, clinic and vaccine strains, enhancer, antagonist activity

УДК: 579.871.1:576.52

АДГЕЗИВНА АКТИВНІСТЬ ЗБУДНИКІВ ДИФТЕРІЇ ЗА МІКРОАЕРОФІЛЬНИХ УМОВ КУЛЬТИВУВАННЯ

Т.А. Рижкова

Державна установа «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова АМН України»,
Харків, Україна

РЕЗЮМЕ

Вивчено адгезивні властивості патогенних коринебактерій при їх культивуванні в аеробних та мікроаерофільних умовах. Установлено, що зниження концентрації кисню в атмосфері інкубації не призводило до зміни адгезивності еталонних штамів *C.d.gravis tox+* NCTC. Для музейних та циркулюючих коринебактерій під впливом мікроаерофільних умов культивування характерним було пригнічення здатності до адгезії впродовж перших пасажів з подальшим поверненням досліджуваних показників до рівня контрольних та посиленням адгезивної активності після п'ятого-восьмого та десятого пересівів. Зміни ступеня адгезивності промислового штаму *C.d.gravis tox+ PW-8 v. Massachusetts* в умовах зниженого парціального тиску кисню носили різноспрямований характер.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: коринебактерії, адгезивні властивості, аеробні умови культивування, мікроаерофільні умови культивування

Адгезія мікроорганізмів є початковим та безумовно необхідним етапом кожного інфекційного процесу. Прикріплення патогенних коринебактерій до слизових оболонок людини є беззаперечною умовою для розмноження та подальшого збільшення чисельності популяції збудника дифтерії та продукції токсину [1-3].

З практичної точки зору доцільно виділити дві групи механізмів прикріплення бактерій до епітелію макроорганізму – неспецифічні та специфічні. Неспецифічна адгезія опосередкована фізико-хімічною взаємодією бактерій з різноманітними поверхнями, зокрема важливу роль у вказаному процесі відіграють електростатичні, гідрофобні, ван-дер Ваальсови сили та броунівський рух мікроорганізмів. Специфічна адгезія обумовлена взаємодією мікробних адгезинів із відповідними рецепторами клітин хазяїна. У якості адгезинів виступають поверхневі фімбріальні чи афімбріальні (білкові молекули, пов'язані з цитоплазматичною мембраною мікробної клітини) структури бактерій. У патогенних коринебактерій адгезинами є пілії, поверхневі білки і тейхоеві кислоти [4-7]. Слід зазначити, що адгезія не є суто механічною взаємодією бактерій з клітинами макроорганізму. Безпосередня взаємодія адгезинів з рецепторами клітин еукаріот призводить до активації різноманітних систем, як патогенів так і макроорганізму. [3, 4].

Умови перебування патогенів у біологічних нішах організму можуть суттєво відрізнятися від створених *in vitro* за багатьма параметрами, у тому числі і за газовим складом атмосфери інкубації. Вивчення зміни біологічних властивостей бактерій під впливом умов дефіциту кисню, що, можливо, мають місце в деяких екологічних нішах перебування мікроорганізмів, є важливим для ро-

зуміння механізмів селекції епідемічно значущих варіантів патогенів.

Робота виконана в рамках НДР «Застосування електромагнітних полів (ЕМП) для посилення утворення окремих метаболітів та підвищення стабільності біологічних властивостей їх продуцентів» № держреєстрації 0107U001639.

Метою дослідження було вивчення особливостей прояву адгезивних властивостей патогенних коринебактерій за умов дефіциту кисню в атмосфері інкубації (мікроаерофільні умови).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Об'єктом досліджень обрано 34 штамів коринебактерій (16 штамів були вилучені від хворих з гострими запальними процесами верхніх дихальних шляхів та осіб, обстежених з профілактичною метою у період 2006-2008 рр. (м. Харків), 18 штамів – отримані з філії Музею патогенних мікроорганізмів ДУ «ІМІ імені І.І. Мечникова АМНУ» (м. Харків)): *Corynebacterium diphtheriae gravis* токсигенний (*C.d.gravis tox+*) – 25 штамів (у тому числі 3 штами *C.d.gravis tox+* NCTC №№ 7282, 7285, 7289 та виробничий штам *C.d.gravis tox+ PW-8 v. Massachusetts*); *Corynebacterium diphtheriae gravis* нетоксигенний (*C.d.gravis tox-*) – 3 штами; *Corynebacterium diphtheriae mitis* нетоксигенний (*C.d.mitis tox-*) – 5 штамів; *Corynebacterium diphtheriae intermedius* нетоксигенний (*C.d.intermedius tox-*) – 1 штам.

Виділення та ідентифікацію коринебактерій проводили у відповідності з Наказом № 192 МОЗ України «Про заходи щодо покращення бактеріологічної діагностики дифтерії в Україні» від 03.08.1999 р. Усі використані для дослідів штами були типовими за своїми морфологічними, культуральними та біохі-

мічними властивостями.

Мікроаерофільні умови культивування створювали у мікроанаеростатах за допомогою газогенеруючих пакетів Generator GENbox microaer (bioMerieux, Франція) або газової суміші, що складалась з 5% O₂, 10% CO₂ та 85% N₂.

Приготування суспензій мікроорганізмів із визначеною концентрацією мікробних клітин проводили за допомогою електронного приладу Densi-La-Meter (PLIVA-Lachema a.s., Чехія) за шкалою McFarland згідно з інструкцією до приладу [8]. Синхронізація культур перед проведенням дослідів досягалась одноразовим впливом низької температури [9].

Вивчення адгезивних ознак бактерій проводили згідно з методикою В.І. Бриліса та співавторів, обчислюючи середній показник адгезії (СПА), коефіцієнт адгезії (КА) та індекс адгезивності мікроорганізмів (ІАМ). Перша характеристика відображає середню кількість мікробних клітин, прикріплених на одному еритроциті, друга – питому вагу еритроцитів, що приймали участь в адгезії, а третя – відношення середньої кількості мікробних клітин розташованих на одному еритроциті до величини коефіцієнту адгезії в перерахунок на 100.

Щодо критеріїв адгезивності, то мікроорганізм вважають неадгезивним при ІАМ ≤ 1,75; низькоадгезивним – від 1,76 до 2,5; середньоадгезивним – від 2,51 до 4,0, та високоадгезивним при ІАМ більш ніж 4,0 [10].

Досліди проводили у трьохразових по-

вторюваннях. Результати обробляли статистично за допомогою комп'ютерних програмних пакетів Microsoft Excel-2003 та «Biostat-4». Для характеристики показників адгезивної активності використовували параметричні критерії з визначенням середнього значення (M) і його стандартної помилки (m). Оцінку достовірності різниці між порівнюваними показниками визначали за допомогою критерію Стюдента, між долями варіант, вираженими у відсотках – критерію згоди χ^2 (хі-квадрат). Різницю між показниками, що порівнювались, вважали статистично значимою при $p < 0,05$. Встановлення взаємозв'язку між кількістю пасажів та показниками адгезії проводили за допомогою кореляційного аналізу з визначенням коефіцієнту кореляції Пірсона (r).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження вихідних показників адгезії показали, що для коринебактерії СПА склав в середньому (2,41±0,12), КА – (82,9±1,81)%, ІАМ – (2,85±0,09).

У таблиці 1 показано відмінності адгезивної активності різних груп коринебактерій. Найбільші показники адгезії визначені для *C.d.gravis tox+ NCTC* та *C.d.gravis tox+PW-8 v. Massachusetts*. Значення СПА та ІАМ для вказаних культур між собою не відрізнялись, проте були вищими за аналогічні показники для музейних в 1,8 і 1,4 рази ($p < 0,001$) та циркулюючих штамів в 1,2 й 1,1 рази відповідно ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Вихідний адгезивний потенціал штамів коринебактерій (M±m)

Група штамів	Показники адгезії		
	СПА	КА, %	ІАМ
Музейні штами (n=14)	1,8±0,12	73,4±2,29	2,43±0,11
Циркулюючі штами (n=16)	2,72±0,1	88,9±1,05	3,05±0,08
Еталонні штами <i>C.d.gravis tox+ NCTC</i> (n=3)	3,32±0,57	90,2±7,12	3,61±0,38
Промисловий штам <i>C.d.gravis tox+PW-8 v. Massachusetts</i> (n=1)	3,29±0,08	96±1,15	3,42±0,04

n – кількість досліджених культур

СПА та ІАМ циркулюючих штамів коринебактерій були відповідно в 1,5 та 1,3 рази вищими за показники адгезії музейних культур ($p < 0,001$). Так, середньоадгезивними виявились більша частка (93,7±6,0)% циркулюючих та значно менша частка (42,8±13,2)% музейних штамів (за критерієм χ^2 $p < 0,001$). Решта культур коринебактерій – (6,3±6,0)% циркулюючих та (57,2±13,2)% музейних володіли низькою здатністю прикріплюватись до клітин крові людини (за критерієм χ^2 $p < 0,001$). Слід зазначити, що незважаючи на вищезазначені відмінності СПА та ІАМ, КА для різних груп коринебактерій вірогідно не відрізнявся (за критерієм χ^2 $p = 0,08-0,9$).

Для більшої наочності змін адгезивності

досліджених бактерій у малонасичених киснем умовах культивування розраховували показники адгезії (СПА, КА, ІАМ) та вивчали розподіл штамів за ступенем прояву адгезивних властивостей після кожного пасажу, як в аеробних, так і в мікроаерофільних умовах. Слід зазначити, що достовірних змін КА під час культивування усіх груп коринебактерій в умовах зниженого парціального тиску кисню не було визначено, тому цей показник надалі залишимо поза увагою.

Дослідження впливу мікроаерації впродовж десяти пасажів на одну із біологічних властивостей, що характеризує колонізаційну здатність мікробних популяцій, показало, що відповідна реакція бактерій залежно від групової приналежності коринебактерій де-

якою мірою відрізнялась.

Так, після першого вирощування музейних штамів під впливом мікроаерації достовірних змін показників СПА та ІАМ не визначено (табл. 2), але питома вага культур, що володіли середньою здатністю прикріплюватись до еритроцитів людини зменшилась в 2 рази ($p < 0,05$) та з'явилась незначна частка неадгезивних штамів ($p < 0,001$). Другий пасаж музейних культур коринебактерій у мікроаерофільних умовах сприяв достовірному збільшенню середньої кількості прикріплених до одного еритроцита бактеріальних клітин в 1,2 рази у порівнянні з контролем (аеробні умови вирощування), при цьо-

му частка низькоадгезивних штамів зменшилась у 3 рази, а середньоадгезивних – збільшилась у 2 рази ($p < 0,001$), проте, контрольні та дослідні значення ІАМ достовірно не відрізнялись. Після третього пасажу показники СПА та ІАМ були у 1,2 та 1,1 рази відповідно достовірно нижчими за контрольні, а питома вага середньоадгезивних коринебактерій зменшилась в 3 рази у порівнянні з контролем. Впродовж четвертого та п'ятого пасажів відмінностей СПА, ІАМ, а також розподілу музейних штамів за ступенем адгезивності в аеробних та мікроаерофільних умовах вирощування не виявлено.

Таблиця 2

Показники адгезії музейних штамів коринебактерій за аеробних та мікроаерофільних умов їх культивування ($M \pm m$)

Кількість пасажів	Умови культивування					
	аеробні			мікроаерофільні		
	СПА	КА, %	ІАМ	СПА	КА, %	ІАМ
1	1,8±0,13	73,4±2,29	2,43±0,11	1,61±0,16	70±3,7	2,24±0,11
2	2,02±0,14	79,8±1,85	2,51±0,12	2,36±0,14*	84,9±1,4	2,76±0,13
3	2,06±0,12	80,3±1,53	2,55±0,11	1,7±0,12*	76,0±2,61	2,22±0,1*
4	2,12±0,13	83,7±1,55	2,52±0,11	1,97±0,11	81,5±2,08	2,41±0,1
5	2,19±0,16	82,4±1,72	2,63±0,14	2,4±0,15	88,6±1,65	2,68±0,13
6	2,24±0,17	85,0±1,62	2,6±0,15	3,1±0,15**	89,3±1,2	3,49±0,15**
7	2,29±0,19	83,6±1,98	2,7±0,15	3,26±0,22*	91,3±1,23	3,55±0,2*
8	2,36±0,22	80,4±2,46	2,87±0,18	2,87±0,19*	86,6±1,54	3,3±0,18
9	2,32±0,19	84,5±2,01	2,71±0,18	2,43±0,12	85,9±1,41	2,82±0,12
10	2,11±0,18	84,0±1,56	2,48±0,18	2,62±0,16*	89,4±1,24	2,86±0,15

* – різниця між відповідними показниками за аеробних та мікроаерофільних умов культивування достовірна, $p < 0,05$;

** – різниця між відповідними показниками за аеробних та мікроаерофільних умов культивування достовірна, $p < 0,001$.

Шостий-восьмий пасажі характеризувались стимуляцією адгезивного потенціалу коринебактерій у мікроаерофільних умовах. Так, показники СПА та ІАМ для досліджених мікроорганізмів за умов мікроаерації були в 1,2-1,4 та 1,1-1,3 рази відповідно вищими ніж за аеробного вирощування, усі штами впродовж вказаного періоду характеризувались середньою чи високою здатністю до адгезії. Після дев'ятого пасажу показники СПА та ІАМ для культур, вирощених у різних за газовим складом атмосфері, встановились на практично однаковому рівні, а розподіл штамів після мікроаерації характеризувався більшою часткою середньоадгезивних штамів але повною відсутністю високоадгезивних. Десятий пасаж відзначився незначним підвищенням показника СПА в 1,2 рази у порівнянні з аеробно вирощеними штамами при рівному за аеробних та мікроаерофільних умов вирощування ІАМ. Питома вага високо-, низько- та неадгезивних штамів за мікроаерофільних умов культивування була достовірно нижчою, в середньоадгезивних – вищою ніж за аеробних.

Кореляційний аналіз, проведений для показників СПА й ІАМ після різних за газовим складом умов культивування, вказує на наявність лінійного прямопропорційного зв'яз-

ку середньої сили між кількістю пересівів музейних культур (як за аеробних так і за мікроаерофільних умов вирощування) та показником СПА ($r=0,76$ та $0,66$ відповідно) і слабкої сили між кратністю пасажів та ІАМ ($r=0,56$ та $0,59$ відповідно за звичайних умов та при дефіциті кисню в атмосфері інкубації).

Для циркулюючих штамів коринебактерій вже після однократного впливу мікроаерації показники СПА та ІАМ достовірно зменшились в 1,2 та 1,1 рази відповідно у порівнянні з контрольними значеннями (табл. 3), а частка низькоадгезивних представників збільшилась майже в п'ять разів ($p < 0,001$). Значення показників СПА та ІАМ після другого пасажу залишались на рівні контрольних, третього – були відповідно в 1,2 та 1,1 рази достовірно нижчими. При цьому питома вага низькоадгезивних штамів після впливу мікроаерації була стабільно вищою ніж при вирощуванні в аеробних умовах впродовж першого - третього пасажів ($p < 0,001$). Таким чином, можна говорити про ініціальне пригнічення здатності до адгезії серед циркулюючих штамів коринебактерій впродовж перших трьох пасажів за умов дефіциту кисню в атмосфері інкубації. Після четвертого пасажу СПА, ІАМ та розподіл штамів за ад-

гезивною активністю для культур, вирощених в аеробних та мікроаерофільних умовах, достовірно не відрізнялись. П'ятий пересів циркулюючих штамів коринебактерій призвів до стимуляції їх адгезії, що проявилось

підвищенням показників СПА й ІАМ у 1,3 і 1,2 рази відповідно, зміною здатності до прикріплення на високу майже для п'ятої частки досліджених штамів.

Таблиця 3
Показники адгезії циркулюючих штамів коринебактерій за аеробних та мікроаерофільних умов їх культивування (M±m)

Кількість пасажів	Умови культивування					
	аеробні			мікроаерофільні		
	СПА	КА, %	ІАМ	СПА	КА, %	ІАМ
1	2,72±0,1	88,9±1,1	3,05±0,08	2,34±0,16*	84,0±2,17	2,75±0,12*
2	2,63±0,18	88,1±1,64	2,95±0,15	2,35±0,1	88,0±1,11	2,67±0,09
3	2,49±0,09	86,5±1,39	2,86±0,07	2,15±0,16*	83,5±2,2	2,53±0,12*
4	2,44±0,1	86,8±1,13	2,8±0,09	2,43±0,15	87,3±1,53	2,76±0,13
5	2,38±0,08	86,6±1,14	2,76±0,08	3,12±0,3*	92,3±1,67	3,33±0,28*
6	2,38±0,08	86,4±1,13	2,8±0,08	3,65±0,2**	94,7±0,97	3,49±0,15**
7	2,32±0,08	84,5±1,15	2,74±0,06	3,7±0,24**	93,1±1,0	3,95±0,22**
8	2,13±0,1	81,4±1,49	2,6±0,08	2,89±0,13**	89,9±1,14	3,21±0,11**
9	2,35±0,09	88,5±1,19	2,64±0,08	2,52±0,12	88,3±1,22	2,82±0,1
10	2,12±0,07	88,6±0,79	2,39±0,06	2,59±0,08**	92,1±0,53	2,81±0,08**

* – різниця між відповідними показниками за аеробних та мікроаерофільних умов культивування достовірна, $p < 0,05$;

** – різниця між відповідними показниками за аеробних та мікроаерофільних умов культивування достовірна, $p < 0,001$

Посилену здатність вказаних культур до адгезії спостерігали ще впродовж шостого-восьмого пасажів в умовах мікроаерації. При цьому СПА після впливу чинника, що досліджувався, був в 1,4-1,6 разів, а ІАМ – в 1,2-1,4 разів вищими за контрольні значення. Питома вага високоадгезивних представників впродовж шостого-сьомого пересівів складала приблизно третину від загалу. Однак, після восьмого пасажу майже всі штами було віднесено до середньоадгезивних. Дев'ятий пасаж за мікроаерофільних умов спричинив повернення СПА та ІАМ до контрольних рівнів (звичайні умови вирощування штамів), відмінностей розподілу штамів за різних умов культивування також не визначено. Після десятого пасажу знов спостерігалась стимуляція адгезивного процесу коринебактерій з підвищенням СПА та ІАМ в 1,2 рази й превалюванням питомої ваги середньоадгезивних штамів.

Проведення кореляційного аналізу щодо показників адгезії циркулюючих коринебактерій виявило сильний лінійний зворотньо-

пропорційний зв'язок між кратністю пересівів в аеробних умовах та значеннями СПА й ІАМ ($r = -0,92$ і $-0,94$ відповідно). Лінійний взаємозв'язок між вказаними параметрами при культивуванні мікроорганізмів за мікроаерофільних умов не виявлено.

Згідно з отриманими даними для еталонних штамів *C.d.gravis tox+* NCTC зміни показників адгезії впродовж десяти паралельних пасажів в аеробних та мікроаерофільних умовах виявились статистично не достовірними. Кореляційний аналіз визначив відсутність лінійного зв'язку між кількістю пасажів та показниками адгезії при аеробному культивуванні досліджених культур та наявність зворотньопрпорційного лінійного зв'язку середньої сили між зазначеними показниками при вирощуванні бактерій в умовах мікроаерації ($r = -0,68$ та $-0,69$ відповідно для показників СПА й ІАМ).

Здатність виробничого штаму *C.d.gravis tox+PW-8 v.Massachusetts* до адгезії в умовах мікроаерації після першого пасажу не змінювалась у порівнянні з контролем (табл. 4).

Таблиця 4
Показники адгезії промислового штаму *C.d.gravis tox+ PW-8 v. Massachusetts* за аеробних та мікроаерофільних умов їх культивування (M±m)

Кількість пасажів	Умови культивування					
	аеробні			мікроаерофільні		
	СПА	КА, %	ІАМ	СПА	КА, %	ІАМ
1	3,29±0,08	96,0±1,15	3,42±0,04	3,34±0,04	99,3±0,67	3,36±0,04
2	2,91±0,09	95,3±0,67	3,06±0,09	3,96±0,17*	97,3±0,67	4,07±0,18*
3	2,51±0,01	90±3,46	2,84±0,13	2,26±0,11*	83,3±1,33	2,71±0,14
4	3,39±0,1	92,7±0,67	3,65±0,09	1,98±0,06**	83,3±1,76	2,38±0,11**
5	2,32±0,06	90,7±0,67	2,56±0,07	2,74±0,03*	94,0±1,15	2,91±0,01*
6	3,33±0,18	96,7±0,67	3,45±0,16	1,59±0,12**	77,3±1,76	2,06±0,12*
7	2,45±0,05	88,0±1,15	2,79±0,03	2,4±0,02	85,3±1,76	2,68±0,13
8	2,56±0,01	90,0±2,31	2,85±0,09	2,23±0,02**	86,7±0,12	2,58±0,04*
9	2,89±0,1	94,7±0,67	3,05±0,12	1,99±0,04**	86,7±2,91	2,3±0,05*
10	3,54±0,07	94,0±0	3,77±0,07	4,11±0,02**	95,3±0,67	4,31±0,03*

* – різниця між відповідними показниками за аеробних та мікроаерофільних умов культивування достовірна, $p < 0,05$;

** – різниця між відповідними показниками за аеробних та мікроаерофільних умов культивування достовірна, $p < 0,001$

У подальшому зміни адгезивності носили різноспрямований характер: вищі за контроль показники СПА й ІАМ перемажались з приблизно рівними чи нижчими. Як видно з таблиці 4, найбільш вагомим перетворенням, що спричиняли зміну ступеня адгезивності досліджуваного штаму у порівнянні з контролем, спостерігали після другого, четвертого, шостого, дев'ятого та десятого пасажів. Так, після другого пересіву в умовах мікроаерації СПА й ІАМ були відповідно в 1,4 та 1,3 рази вищими ($p < 0,05$) у порівнянні з показниками адгезії коринебактерій при аеробному культивуванні, і за ІАМ *C.d.gravis tox+ PW-8 v. Massachusetts* належав до високоадгезивних штамів. Четвертий, шостий та дев'ятий пасажи спричинили пригнічення здатності вказаного штаму до адгезії – показники СПА й ІАМ були достовірно нижчими за контрольні у 1,5-2,1 та 1,3-1,7 рази відповідно і відносились до низькоадгезивних мікроорганізмів.

Після десятого пересіву в умовах зниженого парціального тиску кисню досліджувані штам знов володіли високою здатністю до адгезії – СПА й ІАМ були достовірно вищими за контрольні в 1,2 та 1,1 рази відповідно. Лінійного зв'язку між ступенем адгезивної активності та кратністю пасажів незалежно від газового складу атмосфери інкубації не виявлено ($r < 0,4$).

У мікробіології під терміном «стрес» найчастіше розуміють коливання параметрів культивування, що здатні викликати різноманітні реакції з боку мікроорганізмів [11]. Таким чином, мікроаерофільні умови персистенції (умови зниженого парціального вмісту кисню та підвищеного вмісту вуглекислого газу) можна віднести до фізико-хімічних стресорних факторів, що впливають на біологічні властивості *C.diphtheriae* з розвитком адаптивних реакцій у субпопуляціях збудника.

Отримані результати проведених досліджень щодо зміни здатності коринебактерій до адгезії за мікроаерофільних умов культивування узгоджуються з даними літератури відносно особливостей біологічних властивостей окремих представників умовно-патогенних бактерій, що персистують у мікроаерофільних нішах ротової порожнини, шлунково-кишкового й уrogenітального тракту, гранульоматозних та некротичних ділянках легень. Під впливом низьких концентрацій кисню асоціанти набувають стану нереплікаційної персистенції (NRP) (*Mycobacterium tuberculosis*) чи значно посилюють антагоністичні властивості (штами *A. viridans* та *Lactobacillus spp.*), інвазивність (*Salmonella typhimurium* та *Mycobacterium avium*), здатність до формування біоплівки (*Streptococcus*

mutans), або проявляють в меншій мірі (інвазивні та вірулентні властивості *Streptococcus* групи В) деякі біологічні ознаки порівняно з бактеріями при культивуванні в аеробних умовах. При цьому більшість дослідників пов'язує модифікацію факторів вірулентності з експресією відповідних генів, що контролюється сигналами з оточуючого середовища (зокрема газовим складом атмосфери персистенції) [12-16].

Механізми зміни адгезивних властивостей коринебактерій у відповідь на зниження концентрації кисню в атмосфері культивування можливо пов'язані з перебудовою клітинного метаболізму (за рахунок коливання синтезу білкових молекул, тейхоєвих кислот) чи структури поверхневих адгезинів, а відповідно і здатності прикріплюватися до клітин макроорганізму.

ВИСНОВКИ

1. Адгезивні властивості патогенних коринебактерій залежать від групи досліджуваних мікроорганізмів. Найбільшу здатність до адгезії проявляють виробничий штам *C.d.gravis tox+ PW-8 v. Massachusetts* та еталонні *C.d.gravis tox+ NCTC*, найменшу – музейні культури збудників дифтерії після тривалого зберігання. Циркулюючі коринебактерії володіють адгезивною активністю в 1,3-1,5 разів більшою за музейні, але в 1,1-1,2 рази меншою за промисловий та еталонні штамми.
2. Під впливом мікроаерофільних умов культивування для музейних та циркулюючих штамів характерне пригнічення здатності до адгезії впродовж перших пасажів з подальшим поверненням показників СПА та ІАМ до рівня контрольних та посиленням адгезивної активності після п'ятого-восьмого та десятого пересівів.
3. Зміни ступеня адгезивності промислового штаму *C.d.gravis tox+PW-8 v. Massachusetts* в умовах зниженого парціального тиску кисню носять різноспрямований характер залежно від кількості пасажів.
4. Показники адгезії еталонних штамів *C.d.gravis tox+NCTC* не зазнають достовірних змін впродовж усього терміну вирощування в умовах мікроаерації.

Одержані результати потребують подальшого вивчення з метою встановлення механізмів зміни здатності мікроорганізмів до адгезії в умовах дефіциту кисню в атмосфері інкубації, що, можливо, мають місце в патологічно змінених підслизових прошарках лімфоїдних тканин мигдаликів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология / под ред. А.А. Воробьева. -М.:МИА, 2004. - 691 с.
2. Сергиев В.П. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2007. - № 3. - С. 97-102.
3. Бухарин О.В. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2006. - № 4. - С. 4-8.
4. Усвяцов Б.Я., Хустудинова Л.М., Пашута Л.И. и др. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2006. - № 4. - С. 58-61.
5. Дмитриева Н.Ф. Тимофеев Ю.М., Брико Н.И. // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. - 2007. - № 6. - С. 100-107.
6. Gaspar A.H. // Journal of Bacteriology. - 2006. - Vol. 188, № 21. - P. 1526-1533.
7. Swierczynski A. // Journal of Bacteriology. - 2006. - Vol. 188, № 17. - P. 6318-6325.
8. Стандартизація приготування мікробних суспензій : інформаційний лист про нововведення в системі охорони здоров'я №163-2006. Офіц. вид. -К.:МОЗ України: Укрмедпатентінформ, 2006. - 10 с.
9. Баснакьян И.А. Культивирование микроорганизмов с заданными свойствами. -М.:Медицина, 1992. - С. 29-59.
10. Брилис В.И., Брилене Т.А., Ленцнер Х.П., др // Лабораторное дело. - 1986. - №4. - С. 210-212.
11. Баснакьян И.А. // Журн. микробиол., эпидемиол., иммунобиол. - 2003. - № 5. - С. 121-126.
12. Скляр Н.И. Взаємовідносини асоціантів мукозної мікрофлори шлунка та дванадцятипалої кишки у хворих на запально-виразкову патологію гастроудоденального тракту дис. ... канд. мед. наук : 03.00.07/ Скляр Надія Іванівна. - Харків, 2005. - 186 с.
13. Atul K. Johri, Joahhna Padilla, et al // Infection and Immunity. - 2003. - Vol. 71, № 12. - P. 6707-6711.
14. Ahn S. J. // Journal of Bacteriology. - 2007. - Vol. 189, № 23. - P. 8519-8527.
15. Ahn S.J. // Journal of Bacteriology. - 2007. - Vol. 189, № 17. - P. 6293-6302.
16. Gazdik M.A., McDonough K.A. // Journal of Bacteriology. - 2005. - Vol. 187, № 8. - P. 2681-2692.

АДГЕЗИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ДИФТЕРИИ В МИКРОАЭРОФИЛЬНЫХ УСЛОВИЯХ КУЛЬТИВИРОВАНИЯ

Т.А. Рыжкова

Государственное учреждение «Институт микробиологии и иммунологии имени И.И. Мечникова АМН Украины», Харьков, Украина

РЕЗЮМЕ

Изучены адгезивные свойства патогенных коринебактерий после их культивирования в аэробных и микроаэрофильных условиях. Установлено, что снижение концентрации кислорода в атмосфере инкубации и приводило к изменению адгезивности эталонных штаммов *C.d.gravis tox+* NCTC. Для музейных и циркулирующих коринебактерий под влиянием микроаэрофильных условий культивирования характерно угнетение способности к адгезии на протяжении первых пассажей с последующим возвращением исследуемых показателей до контрольных уровней и усилением адгезивной активности после пятого-восьмого и десятого пассажей. Изменения степени адгезивности промышленного штамма *C.d.gravis tox+ PW-8 v. Massachusetts* в условиях сниженного парциального давления кислорода носили разнонаправленный характер.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: коринебактерии, адгезивные свойства, аэробные условия культивирования, микроаэрофильные условия культивирования

ADHESIVE ACTIVITY OF CORYNEBACTERIA UNDER MICROAEROPHILIC CULTIVATION'S CONDITIONS

Т.А. Ryzhkova

State establishment «I.I. Mechnykov Institute of Microbiology and Immunology of the Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkov, Ukraine

SUMMARY

The adhesive properties of pathogenic Corynebacteria under aerobic and microaerophilic conditions of incubation were studied. It was determined that decreasing of oxygen concentration during cultivation resulted no changes in *C.d.gravis tox+* NCTC reference strains adhesiveness. For museum and circulating Corynebacteria under microaerophilic cultivation's conditions it was typifying the initial adhesiveness depression with next following return to benchmark and posterior adhesive activity increase after fifth-eighth and tenth passages. The *C.d.gravis tox+ PW-8 v. Massachusetts* strain adhesiveness changed in different directions during cultivation in microaerophilic conditions.

KEY WORDS: Corynebacteria, adhesive properties, aerobic conditions of incubation, microaerophilic conditions of incubation

УДК: 616:579.253:537.5:579.695

МІНЛИВІСТЬ ЗАЛИШКОВОЇ САНІТАРНО-ПОКАЗОВОЇ МІКРОФЛОРИ ПРИРОДНИХ ТА СТІЧНИХ ВОД ПІСЛЯ СУМІСНОЇ ОБРОБКИ ОЗОНОМ ТА ЕЛЕКТРОННИМ ПУЧКОМ

Н.І. Скляр

Державна установа «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова АМН України»,
Харків, Україна

РЕЗЮМЕ

Вивчення екологічної безпечності технології очистки води показало, що частота появи модифікацій серед представників санітарно-показової мікрофлори залежала від інтенсивності знезараження і спостерігалось в 56,7% випадків. Адаптивні зміни частіше (в 70,2% випадків) стосувались лише однієї, або двох (15,0%) ознак, що свідчить про мало виражені коливання біологічних властивостей тест-культур під впливом дії зазначених фізико-хімічних факторів. Приведені результати дослідження по визначенню можливих варіантів фенотипових змін, що відбуваються після сумісного застосування озону та електронного пучка у окремих представників санітарно-показової мікрофлори природних та стічних вод, дозволяють на даному етапі вивчення позитивно оцінити запропоновану технологію знезараження води з екологічних позицій.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: мінливість мікроорганізмів, знезараження води, озон, електронний пучок, санітарно-показові мікроорганізми

Епідеміологічна безпечність води була та залишається одним з ключових критеріїв якості життя, відповідно, забезпечення епідемічного благополуччя водних ресурсів є надзвичайно важливим аспектом державного регулювання господарських відносин та критерієм соціальної відповідальності влади.

Переважає більшість водопровідних станцій в Україні використовує воду з поверхневих джерел і застосовує хлорування з метою знебарвлення та знезараження води. Хлорування води призводить до утворення великої кількості токсичних хлорорганічних продуктів, таких як тригалогенметани, галогенкарбоніві кислоти, галогенацетонітрили, галогенкетони та ін. Багато з цих сполук виявляють мутагенну та канцерогенну активність, що несприятливо впливає на здоров'я людини [1, 2]. В умовах України ситуація ускладнюється через високий вміст та специфічний склад органічних домішок більшої частини поверхневих джерел. Вони зумовлюють високу хлороємність води, особливо в літній період, вимагають застосування підвищених доз хлору (6-10 мг/л). Внаслідок цього концентрація токсичних хлорпохідних в очищеній воді в 3-7 разів перевищує гранично допустиму. Тому розробка і впровадження альтернативних хлоруванню технологій очистки і знезараження води є надзвичайно актуальною для України [3].

За останній час намітився новий перспективний підхід до рішення задачі знезараження води. Він включає використання фізичних методів (вплив γ -випромінювання, електронних пучків, ультрафіолету, ультразвуку). У попередніх експериментальних дослідженнях нами показано високу ефективність сумісної дії високоенергетичного електронного

пучка та озону на санітарно-показові мікроорганізми в стічних водах [4]. Але знезараження води також може викликати водночас біологічні зміни залишкової мікрофлори, суттєво відмінні від вихідних ознак. Це несе загрозу формування, внаслідок дії фізико-хімічних факторів, популяцій бактерій з високим патогенним потенціалом. Тому всі технології знезараження води доцільно вивчати відносно можливих екологічних наслідків їх застосування за допомогою характеристики індукованих змін біологічних властивостей мікробного світу водного середовища.

Робота виконана на базі ДУ «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова АМН України», бактеріологічної лабораторії Міської санітарно-епідеміологічної станції м. Харкова з участю Національного наукового центру «Харківський фізико-технічний інститут» та Українського науково-дослідного інституту екологічних проблем у рамках проекту УНТЦ 1971 «Очищення води від патогенних мікроорганізмів та лікарських сполук при спільному впливі озону та високоенергетичного електронного пучка».

Тому метою дослідження було визначення частоти та характеру адаптивної мінливості залишкової санітарно-показової мікрофлори під впливом дії електронного пучка та озону в умовах різних режимів обробки проб природних та стічних вод.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У якості тест-культур використовувались референс-штами бактерій (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923 (F-49), *Escherichia coli* ATCC 25922 (F-50), одержані з Філії Національного музею мікроорганізмів ДУ «ІМІ

імені І.І. Мечникова АМНУ», та 17 штамів бактерій, вилучених з природних та стічних вод м. Харкова, в тому числі штами *E.coli* (4 культури), *Klebsiella* spp (4 культури), *Enterobacter cloacae* (2 штами), *Citrobacter freundii* (2 штами), *Serratia marcescens* (1 штам), а також плазмокоагулюючий стафілокок – *S.aureus* (2 штами), ентерококи (*Enterococcus faecalis*, 2 штами).

Дослідження процесів знезараження води проводились на лабораторній установці, розробленій в ННЦ «Харківський фізико-технічний інститут», яка складалась з потужного випромінювача, високоенергозберігаючого озонатора та проточної і непроточної системи нового типу з іоноутворюючою камерою знезараження [4].

Фенотипові зміни мікроорганізмів оцінювали по появі тимчасових нехарактерних форм та розмірів мікробної клітини, короткочасному порушенні морфології колоній та біохімічних ознак тест-культур, які визначались згідно з «Визначником бактерій Берджи», 1997 за стандартними методиками [5].

Антилізоцимну та антиінтерферонову активність досліджували чашечним методом за наявності відстроченого антагонізму у відношенні тест-культур *Micrococcus luteus* var. *lysodeiktikus* №2665 та *Corynebacterium xerosis* №181 відповідно [6, 7]. Антикомпліментарну активність досліджуваних тест-культур визначали кінетичним методом Брудастова Ю.А. за рівнем гемолізу сенсibiliзованих еритроцитів барана [8].

Чутливість мікроорганізмів до протимікробних препаратів вивчали диско-дифузійним методом Bauer-Kirby із використанням готових комерційних дисків (НИЦФ, Санкт-Петербург, Росія та OXOID Ld, England). При визначенні фагочутливості згідно з «Методическими указаниями по микробиологической диагностике заболеваний, вызываемых энтеробактериями» (Москва, 1984) крапельним методом використовували комерційні рідкі бактеріофаги виробництва «Биомед», Пермь, Росія. Для цього суспензії тест-культур дозовано засівали у поживний бульйон, підщували у відповідних умовах упродовж 4-х годин і засівали на поверхню поживного агару. На підсушені культури наносили по краплі бактеріофаги, інкубували 24 години і проводили облік результатів. Визначення проводили кількісним методом, тому бактеріофаги двократно розводили на поживному бульйоні до титрів (1:32768). Бактеріофаги наносили на поверхні чашок по краплі у тирах від (1:2) до (1:32768), інкубували впродовж 24 годин і визначали ступінь лізису.

Синхронізація культур перед приготуван-

ням модельних зразків досягалася одноразовим впливом низької температури (4°C) упродовж 30 хвилин [9].

Досліди проводили в трьох-чотирьох повторюваннях. Результати аналізували статистично за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel 2000 та «Biostat-4». Використовували параметричні критерії з визначенням середнього значення (M) і його стандартного відхилення (m). Різницю між показниками, що порівнювались, вважали статистично значимою при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Оскільки мікробіологічна оцінка біологічних ознак бактерій в зразках природних та стічних вод після дії на них в стаціонарних режимах і на протоці фізико-хімічними чинниками дала схожі результати, які статистично не відрізнялись, матеріали досліджень проаналізовані в сумарному вигляді.

Вивчення фенотипових змін залишкової мікрофлори після озонування та опромінення в різних режимах проб води показало, що застосування фізико-хімічних факторів привело до появи в 64,2% випадків модифікацій серед представників санітарно-показових бактерій. Найбільш висока адаптивна мінливість відзначена у тест-культури *S.freundii*. Питома вага модифікацій вказаних ізолятів складала 94,4% проти 55,6-61,1% у інших представників досліджуваних бактерій ($p < 0,05$).

Частота появи індукованих ознак мікробів залежала від інтенсивності обробки зразків. При низьких енергетичних затратах (озонування 1 хв та опромінення в дозі 0,8 кГр) формування субпопуляцій зі зміненими окремими біологічними ознаками спостерігалось лише у 26,7% випадків, тоді як при більш інтенсивних режимах знезараження питома вага змінених варіантів санітарно-показових бактерій досягала відповідно 45,8-56,7%.

Вивчення біохімічних властивостей тест-культур до і після обробки експериментальних зразків фізико-хімічними чинниками показало, що найбільш часто утворювались під впливом озону та електронного пучка модифікації з порушенням однієї ферментативної ознаки (70,2±4,7%); двох – (14,9±3,6%); в інших випадках спостерігалось порушення трьох і більше біохімічних функцій.

Усі виявлені фенотипові зміни зникали через 1-3 пасажа культур, тобто виявились неспадкоємними. Такі явища часто відбуваються в природних середовищах. Тому при визначенні наслідків впливу вивчаємої технології важливо знати не стільки частоту появи модифікантів, як напрямок мінливості

популяції.

До сьогоднішнього дня не має універсальної тест-системи, яка могла б виявити всі основні типи генетичних ушкоджень. Загальним для них є виявлення адаптивних змін, що можуть привести до збільшення персистентного потенціалу у мікроорганізмів (антилізоцимна, антиінтерференова, антикомпліментарна та ін. активності), або сприяти появі нових властивостей, завдяки яким мікробні популяції стають більш стійкими у зовнішньому середовищі (чутливість до протимікробних препаратів, бактеріофагів).

У якості тест-об'єктів дослідження були взяті представники санітарно-показової мікрофлори з діаметрально протилежною здатністю протистояти фізико-хімічним чинникам. В проведених 24 експериментах встано-

влено, що найбільш чутливими і однозначними по кількісній характеристиці до сумісної дії опромінення та озонування виявилися штами кишкової палички (*E.coli* ATCC 25922, *E.coli* B №116), стафілокока (*S.aureus* ATCC 25923), а з підвищеною стійкістю були визначені тест-культури клебсієли (*K.pneumonia* №32, №159, *K.oxytoca* №180) та ентерокока (*E.faecalis* №183).

Як видно з таблиці 1, обробка проб води в режимах, при яких представники ентеробактерій, стафілококів, ентерококів виживають, спричиняє в окремих випадках (3,0-9,0%) до появи модифікацій з вищезгаданими ознаками. При цьому формування таких варіантів спостерігалось, як правило, при застосуванні більш високих енергетичних режимів.

Таблиця 1

Частота виявлення модифікацій мікроорганізмів за антилізоцимною, антикомпліментарною та антиінтерференовою ознакам при різних режимах знезараження води (%), $M \pm m$

Тест-культура	Режими обробки	з них виявлені модифікації за окремими ознаками		
		антилізоцимній	антикомпліментарній	антиінтерференовій
<i>K.pneumonia</i> №32, 159	№1	0	0	0
	№2	0	0	0
	№3	0	6,0±1,0	3,0±0,5
<i>E.coli</i> ATCC 25922, №116	№1	0	0	0
	№2	3,0±0,5	0	0
	№3	3,0±0,5	6,0±1,0	0
<i>S.aureus</i> ATCC 25923	№1	0	0	0
	№2	0	0	0
	№3	6,0±1,0	9,0±1,0	0
<i>E.faecalis</i> №183	№1	0	0	0
	№2	0	0	0
	№3	0	3,0±0,5	0

№1 – режим обробки: 1 хвилина озонування (15мг/л O_3) і опромінення 0,8 кГр;
 №2 – режим обробки: 2 хвилини озонування (15мг/л O_3) і опромінення 1,6 кГр;
 №3 – режим обробки: 4 хвилини озонування (15мг/л O_3) і опромінення 3,2 кГр.

До персистуючих ознак (тобто здатності виживати у зовнішньому середовищі) слід віднести також чутливість санітарно-показових бактерій до відповідних бактеріофагів. Збільшення питомої ваги фагорезистентних субпопуляцій може сприяти накопиченню бактерій і привести до порушення екологіч-

ної рівноваги багатокомпонентних асоціацій, що входять до складу мікрофлори води.

Представлені в таблиці 2 дані свідчать про те, що озонування та опромінення не позначається на лізабельних властивостях взятих в досліді тест-культур.

Таблиця 2

Зміна чутливості до специфічних бактеріофагів штамів *S.aureus* ATCC 25923 та *E.coli* ATCC 25922 після обробки озоном (15 мг/л) упродовж 2 хвилин та електронним пучком (1,6 кГр).

Штами мікроорганізмів	Характеристика лізису	Максимальні титри, в яких виявлено різні види лізису тест-культур після			
		контроль	озонування	опромінення	озонування та опромінення
<i>S.aureus</i> ATCC 25923	CL	1:32-1:64	1:64-1:128	1:64-1:128	1:64
	SCL	1:512	1:512	1:512	1:512
	+++	1:2048-1:4096	1:2048	1:2048-1:4096	1:2048
	++	1:16384	1:8192	1:16384	1:8192
	+	1:32768	1:16384	1:32768	1:16384
<i>E.coli</i> ATCC 25922	CL	1:64	1:128	1:64	1:64
	SCL	1:256	1:512	1:256	1:256
	+++	1:512	1:1024-1:2048	1:512-1:1024	1:512
	++	1:4096	1:8192	1:4096	1:4096
	+	1:16384	1:32768	1:8192	1:8192

CL – зливний лізис; SCL – напівзливний лізис; +++ – окремі негативні колонії в кількості >20;
 ++ – негативні колонії в кількості 10-20; + – негативні колонії в кількості до 10;

Одержані результати свідчать, що дана технологія знезараження води хоча і підвищує в окремих випадках антилізоцимну, антикомпліментарну та протиінтерферонову активність тест-культур, проте вона не викликає, в якості адаптивних реакцій, формування мікробних популяцій з підвищеним персистуючим потенціалом.

При оцінці можливих слідових реакцій з боку мікрофлори водоймищ після застосування технології знезараження необхідно знати як змінюється чутливість санітарно-показових бактерій до протимікробних засобів. Це пов'язано з тим, що проблема формування резистентних популяцій патогенних та умовно-патогенних бактерій до антибіотиків набула повсюдно виняткового значення. Як відомо, утворення стійких мікробних угруповань може бути обумовлене не тільки широким застосуванням протимікробних препаратів, але й дією неспецифічних факторів.

В досліді були взяті представники ентеробактерій (*K.pneumonia* №№ 32, 159; *K.oxytoca* №180; *E.coli* №№ 3, 158, «В» № 116; *S.freundii* № 15; *S.marcescens* № 184), штами стафілокока (*S.aureus* ATCC 25923) та

ентерокока (*E.faecalis* № 158).

Як видно з таблиці 3, під впливом дії озону (2-4 хвилини) разом з електронним пучком (1,6-3,2 кГр) чутливість взятих в досліді штамів ентеробактерій змінювалася з однаковою частотою (34,8-43,5%) при обох режимах обробки води. Одержані результати дозволили визначити тенденцію появи наведених фізико-хімічними чинниками ознак стосовно індукованих реакцій у тест-бактерій відносно антибіотиків. Вони виявилися в усіх випадках однозначними і характеризувалися статистично достовірним підвищенням чутливості ентеробактерій до протимікробних препаратів.

Ентерококи також часто (56,3±7,2%) змінювали чутливість до антибіотиків після обробки фізико-хімічними чинниками лабораторних зразків (табл. 4). Як видно з приведенного матеріалу, підвищення чутливості тест-культур до антибіотиків під впливом озону та електронного пучка спостерігалось навіть в окремих випадках, коли вихідна мікробна культура була повністю резистентна до протимікробного агента.

Таблиця 3

Чутливість ентеробактерій до протимікробних препаратів після озонування та опромінення їх електронним пучком (n, M±m)

Режими обробки	Кількість дослідів	Із них виявлені зміни чутливості	В тому числі чутливість до антибіотиків достовірно (p≤0,05) збільшилася (+) чи зменшилася (-)													
			КАН		АМП		ГЕН		РІФ		ЛЕВ		СТР		ОФЛ	
			+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-
№ 2	69	43,5±5,9	5	0	7	0	9	0	0	0	3	0	6	0	0	0
№ 3	69	34,8±5,7	4	0	5	0	6	0	0	0	4	0	2	0	3	0

№2 – режим обробки: 2 хвилини озонування (15мг/л O₃) і опромінення 1,6 кГр;

№3 – режим обробки: 4 хвилини озонування (15мг/л O₃) і опромінення 3,2 кГр.

КАН – канаміцин; АМП – ампіцилін; ГЕН – гентаміцин; РІФ – рифампіцин; ЛЕВ – левоміцетин; СТР – стрептоміцин;

ОФЛ – офлоксацин

Таблиця 4

Зміна чутливості до протимікробних препаратів штаму *E.faecalis* №158 після одночасної обробки озonom (15 мг/л) та електронним пучком (мм, M±m)

Протимікробні препарати	Контроль	Режими обробки			
		№2		№3	
		діаметри зон затримки росту	p (в порів. з контр.)	діаметри зон затримки росту	p (в порів. з контр.)
Ампіцилін	0	10,3±0,58	>0,0001	10,3±0,58	>0,0001
Левоміцетин	14,7±0,58	15,7±0,58	0,1	18,3±0,58	0,001
Тетрациклін	14,7±0,58	19,7±0,58	0,0004	20,3±0,58	0,0002
Гентаміцин	9,7±0,58	10,7±0,58	0,1	10,7±0,58	0,1
Кларитроміцин	17,7±0,58	22,3±0,58	0,0004	22,3±0,58	0,0004
Норфлоксацин	12,7±0,58	13,3±0,58	0,2	13,3±0,58	0,2
Офлоксацин	9,3±0,58	11,7±0,58	0,1	12,3±0,58	0,1
Цефаклор	12,7±0,58	12,7±0,58	1,0	12,3±0,58	0,6
Цефтріаксон	0	0	0	0	0
Цефепім	0	0	0	0	0

№2 – режим обробки: 2 хвилини озонування (15мг/л O₃) і опромінення 1,6 кГр;

№3 – режим обробки: 4 хвилини озонування (15мг/л O₃) і опромінення 3,2 кГр.

В інших дослідіх зони затримки росту ентерококу збільшувалась в середньому в 1,6 рази проти контрольних значень (p<0,01), що свідчить про суттєве індуковане зниження захисних механізмів досліджуємої субпопуляції.

Якщо представники ентеробактерій і ентерококів після озонування та опромінення реагували підвищенням чутливості до антибіотиків, то реакція стафілокової тест-культури в подібних дослідіах була неоднозначною. На частоту виникнення модифіка-

цій одного мікроба не впливали вибрані режими обробки води. Питома вага змінених по чутливості до антибіотиків варіантів складала при однохвилинному озонуванні та опроміненні ($36,0 \pm 6,1\%$); двохвилинній та чотирьоххвилинній обробці зразків води – відповідно ($25,0 \pm 5,6$) – ($30,0 \pm 5,9\%$).

Під впливом фізико-хімічних факторів утворювались два види модифікацій стафілокока. Серед 53 змінених ізолятів 48 ($90,6 \pm 4,0\%$) відзначалися більш високою чутливістю до окремих антибіотиків, решта модифікантів, навпаки, проявляла вищу резистентність порівняно з вихідними тест-культурами.

До інших особливостей адаптивних змін стафілококів слід віднести менш виражені у них відмінності, порівняно з ентерококом, в коливаннях антибіотикочутливості у тест-культур до і після застосування озону та електронного пучка. Так, середні значення зон затримки росту тест-культур були більшими або меншими порівняно з незміненими варіантами стафілокока всього в 1,1 рази. Незважаючи на вказані особливості реагування стафілокока на дію фізико-хімічних чинників, основна тенденція формування більш чутливих до антибіотиків модифікантів спостерігалася і для даної тест-культури.

Адаптивні зміни біологічних властивостей мікроорганізмів під впливом зовнішніх індукуючих чинників привертають увагу насамперед тим, що вони можуть привести до збільшення патогенного потенціалу біооб'єктів [10]. Тому вибір об'єктів дослідження мутагенного впливу електронного пучка та озону проводили за наступними критеріями: біооб'єкти повинні належати до умовно-патогенних бактерій, які можуть після дії індукуючих чинників підвищувати (або знижувати) вірулентні властивості; проявляти високу чутливість до опромінення та озонування; характеризуватися широким спектром біологічних ознак, мінливість яких пов'язана з різними фенотипо- та генотиповими порушеннями. Переліченим критеріям найбільш відповідали представники санітарно-показової мікрофлори.

Характер мінливості бактерій в значній мірі залежить від природи мутагена. Дія електронного пучка та озону на динаміку синтезу ДНК клітин прокаріотів та еукаріотів експериментально доведена [11, 12]. Припускають, що в залежності від енергетичних затрат вказані фактори можуть визвати відносно генетичного апарату пошкоджуючий або лише дезадаптуючий ефект. Це має не тільки загально-біологічне значення, але й представляє проблему можливого порушення екологічних взаємовідносин серед різних бактерій,

які можуть, внаслідок появи популяцій з підвищеними вірулентними властивостями, сприяти розвитку негативних процесів у формуванні мікробних ценозів і опосередковано впливати на стан здоров'я людей. Тому, крім питань очищення води від біооб'єктів необхідно знати і біотронні ефекти електронного пучка та озону.

Дезінфекція під впливом високо енергетичного електронного пучка відбувається за рахунок іонізуючої енергії прискорених електронів. При опроміненні в дозі 25 кГр протягом кількох секунд відбуваються летальні пошкодження ДНК будь якого біологічного об'єкта. Цей ефект вже більш 50 років використовується в технологіях стерилізації медичних матеріалів та обладнання, що вважаються достатньо ефективними, швидкими та економічними. Однак для знезараження води в умовах муніципального водопостачання застосування таких енергетичних режимів неприйнятно з економічної точки зору. Тим не менш, як показано, використання електронного пучка меншої потужності в водному середовищі супроводжуються ефектом радіолізу води з утворенням гідратованих електронів з власним бактерицидним потенціалом, що, за певних умов, здатен забезпечити необхідний рівень мікробної деконтамінації.

При застосованій технології короткочасного озонування та опромінення води на мікробні клітини сумісно діють фізичні і хімічні фактори: гідратовані електрони та важкі радикали ($H^+_{ад}$, $OH^-_{ад}$, H_2 , H_2O_2). Досліджувана технологія обеззаражування води базується на короткочасній обробці середовища вкрай малостійкими чинниками при яких вірогідність розвитку процесів мутагенезу вкрай мало ймовірна.

ВИСНОВКИ

Частота утворення модифікацій серед представників санітарно-показової мікрофлори залежала від інтенсивності знезараження: при опроміненні 0,4 кГр і озонуванні продовж 1 хв (концентрація озону – 15 мг/л) проб води питома вага змінених варіантів знаходилась в межах 26,7%, а при дії електронного пучка в дозі 1,6 кГр та двоххвилинному окисленні – 56,7%.

Вивчення мінливості властивостей тест-культур, які визначають їх персистентний потенціал, показало, що під впливом озону та електронного пучка такі важливі ознаки для заселення субпопуляціями біологічних ніш людей як протидія факторам захисту (лізоциму, інтерферону, компліменту) появлялися у модифікантів лише в окремих випадках.

Встановлено, що обробка проб води за допомогою електронного пучка та озону в зазначених режимах сприяє формуванню популяції санітарно-показової мікрофлори з підвищеною чутливістю до протимікробних засобів і не впливає на рівень фаголізабельності штамів до відповідних фагів.

Приведені результати дослідження по визначенню можливих варіантів змін, що відбуваються після сумісного застосування озону та електронного пучка у окремих пред-

ставників санітарно-показової мікрофлори природних та стічних вод, дозволяють на даному етапі вивчення позитивно оцінити запропоновану технологію знезараження води з екологічних позицій. Але зважаючи на те, що мікрофлора природних та стічних вод складається не лише з санітарно-показової мікрофлори, доцільно продовжити вивчення впливу вказаних фізико-хімічних чинників на індигенних представників даних еконіш.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оцінка канцерогенного ризику для здоров'я населення від споживання хлорованої питної води [Електронний ресурс] / Наказ від 21.10.2005 № 545 МОЗ України «Про затвердження методичних вказівок «Оцінка канцерогенного ризику для здоров'я населення від споживання хлорованої питної води»» – Режим доступу: <http://www.uazakon.com/document/fpart36/idx36384.htm>.
2. Chlorination Disinfection By-Products and Risk of Congenital Anomalies in England and Wales / Nieuwenhuijsen M., Toledano M., Bennett J., et al [Електронний ресурс] // Environ. Health Perspect. - 2008. - Vol.116. - № 2. - P.216-222. – Режим доступу до журналу: www.ehjournal.net/content/7/1/23
3. Про стан водопостачання та якість питної води, що подається населенню України [Електронний ресурс] / Рішення від 18.05.2004 № 24 Колегії Державного Комітету України з питань житлово-комунального господарства. – Режим доступу: <http://uazakon.com/document/fpart71/idx71883.htm>
4. Бабич Є.М., Хірна Т.В., Скляр Н.І., ін. // Буковинський мед. вісник. - 2007. - № 3, Т.11. - С.111-114.
5. Частная медицинская микробиология с техникой микробиологических исследований. / Уч. пособие под ред. А.С. Лабинской, Л.П. Блинковой, А.С. Ещиной. -М.:Медицина, 2005. - 600 с.
6. Бухарин О.В., Усвяцов Б.Я., Малышкин А.П. // Журн. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. - 1984. - №2. - С. 27-28.
7. Соколов В.Ю. Антиинтерфероновая активность микроорганизмов // Персистенция бактерий / Под ред. О.В. Сухарина. -М.:Медицина; Екатеринбург: УрО РАН, 1990. - С. 83-93.
8. Брудастов Ю.А. Определение антикомплемментарной активности бактерий по кинетике иммунного гемолиза [Електронний ресурс] // Вестник ОГУ. - 2005. - №12. - С.51-54. - Режим доступу до журналу: http://vestnik.osu.ru/2005_12/10.pdf
9. Баснакьян И.А. Культивирование микроорганизмов с заданными свойствами. -М.:Медицина, 1992. - С. 29-59.
10. Effects of Wastewater Disinfection on Waterborne Bacteria and Viruses / Blatchley E., Gong W.L., Alleman J. et al [Електронний ресурс] // Water Environment Research. - 2007. - Vol.79, № 1. - P.81-92. - Режим доступу до журналу: <http://www.ingentaconnect.com/content/wef/wer/2007/00000079/00000001/art00010>
11. Ried A, Mielcke J, Wieland A, et al // Water science and technology. - 2007. - Vol. 55. - P.253-258.
12. Martin D.I., Margaritescu I., Cirstea E., et al // Vacuum. - 2005. - Vol. 77, Issue 4. - P. 501-506.

ИЗМЕНЧИВОСТЬ ОСТАТОЧНОЙ САНИТАРНО-ПОКАЗАТЕЛЬНОЙ МИКРОФЛОРЫ ПРИРОДНЫХ И СТОЧНЫХ ВОД ПОСЛЕ СОВМЕСТНОЙ ОБРАБОТКИ ОЗОНОМ И ЭЛЕКТРОННЫМ ПУЧКОМ

Н.И. Скляр

Государственное учреждение «Институт микробиологии и иммунологии имени И.И. Мечникова АМН Украины», Харьков, Украина

РЕЗЮМЕ

Изучение экологической безопасности технологии очистки воды показало, что частота появления модификаций среди представителей санитарно-показательной микрофлоры зависела от интенсивности обеззараживания и наблюдалась в 56,7% случаев. Адаптивные изменения чаще (в 70,2% случаев) касались лишь одного, либо двух (15,0%) признаков, что свидетельствует о мало выраженных колебаниях биологических свойств тест-культур под влиянием действия указанных физико-химических факторов. Представленные результаты исследования по изучению возможных вариантов фенотипических изменений, которые происходят после совместного применения озона и электронного пучка у отдельных представителей санитарно-показательной микрофлоры природных и сточных вод, позволяют на данном этапе изучения положительно оценить предложенную технологию обеззараживания воды с экологических позиций.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: изменчивость микроорганизмов, обеззараживание воды, озон, электронный пучок, санитарно-показательные микроорганизмы

CHANGEABILITY OF THE RESIDUAL SANITARY-INDICATIVE MICROFLORA OF NATURAL WATER AND SEWAGES AFTER BEAM-OZONE COMBINED PROCESSING

N.I. Sklyar

State establishment «I.I. Mechnykov Institute of Microbiology and Immunology of the Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkov, Ukraine

SUMMARY

The ecologically safe technique of the water purification have indicated the following. The frequency of appearance of modifications among representatives of the sanitary-indicative microflora depends on the intensity of disinfection, and it was detected in 56.7% of the tests. As regards the adaptive changes, mostly just one or two features were subjected to them (they were registered in 70.2% and 15.0% of the tests, respectively). Thus, the given physical and chemical agents induce just slight alterations in test cultures' biological properties. The results obtained at the given stage of detecting the possible phenotypic changes in individual representatives of the sanitary-model microflora in natural water and sewages induced by the beam-ozone combined processing permit us to state that the presented technique of the water disinfection does not injure ecology of the environment.

KEY WORDS: changeability of microorganisms, disinfection of water, ozone, electron beam, sanitary-indicative microorganism

УДК: 612.35.014.3/4

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ КЛЕТОК ПЕЧЕНИ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЭЛЕКТРОКОАГУЛЯЦИИ И УЛЬТРАЗВУКА В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Е.Д. Хворостов, Н.В. Черкова

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

РЕЗЮМЕ

В эксперименте на 84 кроликах-самцах породы Шиншилла массой 3-3,5 кг электронномикроскопическим методом изучались репаративные процессы в паренхиме ткани печени при воздействии электрокоагуляции и ультразвука на 1, 3, 7, 14 и 30 сутки после операции. Животные оперированы под внутривенным тиопенталовым наркозом. После срединной лапаротомии им производилась холецистэктомия с применением электрокоагуляционного воздействия (1 группа) и ультразвукового воздействия (2 группа). Контрольную группу составили 6 кроликов, которым оперативное вмешательство не производилось. Установлено, что глубина и степень выраженности дистрофического процесса меньше при ультразвуковом воздействии, чем электрокоагуляции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: печень, ультразвуковое воздействие, электрокоагуляционное воздействие

Для улучшения результатов хирургического лечения больных все шире используются новые, прогрессивные технологии. Особое место среди них занимают физические способы диссекции и коагуляции [4, 5, 6]. В частности применение ультразвука. Биологические свойства ультразвука обусловлены выраженным бактерицидным и бактериостатическим действием на различные микроорганизмы [1, 2, 4, 6].

Большинство клиницистов в настоящее время, анализируя результаты лапароскопической холецистэктомии, уделяют внимание интра- и послеоперационным осложнениям, которые наблюдаются у 0,6-5,2% оперированных и диапазон этих осложнений весьма широк [1, 3].

Работа выполнена в соответствии с комплексной научно-исследовательской работой

кафедры хирургических болезней медицинского факультета Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина «Разработка малоинвазивных оперативных вмешательств в лечении больных желчнокаменной болезнью, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки».

В последнее время большое внимание в литературе уделяется изучению морфологических изменений ткани печени в зоне операции и течении репаративных процессов. Однако, единого мнения нет. Различия во взглядах касаются и глубины зон повреждения, и выраженности воспалительных изменений, и формирования демаркации нежизнеспособных тканей, сроков заживления и др.

Нами не найдено работ, посвященных исследованию репаративных процессов в ткани

печени при воздействии ультразвукового скальпеля.

Цель исследования – оценить степень репаративных процессов в паренхиме печени в различные сроки, изучить ультраструктуру тканей ложа желчного пузыря при удалении его с помощью электрокоагуляционного воздействия (ЭКВ) и ультразвукового воздействия (УЗВ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Экспериментальная часть выполнена на 84 кроликах-самцах породы Шиншилла массой 3-3,5 кг. Методика эксперимента заключалась в следующем. Животные оперированы под внутривенным тиопенталовым наркозом. После выполнения срединной лапаротомии им производилась холецистэктомия с применением электрокоагуляционного (1-ая группа животных) и ультразвукового гемостаза (2-ая группа животных). Контрольную группу составили 6 кроликов, которым оперативное вмешательство не производилось

Оценку электронно-микроскопических изменений печеночной паренхимы в зоне электрокоагуляционного и ультразвукового воздействия производили после операции, на 1-е, 3-и, 7-е, 14-е и 30-е сутки описательным методом. Оценивали гемостатический и холестатический эффекты ЭКВ и УЗВ, степень травматизации паренхимы печени в зоне оперативного вмешательства и влияние их на качество, и сроки процессов репарации.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ ультраструктурной организации клеток печени в условиях экспериментального воздействия монополярного электрода и ультразвука показал возникновение и развития дистрофических и деструктивных процессов на уровне внутриклеточных мембран и органелл. Глубина этих нарушений изменялась в зависимости от сроков и способов воздействия.

В случае ЭКВ на первые сутки эксперимента наблюдались изменения субмикроскопической организации клеток печени, характерные, как для развития воспалительной реакции, так и изменений адаптационно-компенсаторного плана. В этот срок наблюдения происходит набухание митохондрий, вакуолизация гранулярной эндоплазматической сети, перераспределение гранул хроматина в ядре, гиперплазия гладкого эндоплазматического ретикулула, гипертрофия пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи и появление в области его локализации вторичных лизосом, что свидетельствует о нарушении синтетической активно-

сти гепатоцитов. Просветление цитоплазмы указывало на прогрессирование внутриклеточного отека.

При УЗВ на 1-е сутки начинают развиваться субмикроскопические перестройки в виде умеренной гипертрофии пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи, расширения цистерн гранулярной эндоплазматической сети, набухания митохондрий, которые являются результатом включения компенсаторно-адаптационных внутриклеточных механизмов. Указанные перестройки лежат в пределах физиологической компенсации и являются обратимыми.

На 3-и сутки после ЭКВ выявляются как дистрофические, так и деструктивные изменения клеток печени. Появляются глубокие инвагинации ядерной мембраны. Ядерная мембрана разрыхлена. Резко увеличилась степень набухания митохондрий. Высокой степени вакуолизации подвергся гранулярный эндоплазматический ретикулум. Он представлял собой скопления электронно-прозрачных вакуолей.

К 3-им суткам после УЗВ при электронно-микроскопическом исследовании состояния органелл клеток печени выявлено наличие деструктивных и дистрофических нарушений в виде очаговых деструкций ядерной мембраны, мембран митохондрий и эндоплазматического ретикулула, а так же цитоплазматической оболочки гепатоцитов. Следует отметить, что эти изменения являются обратимыми.

На 7-е сутки после ЭКВ, наряду с дистрофическими изменениями ультраструктур появляются признаки развития деструктивного процесса, структурно выражающиеся в очаговом лизисе мембран и органелл, в частности, наружных мембран и крист митохондрий, мембран эндоплазматической сети и кариолеммы. Деструкция цитоплазматической мембраны эндотелиоцитов синусоидных капилляров, сопровождающаяся выходом в их просвет детрита цитоплазматических органелл и бесструктурной осмиофильной субстанции, а также резкое уменьшение числа микропиноцитозных пузырьков в цитоплазме отростков свидетельствует о нарушении трансцеллюлярного транспорта веществ и электролитов. Развивается частичная деструкция цитоплазматической мембраны эндотелиоцитов синусоидных капилляров, сопровождающаяся выходом в просвет капилляров деструктивно измененных фрагментов органелл.

На седьмые сутки при УЗВ наблюдалось превалирование синтетического и репаративного процессов над катаболическим. В этот срок обнаруживалась существенная

нормализация ультраструктурной архитектоники гепатоцитов. Снизилась степень набухания митохондрий, увеличилось в них содержание крист, уменьшилась вакуолизация цистерн гранулярной и агранулярной эндоплазматической сети. В эти сроки появились гепатоциты с гиперплазированной эндоплазматической сетью, с наличием в цитоплазме большого количества гранул гликогена, рибосом и полисом, что является структурным эквивалентом включения компенсаторно-адаптационных и репаративных процессов на субмикроскопическом уровне.

На 14-е сутки после ЭКВ в цитоплазме гепатоцитов присутствовали митохондрии с очаговой деструкцией наружных мембран и крист, что указывало на нарушение биоэнергетики и окислительно-восстановительных реакций, протекающих на внутриклеточном уровне. Эти нарушения влекут за собой снижение синтетической активности гепатоцитов, что структурно проявляется в существенной вакуолизации цистерн гранулярной эндоплазматической сети, умеренной гипертрофии пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи и резком снижении количества рибосом и полисом в цитоплазме. Уменьшение количества гранул гликогена косвенно указывало на нарушение процессов, связанных с циклом Кребса. Параллельно с дистрофическим и деструктивным процессами в значительной части гепатоцитов наблюдалась активация внутриклеточного метаболизма и ультраструктурная организация характеризовалась хорошо развитыми органеллами. Наблюдалась гиперплазия мембран гранулярной эндоплазматической сети и появлялись митохондрии с большим количеством крист. Таким образом, на 14-е

сутки после ЭКВ, в клетках печени, на ультраструктурном уровне наблюдалось два параллельно протекающих процесса: катаболический и синтетический.

Начиная с 14-х суток наблюдения при УЗВ субмикроскопическая архитектура клеток печени не отличается от таковой в группе интактных экспериментальных животных.

Нормализация субмикроскопической архитектоники клеток печени при ЭКВ наступала к 30-м суткам.

При УЗВ на 30-е сутки исследования гепатоцитов и эндотелиоцитов синусоидных капилляров печени экспериментальных животных выявлена полная реабилитация ультраструктур.

ВЫВОДЫ

1. Ультразвуковое воздействие в сравнении с электрокоагуляцией вызывает меньшие дистрофические и воспалительные изменения паренхимы и способствует более быстрому восстановлению клеточной структуры печени с более ранним завершением фазы регенерации с формированием нежного соединительнотканного рубца.
2. В хирургической практике при операциях на печени предпочтительным является использование ультразвукового воздействия в сравнении с электрокоагуляцией.

Дальнейшая разработка в данной области хирургии состоит в использовании современных технологий щадящего рассечения тканей печени при лапароскопических операциях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксенов И. В. // Хирургия. - 2007. - № 6. - С. 57-59.
2. Вишневский В.А., Магомедов М.Г. // Эндоскопическая хирургия. - 2003. № 1. - С. 43-45.
3. Лупальцов В.И. // Вісник Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна, серія «Медицина». - 2004. - Вип. 7, № 614. - С. 48-51.
4. Любенко Д.Л. // Лечебное дело. - 2004. - № 3-4. - С. 25-27.
5. Майстренко Н.А., Юшкин А.С., Андреев А.Л. и др. // Анналы хир. гепатологии. - 2002. - Т.7, № 1. - С. 289-290.
6. Чмырев И.В. Ультразвуковая диссекция при оперативном лечении глубоких ожогов: автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.-С.-Петербург, 2005.-25 с.

ДИНАМИКА ЗМІН УЛЬТРАСТРУКТУРИ КЛІТИН ПЕЧІНКИ ПІСЛЯ ВПЛИВУ ЕЛЕКТРОКОАГУЛЯЦІЇ ТА УЛЬТРАЗВУКУ В ЕКСПЕРІМЕНТІ

Є.Д. Хворостов, Н.В. Черкова

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

РЕЗІОМЕ

В експерименті на 84 кролях-самцях породи Шиншила вагою 3-3,5 кг електронномікроскопічним методом вивчалися репаративні процеси в паренхімі тканини печінки при впливі електрокоагуляції та ультразвуку після операції, протягом 1, 3, 7, 14 та 30-х діб. Тварини були оперовані під внутрішньовенним тіопенталовим наркозом. Після виконання середньої лапаротомії їм робилася холецистектомія із застосуванням електрокоагуляційного впливу (1 група) та ультразвукового впливу (2 група). Контрольну групу склали 6 кролів, яким оперативне втручання не виконувалося. Встановлено, що глибина і ступень дистрофічного процесу менше при ультразвуковому впливі, ніж при використанні електрокоагуляції.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: печінка, ультразвуковий вплив, електрокоагуляційний вплив

THE ACTION OF CHANGES OF ULTRASTRUCTURE OF HEPAR CELLS AFTER INFLUENCE OF ELECTROCOAGULATION AND ULTRASOUND IN EXPERIMENT

E.D. Khvorostov, N.V. Cherkova

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

SUMMARY

The reparative processes in hepar's parenchyma were explored on 84 rabbits breed of Chinchilla in the mass 3-3,5 kg by influence of electrocoagulation and ultrasound after operation on 1, 3, 7, 14, 30 days using the method of electron microscopy. Animals were operated behind intravenous tiopental narcosis. The cholecystectomy was made with using electrocoagulation influence (the first group) and ultrasound influence (the second group). The control group included 6 rabbits without surgical operation. The depth and degree of intensity of dystrophic process are less after ultrasound influence than after using of electrocoagulation.

KEY WORDS: hepar, ultrasound influence, electrocoagulation influence

УДК: 617.55-089+ 616.366-003.7-089

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЯ У БОЛЬНЫХ, РАНЕЕ ПЕРЕНЕСШИХ ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА ОРГАНАХ БРЮШНОЙ ПОЛОСТИ

С.А. Бычков, Л.В. Усенко, Т.Е. Скалозуб

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

РЕЗЮМЕ

Авторами приводится опыт выполнения лапароскопической холецистэктомии 910 больным, ранее перенесшим оперативные вмешательства на органах брюшной полости, из них, 85 больным выполнен адгезиолизис. Проведен анализ эффективности дооперационной диагностики и лапароскопических методов коррекции спаечной болезни. По мнению авторов, сонография обладает высокой диагностической ценностью при спаечной болезни и позволяет выбрать наиболее безопасную точку введения первого троакара, наиболее эффективным и безопасным методом адгезиолизиса является использование для рассечения спаек ультразвукового скальпеля.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: спаечная болезнь, лапароскопическая холецистэктомия, адгезиолизис

На этапе становления лапароскопической хирургии наличие в анамнезе лапаротомных операций, приводящих к образованию спаек в брюшной полости, что расценивается как спаечная болезнь (СБ), считалось относительным противопоказанием к использованию данной технологии. По мере накопления опыта СБ из разряда противопоказаний постепенно перешла в число показаний к лечебной лапароскопии. Более того, имеется опыт [1, 5, 6, 7] лапароскопического лечения острой спаечной кишечной непроходимости. Перенесенные больными в прошлом хирур-

гические вмешательства в брюшной полости ставят их в особое положение и позволяют вполне обоснованно отнести эту категорию больных к группе повышенного риска при лапароскопическом способе оперативного лечения [1, 2, 7].

Работа выполнена в соответствии с комплексной научно-исследовательской работой кафедры хирургических болезней медицинского факультета Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина «Разработка малоинвазивных оперативных вмешательств в лечении больных желчнока-

менной болезнью, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки», номер госрегистрации 0100U005308.

Безусловно, наличие спаечного процесса в брюшной полости существенно увеличивает опасность ятрогенных повреждений органов брюшной полости при создании пневмоперитонеума и введении троакарров, ограничивает доступ и обзор операционного поля [2, 7, 8, 10].

При СБ используется открытый метод введения первого троакара (метод Хассана) [3, 6, 9]. Наиболее частым вариантом операции является адгезиолизис (рассечение спаек). Адгезиолизис стал одним из наиболее частых этапов симультанных лапароскопических операций при лапароскопической холецистэктомии (ЛХЭ). Выполнение сочетанных лапароскопических вмешательств не требует расширения доступа, незначительно увеличивает продолжительность операции и избавляет больного от риска повторных хирургически агрессивных, при этом период нетрудоспособности у больных существенно короче, чем у больных, перенесших традиционные полостные вмешательства [1, 6, 8, 9].

Несмотря на широкое распространение, остается достаточно много нерешенных и дискуссионных проблем, связанных с использованием лапароскопических технологий у больных, ранее перенесших оперативные вмешательства на органах брюшной полости. Не решены окончательно вопросы о показаниях и противопоказаниях к выполнению лапароскопических операций, объеме дооперационного обследования, технических и организационных принципах лечения больных, имеющих в анамнезе лапаротомные операции. Нами не найдено работ, посвященных исследованию возможностей использования для рассечения спаек ультразвукового скальпеля.

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности ультразвукового метода дооперационной диагностики СБ и разработка безопасных методов введения троакарров и адгезиолизиса у больных со СБ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

У 910 больных в возрасте от 16 до 78 лет, ранее перенесших оперативные вмешательства на органах брюшной полости, выполнено ЛХЭ. Из них дважды оперированы 95 больных и трижды – 17. Женщин было 735, мужчин – 175.

Вероятность выполнения лапароскопических вмешательств у больных, имеющих в

анамнезе операции на органах брюшной полости, требовала точной диагностики висцеро-париетальных спаек. При определении вероятности наличия спаек в брюшной полости учитывали данные анамнеза, клиническую картину, характер и локализацию послеоперационных рубцов, результаты УЗИ и рентгенологического исследования. УЗИ органов брюшной полости производили аппаратами Sonoace 4800 фирмы «Medison» и HDI 4000 фирмы «Philips» в режиме реального времени с использованием линейных и секторальных датчиков с частотой 3,5 и 5,0 МГц. Висцеро-париетальные спайки лоцировались как эхопозитивные образования линейной или овальной формы, меняющие структуру, размеры и функцию органов. Определялась частота встречаемости ультразвуковых симптомов спаечной болезни у наблюдаемых больных.

Из 910 больных имеющих в анамнезе операции на органах брюшной полости только 85(9,3%) нуждались в симультанной операции – адгезиолизисе. ЛХЭ выполнялась по общепринятой методике, при адгезиолизисе использовали ножницы, биполярную коагуляцию и у 45 больных ультразвуковой скальпель.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 85 больных со СБ только у 35 (41,2%) имелись ее клинические проявления. Клиническая картина СБ проявлялась постоянными или периодическими ноющими болями в животе, изменяющими свой характер при перемене положения тела, периодическим вздутием живота и неустойчивым стулом.

Рентгенологические методы дооперационной диагностики СБ были малоэффективны, лишь в единичных случаях (8 больных) выявлены симптомы нарушения пассажа контрастной массы по пищеварительному тракту и деформация контура кишки спайками.

Более достоверной и информативной оказалась ультразвуковая диагностика СБ. Независимо от локализации в брюшной полости спайки имели практически одинаковую эхографическую картину, характер которой определялся степенью выраженности рубцовых изменений.

При ультразвуковой визуализации СБ у 40 (47,1%) больных спайки лоцировались как эхопозитивные включения вытянутой (линейной или овальной) формы или в виде мелкоочечных образований. На эхограммах у 10 (11,8%) больных множественные спайки сливались друг с другом с формированием

небольших глыбчатых конгломератов неправильной овальной или округлой конфигурации. У 5 (5,9%) больных спаечный процесс был представлен эхопозитивным неоднородным тяжом. Сочетание рубцовых изменений различной формы выявлено у 10 (11,8%) больных.

При СБ наблюдалось отсутствие или ограничение подвижности париетального и висцерального листков брюшины, также наблюдался симптом «пружины» – обратное возвращение вовлеченной в спаечный процесс зоны за счет эластических свойств спаек, что наблюдалось у 30 (35,3%) больных. У 15 (17,6%) больных СБ наблюдался симптом «кулисы» – лоцировалась линейная эхопозитивная структура, деформирующая петлю кишечника и нарушающая пассаж по кишечнику, иногда с минимальным кровотоком в ней.

При наличии спаечного процесса в брюшной полости (85 больных) ультразвуковые симптомы заболевания выявлены у 65 (76,5%) больных. Представленные данные свидетельствуют о высокой диагностической ценности ультразвукового метода при распознавании СБ.

На основании дооперационного обследования СБ не была диагностирована у 20 (23,5%) больных, что послужило показанием к выполнению неожиданной симультанной операции.

Наиболее ответственным этапом лапароскопической операции у больных СБ является наложение пневмоперитонеума и введение первого троакара, что обусловлено невозможностью визуального контроля этих действий. Возможность уменьшения риска осложнений на этом этапе лапароскопической операции у данного контингента больных зависит от правильного выбора места введения иглы Вереша и первого троакара. «Слепая» пункция брюшной полости вблизи послеоперационных рубцов недопустима. При определении места пункции иглой Вереша и введения первого троакара у ранее оперированных больных учитывали характер и локализацию послеоперационных рубцов, а также результаты УЗИ.

Пункция иглой Вереша и введение первого троакара у больных, перенесших ранее оперативные вмешательства на нижних этажах брюшной полости (аппендэктомия, гинекологические операции, грыжесечение по поводу паховых грыж) и при отсутствии нижнесрединного лапаротомного доступа, проводились 635 (69,8%) больным в умбиликальной точке по классической методике.

При наличии нижнесрединной лапаротомии, операций по поводу пупочных грыж, а также двух и более оперативных вмешательств на нижнем этаже брюшной полости первый троакарный доступ осуществлялся 206 (22,6%) больным ниже мечевидного отростка по методу Хассана. Троакар в брюшную полость вводился через минилапаротомный доступ под визуальным и мануальным контролем, после чего герметизировался разрез брюшной стенки кистетным швом и накладывался пневмоперитонеум.

При наличии верхнесрединного и среднесрединного доступов, а так же других лапаротомных доступов в верхних и средних отделах передней брюшной стенки первый троакар 69 (7,6%) больным вводился открытым методом по Хассану в умбиликальной точке.

После введения первого троакара производили лапароскопическую ревизию брюшной полости, результаты которой определяли дальнейший ход операции. При лапароскопической ревизии у 95 (10,4%) больных выявлен послеоперационный спаечный процесс, что послужило показанием для адгезиолизиса у 85 из них. У 10 больных адгезиолизис посчитали выполнять излишним в связи с тем, что спаечный процесс локализовался в малом тазу, не был выраженным, не вызывал клинических жалоб у больных, не препятствовал выполнению ЛХЭ и не представлял угрозу для развития спаечной непроходимости в дальнейшем.

Последующие манипуляционные троакары устанавливались под контролем лапароскопа в точках, свободных от спаечного процесса и адекватных для выполнения последующего оперативного вмешательства. Если обширные сращения не позволяли ввести хотя бы один троакар в намеченных точках, то вводили троакар в другой свободной от сращений точке и освобождали переднюю брюшную стенку от спаек в местах предстоящего введения остальных троакаров (15 больных).

Первичный адгезиолизис выполняли до безопасного введения троакаров и достаточного доступа к желчному пузырю, необходимому для безопасного и удобного его удаления. После введения всех троакаров в обязательном порядке проводилась ревизия области введения первого троакара. После выполнения холецистэктомии до извлечения желчного пузыря из брюшной полости выполняли окончательный адгезиолизис.

Разъединение сращений производили как острым, так и тупым способами. Тупое раз-

деление сращений выполняли диссектором и зажимами. Для рассечения тканей использовали ножницы, биполярную коагуляцию и ультразвуковую скальпель.

При тупом разделении спаек вероятность травматизации крупных сосудов и полых органов минимально, однако такой способ малоэффективен при разделении плотных мощных сращений. Разделение спаек необходимо проводить малыми порциями, разделяя их по плоскости сращения с париетальной брюшиной (наименее васкуляризованные участки спаек) и оттягивая внутрь, что позволяет удалиться от подпаянного органа на более безопасное расстояние, четче визуализировать проходящие в спайке сосуды и обнаружить прикрытые сальником органы. В процессе адгезиолизиса происходили ранения мелких сальниковых сосудов, которые легко коагулировались биполярной коагуляцией либо ультразвуковым скальпелем. Кровоточащие сосуды избирательно захватывались зажимом, приподнимались от окружающих тканей и коагулировались отдельно. Недопустимым является разделение сращений тупым способом, когда в них вовлечена капсула печени или селезенки, что приводит к надрыву капсулы и паренхиматозному кровотечению.

Бессосудистые спайки целесообразно рассекать ножницами, используя одновременно коагуляцию. Обильно васкуляризованные спайки с целью предотвращения кровотечения перед разъединением предварительно порционно необходимо коагулировать.

Наиболее эффективным и безопасным методом разъединения сращений является использование для рассечения спаек ультразвукового скальпеля.

При рассечении тканей ультразвуковым скальпелем глубина некроза, выявленная гистологически по коагуляции белка, не превышает 2,0 мм, при биполярной электрокоагуляции 4-5 мм и при монополярной – от 5 до 9 мм. Кроме того, при монополярной коагуляции могут наблюдаться ожоги на расстоянии. Это происходит из-за распространения электрического тока по пути наименьшего сопротивления, а его трудно предугадать. По этой причине мы полностью отказались от использования монополярной электрокоагуляции при адгезиолизисе.

Кроме узкой зоны деструкции тканей при использовании ультразвуковых ножниц появляется возможность сочетания в одном инструменте тупого метода разделения сращений и их рассечения с одновременной ко-

агуляцией тканей.

При использовании биполярной коагуляции и ультразвукового скальпеля избирали режим коагуляции с минимально необходимой мощностью, энергию подавали короткими разрядами с небольшими временными интервалами.

Ультразвуковой скальпель использован при адгезиолизисе у 45 больных. Его использование позволило без клипирования пересекать сосуды до 3 мм в диаметре с надежным гемостазом. Кроме того, после разъединения сальниковых сращений ультразвуковым скальпелем не наблюдалось повышенной кровоточивости и отсутствовали микрогематомы тканей, что иногда наблюдалось (9 больных) при выполнении адгезиолизиса электрокоагуляцией.

Определенные трудности возникали при разделении сальниковых сращений с париетальной брюшиной, что часто наблюдалось после срединных лапаротомий и после операций по поводу пупочных грыж. Важным условием разъединения таких сращений являлось достаточное натяжение подпаянной пряди сальника, позволяющее осмотреть ее на всем протяжении, выяснить анатомические соотношения и определить наименее васкуляризованные области, которые должны быть рассечены в первую очередь. Кровеносные сосуды должны быть коагулированы или клипированы до их рассечения. Иногда при невозможности рассечения сращения в месте его прикрепления к париетальной брюшине прибегали к мобилизации пряди сальника с участком париетальной брюшины, кровотечение из десерозированного участка передней брюшной стенки легко останавливалось электрокоагуляцией.

Интра- и послеоперационных осложнений не было. Средняя продолжительность симультанной операции при адгезиолизисе увеличивалась на 15-35 мин и составила $59,4 \pm 5,9$ мин. Увеличение продолжительности ЛХЭ за счет адгезиолизиса на течение раннего послеоперационного периода не отразилось, но позволило избежать негативных последствий лапаротомии. Больные выписывались из клиники на 4-6 день после операции.

Рецидивов СБ у оперированных нами больных на протяжении 12-36 месяцев после операции не наблюдали.

ВЫВОДЫ

1. Ранее перенесенные операции на органах брюшной полости не являются противопоказанием для лапароскопических опе-

- ративних втручаннях, хоча збільшують ризик ятрогенних інтраопераційних ускладнень.
2. Сонографія володіє високою діагностичною цінністю при СБ і дозволяє вибрати найбільш безпечну точку введення першого троакара.
 3. Введення першого троакара по Хассану у хворих з високою ймовірністю спаєчного процесу в брюшній порожнині вважається найбільш безпечним способом.
 4. Найбільш ефективним і безпечним методом адгезіолізу є використання для розсічення спаек ультразвукового скальпеля.
- Перспективи розвитку досліджень в цій області хірургії полягають у розробці безпечних лапароскопічних методів адгезіолізу, що дозволить покращити результати хірургічного лікування хворих, раніше перенесли оперативні втручання на органах брюшної порожнини.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аммосов А.Б., Дмитриев В.В., Гужва А.В. // Эндоскопическая хирургия. - 2003. - № 1. - С. 20-22.
2. Бобров О.Е., Мендель Н.А., Семенюк Ю.С. и др. // Хірургія України. - 2004. - № 4(12). - С. 15-22.
3. Бударин В.Н. // Хирургия. - 2002. - № 11. - С. 63-65.
4. Дикий О.Г. // Хірургія України. - 2004. - № 3(11). - С. 18-20.
5. Ермильчев А.А., Кравченко В.В., Попенко Г.А. // Клінічна хірургія. - 2004. - № 2. - С. 8-10.
6. Лапароскопические технологии и их интеграция в билиарную хирургию / А.В. Малоштан, В.В. Бойко, А.М. Тищенко, И.А. Криворучко. - Харьков: СИМ, 2005. - 367 с.
7. Ничитайло М.Е., Скумс А.В., Дяченко В.В. и др. // Клінічна хірургія. - 2004. - № 2. - С. 5-7.
8. Karayiannakis A.J., Polychronidis A., Perente S. et al. // Surgical Endoscopy. - 2004. - Vol. 18, № 1. - P. 97-101.
9. Schafer M., Schneiter R., Krahenbuhl L. // Surgical Endoscopy. - 2003. - Vol. 17(8). - P. 1186-1190.
10. Swank D.J., W. F. M. van Erp, Repelaer van Driel O.J. et al. // Surgical Endoscopy. - 2002. - Vol. 16. - P. 1468-1473.

ЛАПАРОСКОПІЧНА ХОЛЕЦИСТЕКТОМІЯ У ХВОРИХ, ЯКІ РАНІШЕ ПЕРЕНЕСЛИ ОПЕРАТИВНІ ВТРУЧАННЯ НА ОРГАНАХ ЧЕРЕВНОЇ ПОРОЖНИНИ

С.О. Бичков, Л.В. Усенко, Т.Є. Скалозуб

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

РЕЗЮМЕ

Автори наводять досвід виконання лапароскопічної холецистектомії 910 хворим, які раніше перенесли оперативні втручання на органах черевної порожнини, з них 85 хворим виконано адгезіолізу. Проведений аналіз ефективності доопераційної діагностики та лапароскопічних методів корекції злуквої хвороби. На думку авторів, сонографія має високу діагностичну цінність при злуквій хворобі та дозволяє вибрати найбільш безпечне місце введення першого троакара, найбільш ефективним та безпечним методом адгезіолізу є використання для розсічення спайок ультразвукового скальпеля.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: злуква хвороба, лапароскопічна холецистектомія, адгезіолізу

LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY AT PATIENTS, ENDURED OPERATIONS ON THE ORGANS OF ABDOMINAL CAVITY IN PAST

S.A. Bychkov, L.V. Usenko, T.E. Skalozub

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

SUMMARY

Authors are bring experience of execution of laparoscopic cholecystectomy at 910 patients, endured operations on the organs of abdominal cavity in past, of them, at 85 of patients it was executed adheziolysis. The analysis of efficiency of the preoperative diagnostics and laparoscopic methods of correction of soldering disease is conducted. In opinion of authors sonography possesses a high diagnostic value at soldering disease and allows to choose the most safe point of introduction of the first trocar, the most effective and safe method of adhesiolysis is the use of ultrasonic scalpel for the section of joints.

KEY WORDS: soldering disease, laparoscopic cholecystectomy, adheziolysis

ВЛИЯНИЕ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНЫХ ОСОБЕННОСТЕЙ СТРОЕНИЯ ТЕЛА ЧЕЛОВЕКА НА ЛИНЕЙНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ СЕРДЦА ПРИ ДИЛАТАЦИОННОЙ КАРДИОМИОПАТИИ ПО ДАННЫМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Н.Н. Волошина¹, Т.П. Яблучанская²

¹Донецкий национальный медицинский университет имени М.Горького, Украина

²Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

РЕЗЮМЕ

Изучено влияние конституциональных особенностей строения тела человека на линейные показатели сердца при дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) ультразвуковым методом. Основную группу составили 123 больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), и группу сравнения – 69 практически здоровых лиц. Возраст обследованных в первой и второй группах – 57,7±16,4 и 56±17,4 лет. Конституциональные типы: астенический, нормостенический, гиперстенический определяли на основе индексов относительной длины туловища и относительной ширины плеч. Поставленные задачи решали с использованием эхокардиографического исследования в М и В на аппарате («Siemens»). Сердце исследовали путём сканирования из различных акустических доступов. Определялись геометрические показатели левого предсердия, левого и правого желудочков и легочной артерии (ЛА). Точность измерений составляла 0,5 мм. Полученные результаты обрабатывали способами математической статистики. Рассчитывались среднее (М) и среднее квадратичное отклонение (sd). Достоверность различий оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента при уровне значимости $p \leq 0,01$, а в малых выборках с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Результаты показали, что при ДКМП размеры камер сердца в среднем на 50% превышают характерные здоровым лицам, при этом происходит увеличение всех линейных размеров сердца, в большей мере, желудочков и предсердий и, в меньшей мере, аорты. С переходом от астенического к гиперстеническому типу телосложения большинство линейных показателей сердца возрастает как у здоровых, так и больных с ДКМП. В ультразвуковой диагностике сердца при ДКМП необходимо учитывать тип телосложения обследуемого.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: эхокардиография, конституция, дилатационная кардиомиопатия

В последнее время наблюдается непрерывный рост частоты заболеваний сердечно-сосудистой системы [2, 3, 11], причем в их структуре наблюдается увеличение удельного веса дилатационной кардиомиопатии (ДКМП) [1, 4, 7, 9].

Внедрения в клинику методов ультразвуковых исследований открыло широкие перспективы дальнейшего изучения геометрии камер сердца и его стенок при ДКМП, в том числе, что касается связи с антропометрическими данными [4, 8, 10]. Однако, в опубликованных работах изменения совокупности геометрических показателей камер сердца относительно типов строения тела при ДКМП не освещаются [5, 6].

Работа выполнена в соответствии с темой НИР Донецкого национального медицинского университета «Разработать ультразвуковые методы исследования насосной функции левого желудочка сердца на основе поциклового анализа сердечной деятельности у лиц зрелого и преклонного возраста». № госрегистрации 0105U008717. Шифр работы: УН 06.03.03) в координационном плане приоритетных направлений научных исследований, утвержденный Министерством здравоохранения Украины.

Цель исследования – выявление влияния конституциональных особенностей строения тела человека на линейные показатели серд-

ца при ДКМП ультразвуковым методом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование выполнено на базе Донецкого областного клинического территориального медицинского объединения (ДОКТМО). Основную группу составили 123 больных с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП), и группу сравнения – 69 практически здоровых лиц. Возраст обследованных в первой и второй группах – 57,7±16,4 и 56±17,4 лет.

Для отнесения наблюдаемых к разным анатомо-конституциональным типам проводилось антропометрическое определение роста, длины туловища, ширины плеч, веса и площади поверхности тела. Рост и длину туловища измеряли при помощи ростомера с точностью до 0,5 см, вес определяли на медицинских весах с точностью до 0,1 кг, ширину плеч измеряли с помощью тазомера с точностью до 0,5 см. Конституциональные типы: астенический, нормостенический, гиперстенический определяли на основе индексов относительной длины туловища и относительной ширины плеч [5, 6].

Поставленные задачи решали с использованием эхокардиографического исследования в М и В режимах на аппарате («Siemens»). Всех пациентов обследовали в положении лёжа. Для полного контакта ра-

бочей поверхности датчика с кожей исследуемых наносили на кожу грудной клетки (над проекцией области сердца) контактный гель фабричного производства «Sonogel». Сердце исследовали путём сканирования из различных акустических доступов. Определялись геометрические показатели левого предсердия (ЛП) – средний поперечный размер; левого желудочка (ЛЖ) – конечносистолический (КСР) и конечнодиастолический (КДР) поперечные размеры, толщина задней стенки и межжелудочковой перегородки; правого желудочка (ПЖ) – средний поперечный размер, средняя толщина боковой стенки; диаметр аорты (АО) и легочной артерии (ЛА). Точность измерений составляла 0,5 мм [2, 7].

Полученные результаты обрабатывали способами математической статистики с использованием статистического пакета программы Med Stat компьютерной биостатистики. Для каждого показателя рассчитывались: среднее значение (M); среднее квадратичное отклонение (sd). Достоверность раз-

личий оценивалась с использованием t-критерия Стьюдента при уровне значимости $p \leq 0,01$, а в малых выборках с помощью непараметрического критерия Вилкоксона.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлены линейные размеры левого желудочка в группе практически здоровых лиц и больных ДКМП в зависимости от типов телосложения. Линейные размеры ЛЖ при ДКМП в среднем на 50% превышают таковые здоровых лиц. Нетрудно убедиться, что если у здоровых с переходом от астенического к гиперстеническому типу телосложения КДР и КСР закономерно увеличиваются, при дилатационной кардиомиопатии эта закономерность нарушается и при общем увеличении размеров левого желудочка, как в систолу так и диастолу, от нормостенического к гиперстеническому типу они уменьшаются.

Таблица 1

Линейные размеры левого желудочка в группе практически здоровых лиц и больных ДКМП в зависимости от типов телосложения (M±sd)

Показатели			Практически здоровые лица			ДКМП		
			Астеники (n=15)	Нормостеники (n=30)	Гиперстеники (n=24)	Астеники (n=22)	Нормостеники (n=58)	Гиперстеники (n=37)
Линейные размеры, мм	КДР	Среднее	46,14	47,11	52,84	66,49*	68,44**	67,21***
		С.К.О.	1,89	4,06	2,71	8,01	8,85	8,47
		Ошибка среднего	0,19	0,17	0,18	2,01	0,57	0,66
	КСР	Среднее	28,66	28,93	32,73	55,73*	55,75**	52,06
		С.К.О.	1,16	3,33	2,85	8,01	9,71	10,39
		Ошибка среднего	0,11	0,14	0,19	2,01	0,63	0,81

* - $p < 0,01$ - в сравнении показателя группы практически здоровых лиц у людей астенического, ** - $p < 0,01$ - нормостенического и *** - $p < 0,01$ людей гиперстенического типа телосложения.

В табл. 2 представлена толщина стенок ЛЖ в группе практически здоровых лиц и больных ДКМП в зависимости от типов телосложения. В отличие от размеров полости ЛЖ, она не только у здоровых лиц, но и при ДКМП с переходом от астенического к ги-

перстеническому типу увеличивается. Толщина стенок ЛЖ при ДКМП превышает таковую здоровых лиц, что подтверждает сочетание при этом состоянии как увеличение размеров камер сердца, так и гипертрофию их стенок.

Таблица 2

Толщина стенок левого желудочка в группе практически здоровых лиц и больных ДКМП в зависимости от типов телосложения (M±sd)

Показатели		Группа практически здоровых лиц			ДКМП		
		Астеники (n=15)	Нормостеники (n=30)	Гиперстеники (n=24)	Астеники (n=22)	Нормостеники (n=58)	Гиперстеники (n=37)
ЗС ЛЖ, мм	Среднее	6,55	7,84	9,63	7,90	10,01**	11,33***
	С.К.О.	0,44	1,06	1,28	1,79	3,08	2,88
	Ошибка среднего	0,04	0,04	0,08	0,44	0,20	0,22
Толщина МЖП, мм	Среднее	6,97	8,76	9,73	8,33	10,22	12,16
	С.К.О.	0,24	3,88	1,09	1,73	2,53	3,16
	Ошибка среднего	0,02	0,19	0,07	0,43	0,16	0,24

* - $p < 0,01$ - в сравнении показателя группы практически здоровых лиц у людей астенического, ** - $p < 0,01$ - нормостенического и *** - $p < 0,01$ людей гиперстенического типа телосложения.

В табл. 3 представлены диаметр и толщина стенки ПЖ в группе практически здоровых лиц и у больных ДКМП в зависимости от типов телосложения. При ДКМП диаметр и толщина стенки ПЖ больше, чем у здоро-

вых лиц. В отличие от ЛЖ в ПЖ при ДКМП с переходом от астенического к гиперстеническому типу телосложения возрастает не только толщина стенки, но и диаметр ПЖ.

Таблица 3

Диаметр и толщина стенки правого желудочка в группе практически здоровых лиц и у больных ДКМП в зависимости от типов телосложения (M±sd)

Показатели		Группа практически здоровых лиц			ДКМП		
		Астеники (n=15)	Нормостеники (n=30)	Гиперстеники (n=24)	Астеники (n=22)	Нормостеники (n=58)	Гиперстеники (n=37)
Толщина миокарда, ПЖ, мм	Среднее	2,09	2,79	3,08	2,82	2,74**	3,07***
	С.К.О.	1,23	1,78	1,99	2,21	2,33	2,47
	Ошибка среднего	0,12	0,07	0,13	0,55	0,15	0,19
Диаметр ПЖ, мм	Среднее	16,19	20,26	21,6	19,97	26,55	27,9
	С.К.О.	4,69	3,16	3,67	3,08	6,99	7,69
	Ошибка среднего	0,47	0,13	0,24	0,77	0,45	0,61

* - p<0,01 - в сравнении показателя группы практически здоровых лиц у людей астенического, ** - p<0,01 - нормостенического и *** - p<0,01 людей гиперстенического типа телосложения.

В табл. 4 представлены размер левого предсердия и диаметр аорты в группе практически здоровых лиц и у больных ДКМП в зависимости от типов телосложения. Как и размеры ЛЖ и ПЖ, размер ЛП и диаметр АО при ДКМП больше, чем у здоровых лиц, при

этом с переходом от астенического к гиперстеническому типу телосложения они увеличиваются. При ДКМП степень увеличения диаметра АО меньше степени увеличения размера ЛП.

Таблица 4

Размер левого предсердия и диаметр аорты в группе практически здоровых лиц и у больных ДКМП в зависимости от типов телосложения (M±sd)

Показатели		Группа практически здоровых лиц			ДКМП		
		Астеники (n=15)	Нормостеники (n=30)	Гиперстеники (n=24)	Астеники (n=22)	Нормостеники (n=58)	Гиперстеники (n=37)
ЛП, мм	Среднее	29,11	31,76	37,53	45,81*	51,78**	53,01***
	С.К.О.	2,23	2,90	3,60	14,22	7,89	6,07
	Ошибка среднего	0,22	0,12	0,24	3,55	0,51	0,47
АО, мм	Среднее	27,04	28,45	32,09	28,74	33,7	36,53
	С.К.О.	2,03	2,64	2,24	2,87	3,88	5,26
	Ошибка среднего	0,20	0,11	0,15	0,71	0,25	0,41

* - p<0,01 - в сравнении показателя группы практически здоровых лиц у людей астенического, ** - p<0,01 - нормостенического и *** - p<0,01 людей гиперстенического типа телосложения.

Полученные результаты по количественным характеристикам соответствуют данным [7, 9, 10, 11]. Сравнить полученные результаты с данными других авторов относительно влияния на них типа телосложения не удастся ввиду отсутствия соответствующих публикаций.

Зависимость значений ультразвуковых показателей сердца как у здоровых, так и больных с ДКМП от типа телосложения требует, чтобы он учитывался в интерпретации получаемых результатов изменений. Разные законы изменений линейных размеров ЛЖ и остальных показателей сердца с переходом от астенического к гиперстеническому типу телосложения должно учитываться в лучшей диагностике ДКМП.

ВЫВОДЫ

1. При ДКМП размеры камер сердца в

среднем на 50% превышают характерные здоровым лицам.

2. При ДКМП происходит увеличение всех линейных размеров сердца, однако, в большей мере, желудочков и предсердий и, в меньшей мере, аорты.
3. С переходом от астеническому к гиперстеническому типу телосложения большинство линейных показателей сердца возрастает как у здоровых, так и больных с ДКМП.
4. У больных с ДКМП оба, КДР и КСР, с переходом от нормостенического к гиперстеническому типу телосложения уменьшаются.
5. В ультразвуковой диагностике сердца при ДКМП необходимо учитывать тип телосложения обследуемого.

Представляется целесообразным исследование конституциональных особенностей

функциональных показателей сердца.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амосова Е. Н., Дубинская С. Н., Кушнир Л. В. // Укр. терапевт. журн. - 2007. - № 1. - С. 4-9.
2. Бобров В. А., Яблчанский Н. И., Бильченко А. В. Руководство по клинической эхокардиографии. - Харьков: Основа, 1995. - 236с.
3. Гуревич М. А. // Клин. медицина. - 2005. - № 9. - С. 4-10.
4. Коваленко В.М., Нейко Є.М., Амосова К.М. та співав. Класифікація кардіоміопатій, міокардитів та перикардитів. Серцево-судинні захворювання. Мет. рек. з діагностики та лікування. / За ред. проф. В.М. Коваленка та проф. М.І. Лутая. // Довідник «VADEMECUM info ДОКТОР «Кардіолог». - К.: ТОВ «ГІРА «Здоров'я України», 2005. - С. 209-213.
5. Литвинова Т. А. // Бюл. Сиб. отд-ния АМН СССР. - 1987. - № 5. - С. 68-71.
6. Никитюк Б. А. // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1990. - Т. 98, вып. 4. - С. 86-95.
7. Anderson B. Echocardiography: the normal examination of Echocardiographic Measurements / Anderson B. - San Mateo : MGA Graphics, 2007. - 334 p.
8. Bahler R. C. // Chest. - 2002. - Vol. 121, № 4. - P. 1016-1019.
9. Mahon N. G., Murphy R. T., MacRae C. A., et al // Ann.Intern.Med. - 2005.- Vol.143, № 2. - P. 108-115.
10. Kovalova S., Necas J., Cerbak R., et al // Eur. J. Echocardiogr. - 2005. - Vol. 6, № 1. - P. 15-23.
11. Parcharidou D.G., Giannakoulas G., Efthimiadis G.K., et al // Circ J. - 2008. - Vol. 72, № 2. - P. 238-244.

ВПЛИВ КОНСТИТУЦІОНАЛЬНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ БУДОВИ ТІЛА ЛЮДИНИ НА ЛІНІЙНІ ПОКАЗНИКИ СЕРЦЯ ПРИ ДИЛАТАЦІЙНІЙ КАРДІОМІОПАТІЇ ЗА ДАНИМИ УЛЬТРАЗВУКОВОГО ДОСЛІДЖЕННЯ

Н.М. Волошина¹, Т.П. Яблчанська²

¹Донецький національний медичний університет імені М. Горького, Україна

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

РЕЗЮМЕ

Вивчений вплив конституціональних особливостей будови тіла людини на лінійні показники серця при дилатаційній кардіоміопатії (ДКМП) ультразвуковим методом. Основну групу склали 123 хворих з дилатаційною кардіоміопатією (ДКМП), і групу порівняння – 69 практично здорових осіб. Вік обстежених в першій і другій групах – $57,7 \pm 16,4$ і $56 \pm 17,4$ років. Конституціональні типи: астеничний, нормостенічний, гіперстенічний визначали на основі індексів відносної довжини тулуба і відносної ширини плечей. Поставлені завдання вирішували з використанням дослідження ехокардіографії в М і В на апараті («Siemens»). Серце досліджували шляхом сканування з різних акустичних доступів. Визначалися геометричні показники лівого передсердя, лівого і правого шлуночків і легеневої артерії (ЛА). Точність вимірювань складала 0,5 мм. Отримані результати обробляли способами математичної статистики. Розраховувалися середнє (М) і середнє квадратичне відхилення (sd). Достовірність відмінностей оцінювалася з використанням t-критерію Стьюдента при рівні значущості $p \leq 0,01$, а в малих вибірках за допомогою непараметричного критерію Вілкоксона. Результати показали, що при ДКМП розміри камер серця в середньому на 50% перевищують характерні здоровим особам, при цьому відбувається збільшення всіх лінійних розмірів серця, більшою мірою, шлуночків і передсердя і, в меншій мірі, аорти. З переходом від астеничного до гіперстенічного типу статури більшість лінійних показників серця зростають як у здорових, так і хворих з ДКМП. У ультразвуковій діагностиці серця при ДКМП необхідно враховувати тип статури обстежуваного.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ехокардіографія, конституція, дилатаційна кардіоміопатія

INFLUENCE OF CONSTITUTIONS FEATURES OF STRUCTURE OF BODY OF MAN ON THE LINEAR INDEXES OF HEART AT DILATATIONAL CARDIOMYOPATHY FROM DATA OF ULTRASONIC RESEARCH

N.N. Voloshina¹, T.P. Yabluchanskaya²

¹M.Gorky Donetsk National Medical University, Ukraine

²V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

SUMMARY

Influence of constitutions features of structure of body of man is studied on the linear indexes of heart at dilatational cardiomyopathy (DKMP) by an ultrasonic method. A basic group was made by 123 patients with dilatational cardiomyopathy (DKMP), and group of comparison – 69 practically healthy persons. Age

inspected in the first and second groups – $57,7 \pm 16,4$ and $56 \pm 17,4$ years. Constitution types: asthenic, normosthenic, hypersthenic determined on the basis of indexes of relative length of trunk and relative width of shoulders. The put tasks decided with the use of echocardiography research in Mcode and In on a vehicle («Siemens»). A heart was probed by a scan-out from different acoustic accesses. The geometrical indexes of the left auricle, left and right ventricles and pulmonary artery were determined (LA). Exactness of measurings made 0,5 mm. The got results processed the methods of mathematical statistics. Settled accounts mean (M) and middle quadratic deviation (sd). Authenticity of distinctions was estimated with the use of t- criterion of St'yudenta at the level of meaningfulness of $p \leq 0,01$, and in small selections by the non-parametric criterion of Vilkoksona. Results rotined that at DKMP the sizes of chambers of heart on the average on 50% exceed characteristic healthy persons, here is an increase of all of linear sizes of heart, in a greater measure, ventricles and auricles and, in a less measure, aortas. With a transition from an asthenic to the hypersthenic type build most linear indexes of heart increase both at healthy and patients with DKMP. In ultrasonic diagnosis hearts at DKMP it is necessary to take into account the type of build of inspected.

KEY WORDS: echocardiography, constitutions, dilatational cardiomyopathy

УДК: 616.12-008.331.1:616.12-07

ГИПЕРТЕНЗИВНЫЙ ТИП ОРТОСТАТИЧЕСКОЙ РЕАКЦИИ ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

А.Ю. Егорова, Н.И. Яблучанский

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

РЕЗЮМЕ

Изучено частотное распределение гипертензивной ортостатической реакций (ОР) по изменениям диастолического артериального давления (ДАД) во время перехода из клиностаза в ортостаз у пациентов с артериальной гипертензией (АГ). В амбулаторных условиях обследовано 154 пациента с АГ (58 мужчин и 96 женщин) в возрасте 63 ± 7 лет. По приращению ДАД при переходе из клиностаза в ортостаз у пациентов выделяли 3 типа ОР: гипертензивный, изотензивный и гипотензивный типы. В исследование включались лица с изо- и гипертензивным типами ОР, которые составили 117 пациентов с АГ (44 мужчин и 73 женщин). Критериями изотензивного типа ОР было отклонение ДАД от установленного в ортостазе не более чем на 5 мм рт. ст. и гипертензивного – его повышение на 10 мм рт. ст. и более. Выделены 4 групп пациентов с гипертензивным типом ОР ДАД с его повышением на 6-10, 11-15, 16-20, и более 21 мм рт. ст. Гипертензивный тип ортостатических реакций ДАД у 48% пациентов с АГ и у 52% – изотензивный тип. Высокая частота встречаемости гипертензивного типа ОР ДАД требуют пристального изучения с последующим длительным наблюдением и лечением таких пациентов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, ортостатические реакции, артериальная гипертензия

Существует три основных типа реакций артериального давления (АД) в ортостатических пробах: повышение АД, отсутствие изменений АД и снижение АД. Каждый врач сталкивается с ними в своей повседневной практике. Однако особое внимание уделяется гипотензивной ортостатической реакции (ОР), имеющей важное клиническое значение. Согласно данным многоцентровых клинических исследований она является независимым предиктором сосудистой смертности [1, 11], фактором риска развития инсульта [3, 6, 8], коронарного синдрома [5, 7, 8], др. осложнений, при этом доказана прямая взаимосвязь между степенью тяжести артериальной гипертензии (АГ), частотой гипотензивной ОР и показателями сердечно-сосудистой смертности [5, 10].

Что касается клинической и прогностической значимости гипертензивной ОР, имеются данные об ее отрицательном влиянии на так называемые немые инсульты у паци-

ентов с артериальной гипертензией [4].

Современная классификация АГ основана на показателях как систолического артериального давления (САД) так и диастолического артериального давления (ДАД) на взаимодополняющих критериях. Механизмы поддержания и регуляции их имеют ряд отличий, а значит, причины и следствия нарушения могут значительно варьировать.

Данные о диагностическом значении гипертензивной ОР ДАД у пациентов с АГ в мировой и отечественной литературе подобной информации не обнаружено.

Работа выполнена в рамках НИР «Розробка та дослідження біозворотного зв'язку на підґрунті варіабельності серцевого ритму» № госрегистрации 0106U001555.

Решение задачи клинической и прогностической значимости гипертензивной ОР невозможно без установления ее частоты у пациентов с АГ. Однако таких исследований в литературе нам найти не удалось.

Цель работы – установить частотное рас-
пределение ДАД у пациентов с АГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В амбулаторных условиях обследовано 154 пациента с АГ (58 мужчин и 96 женщин) в возрасте 63 ± 7 лет. Средняя продолжительность заболевания составила $10,4 \pm 7,8$ лет. У 83 пациентов диагностирована мягкая АГ, у 36 – умеренная, у 35 – тяжелая. В исследование не включались лица, перенесшие инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, страдающие ХСН IV функционального класса (ФК), ожирением III-IV степени, пациенты со вторичной АГ.

Исследование проводилось в утреннее время. За 24 часа до исследования пациенты не принимали кофе, алкоголя и лекарственных препаратов, за 30 минут – ограничивалась физическая нагрузка.

АД измеряли по методу Короткова. Измерение осуществлялось в условиях клиностаза после 5 минутного отдыха и спустя 3 минуты после перехода в ортостаз. По приращению ДАД при переходе из клиностаза в ортостаз у пациентов выделяли 3 типа ОР: гипертензивный, изотензивный и гипотензивный типы.

Учитывая цель и задачи исследования, процентные соотношения в частотах встречаемости разных типов ОР, в исследование включались лица с изо- и гипертензивным

пределение гипертензивной ОР по изменением типами ОР, которые составили 117 пациентов с АГ (44 мужчин и 73 женщин). При чем группа пациентов с изотензивным типом ОР служила контролем. Критериями изотензивного типа ОР было отклонение ДАД от установленного в ортостазе не более чем на 5 мм рт. ст. и гипертензивного – их повышение на 10 мм рт. ст. и более.

В зависимости от пола пациенты были разделены на две группы.

Изучалось распределение пациентов с АГ по степени повышения ДАД как в целом по группе, так и в подгруппах мужского и женского пола. В каждой из них выделены 4 групп пациентов с гипертоническим типом ОР ДАД с их повышением на 6-10, 11-15, 16-20, и более 21 мм рт. ст.

Данные заносились в базу Microsoft Excel. Для статистической оценки результатов использовались параметрические критерии (среднее значение – М и стандартное отклонение – sd). Достоверность различий между группами определяли с помощью критерия Пирсона, расчет показателей производился с помощью SPSS 10.0 для Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 представлена клиническая характеристика пациентов АГ с разными типами ОР ДАД.

Таблица 1

Клиническая характеристика пациентов с АГ с разными типами ортостатических реакций ДАД (n, %, M±sd)

Показатели	Группы пациентов по типу ОР ДАД	
	гипертензивный	изотензивный
Всего пациентов (n, %)	56 (48)	61 (52)
Мужчин (n, %)	17 (31)	27 (44)
Женщин (n, %)	39 (69)	34 (56)
Возраст, годы (M, sd)	$62,9 \pm 7,0$	$62,9 \pm 6,9$
Давность АГ, годы (M, sd)	$9,9 \pm 6,2$	$10,2 \pm 6,1$
Степень (n, %)	мягкая АГ	33 (59)
	умеренная АГ	16 (29)
	тяжелая АГ	7 (12)
Стадия (n, %)	I	0
	II	51 (91)
	III	5 (9)
СН (n, %)	I ФК	13 (23)
	II ФК	28 (50)
	III ФК	3 (5)
ИБС (n, %), стабильная стенокардия	I ФК	6 (11)
	II ФК	20 (36)

У 48% пациентов отмечался гипертензивный тип ортостатических реакций ДАД, и у 52% – изотензивный тип. Гипертензивный тип ортостатической реакции ДАД у мужчин (31%) встречался реже, чем у женщин (69%), как и изотензивный – у мужчин в 44% и у женщин – 56%.

Значимых различий по возрасту и про-

должительности АГ в сравниваемых группах пациентов не обнаружено.

Что касается степени АГ, гипертензивный и изотензивный типы встречались одинаково часто при мягкой степени (59% и 56% соответственно), гипертензивный тип ОР по частоте преобладал над изотензивным типом (29% и 16%), а при тяжелой частота гипер-

тензивного типа была в два раза ниже изотензивного (12% и 28% соответственно). Оба типа ортостатической артериальной реакции чаще встречались во II стадии. С нарастанием АГ частота гипертензивного типа становилась более выраженной по сравнению с изотензивным – 9% и 6%.

При СН с увеличением функционального класса от I до II частоты гипертензивной и изотензивной ОР возрастали и далее снижа-

лись.

В обнаруженном распределении частот с гипертензивным типом ОР преобладали пациенты с умеренным течением болезни.

В табл. 2 представлено распределение пациентов с АГ с гипертензивной ОР ДАД по всей группе в сравнении со здоровыми добровольцами и на рис. 1 оно же, но с учетом фактора пола.

Таблица 2

Распределение пациентов с АГ с гипертензивной ортостатической реакцией ДАД по приросту АД в сравнении со здоровыми добровольцами

Тип ортостатических реакций	Прирост АД (мм рт.ст.)	Количество (n, %)	
		Пациенты	Здоровые добровольцы
Изотензивная	1-5	61 (52)	46 (26)
Гипертензивная	-	-	-
	6-10	33 (28)	60 (34)
	11-15	6 (5)	37 (21)
	16-20	12 (11)	20 (11)
Группы гипертензивных реакций по приросту АД	Более 21	5 (4)	15 (8)

Изотензивная ОР отмечается у половины пациентов с АГ, что в два раза больше по отношению к здоровым добровольцам (52% и 26%). У второй половины – гипертензивная ОР (48%).

У трети пациентов с гипертензивным типом ОР (28%) повышение ДАД происходит в диапазоне от 6 до 10 мм, еще у части (16%) – от 11 до 20, у оставшихся пациентов (4%) – более 21 мм рт.ст.

В диапазоне от 11 до 15 мм рт.ст. повышение ДАД менее выражено у пациентов с АГ по сравнению со здоровыми добровольцами (5% и 21% соответственно). В диапазоне более 21 мм рт.ст. частота повышения ДАД у пациентов с АГ в два раза меньше,

чем у здоровых добровольцев (4% и 8%).

На рис. представлено распределение пациентов с АГ внутри групп мужчин и женщин в зависимости от типов ортостатических реакций ДАД. Внутри группы мужчин преимущественно преобладает изотензивный тип ортостатических реакций ДАД, и частота прироста ДАД значительно снижается при гипертензивном типе. Внутри группы женщин наблюдается более высокая частота гипертензивного типа ортостатических реакций, при чем обращает на себя внимание достаточно высокая частота в диапазоне от 11 до 20 мм тр.ст., что требует дальнейшего наблюдения и изучения данного явления.

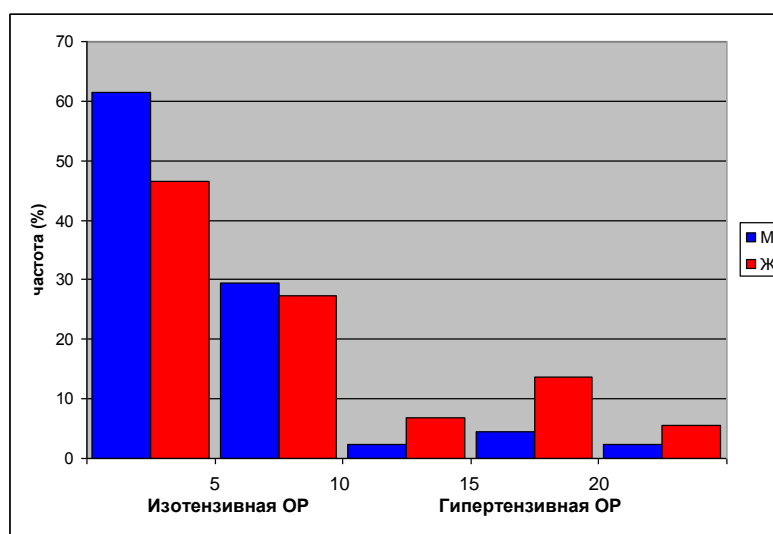


Рис. Распределение пациентов с АГ с учетом пола в зависимости от типов ортостатических реакций ДАД

В проблеме ортостатических реакций артериального давления у пациентов с АГ внимание уделяется преимущественно гипотензивной ОР [1, 3, 7, 8], тогда как гипертен-

зивная ОР практически не изучена. Хотя с позиции физиологического ответа на ортостаз эта реакция также должна иметь большое значение [5, 6]. Так, по данным [4] ги-

пертензивная ОР у пожилых с АГ является туре мы не нашли описания гипертензивных ОР как САД так и ДАД, равно как и критериев гипертензивной ОР САД и ДАД у пациентов с АГ.

Наши данные показывают, что у пациентов с АГ гипертензивный тип ОР артериального давления встречается примерно с такой же частотой, как и изотензивный (соответственно, у 48% и у 52%). Причем, гипертензивный тип ортостатических реакций ДАД более актуален для женщин (69%), чем для мужчин (31%). Это связано с тем, что у женщин в период постменопаузы наблюдается нарушение гормонального фона, а именно повышение уровня свободного тестостерона в плазме крови, что является важным патогенетическим фактором в развитии артериальной гипертензии [2]. Гипертензивный тип ортостатических реакций ДАД чаще встречается при мягкой степени (59%) и II стадии АГ(91%) с умеренным течением артериальной гипертензии. В соответствии с полученными результатами, у пациентов с АГ в отличие от здоровых добровольцев наблюдается незначительное повышение ДАД в диапазоне от 11 мм рт.ст. и выше в ортостатических реакциях. Это говорит о том, что при старении происходит постепенное развитие функциональных и структурных изменений сердечно-сосудистой системы, что также сочетается со снижением приспособительных механизмов регуляции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Eigenbrodt M.L., Rose K.M., Couper D.J. // Stroke. - 2000. - Vol. 31(10). - P. 2307-2313.
2. Collins P. // Heart - 2006. - № 92, Supl III. - P. 24-28.
3. Goldstein DS and others. // Neurology. - 2003. - Vol. 60. - P. 1327-1332.
4. Kazuomi Kario. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives. [Orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor in clinical study] / Kazuo Eguchi, Satoshi Hoshide, Yoko Hoshide, Yuji Umeda, Takeshi Mitsuhashi and Kazuyuki Shimada. - 2002. - P. 9-12.
5. LaMaca et al. // Clin Physiol. - 1999. - Vol. 19. - P. 111-120.
6. Radke A, et. al. // Evidence for a vestibulo-cardiac reflex in man. - 2003 - P. 736-737.
7. Rose K.M., Eigenbrodt M.L., Biga R.L. et al. // Circulation. - 2006 - Vol. 114(7). - P. 630-636.
8. Rose K.M, Tyroler H.A, Nardo C.J. // Am J Hypertens. - 2000 Jun. - Vol. 13(6 Pt 1). - P. 571-578.
9. M. Sahni, D.T. Lowenthal, J. Meuleman. // International Urology and Nephrology. - 2005. - Vol. 37. - P. 669-674.
10. Timothy C. Hain et al. // Orthostatic hypotension. Proceedings of National Institute of Health. - 2003. - Vol. 5. - P. 42
11. Wright RA and others. // Neurology. - 1998. - Vol. 51. - P. 120-124.

фактором риска немых инсультов. В литературе

ВЫВОДЫ

1. Гипертензивный тип ортостатических реакций диастолического артериального давления у пациентов с АГ встречается в два раза реже, чем у здоровых добровольцев.
2. Гипертензивный тип ортостатических реакций ДАД у пациентов с АГ встречается реже (48%), чем изотензивный тип (52%).
3. Возраст и продолжительность АГ не оказывают значимого влияния на частоту гипертензивного типа ортостатических реакций артериального давления.
4. Гипертензивный тип ортостатических реакций ДАД у мужчин (31%) реже, чем у женщин (69%).
5. При тяжелой степени АГ частота гипертензивного типа ортостатических реакций ДАД (12%) ниже изотензивного типа (28%).
6. При III стадии АГ частота гипертензивного типа ортостатических реакций ДАД (9%) выше изотензивного типа (6%).
7. С гипертензивным типом ортостатических реакций ДАД преобладают пациенты с умеренным течением АГ.

Представляется целесообразным исследование гипертензивной ортостатической реакции систолического и диастолического АД у пациентов с АГ на фоне терапии, направленной на снижение АД.

ГІПЕРТЕНЗИВНИЙ ТИП ОРТОСТАТИЧНОЇ РЕАКЦІЇ ДІАСТОЛИЧНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

А.Ю. Єгорова, М.І. Яблунський

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

РЕЗЮМЕ

Вивчено частотний розподіл гіпертензивної ортостатичної реакції (ОР) по змінах діастолічного артеріального тиску (ДАТ) під час переходу із кліностазу в ортостаз у пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ). В амбулаторних умовах обстежено 154 пацієнта з АГ (58 чоловіків й 96 жінок) у віці 63 ± 7 років. По збільшенню ДАТ при переході із кліностазу в ортостаз у пацієнтів виділяли 3 типи ОР: гіпертензивний, ізотензивний і гіпотензивний типи. У дослідження включалися особи із ізо- і гіпертензивним типами ОР, які склали 117 пацієнтів з АГ (44 чоловіків й 73 жінок). Критеріями ізотензивного типу ОР було відхилення ДАТ від установленого в ортостазі не більше ніж на 5 мм рт. ст. і гіпертензивного – його підвищення на 10 мм рт. ст. і більше. Виділені 4 груп пацієнтів з гіпертензивним типом ОР ДАТ з його підвищенням на 6-10, 11-15, 16-20, і більше 21 мм рт. ст. Гіпертензивний тип ортостатичних реакцій ДАТ в 48% пацієнтів з АГ й в 52% – ізотензивний тип. Висока частота зустрічальності гіпертензивного типу ОР ДАТ вимагають пильного вивчення з наступним тривалим спостереженням і лікуванням таких пацієнтів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: систолічний артеріальний тиск, діастолічний артеріальний тиск, ортостатичні реакції, артеріальна гіпертензія

HYPERTONIC TYPE OF DIASTOLIC BLOOD PRESSURE OF ORTHOSTATIC REACTION IN PATIENTS OF ARTERIAL HYPERTENSION

A.Yu. Yegorova, M.I. Iabluchanskyi
V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

SUMMARY

Frequency distribution of hypertensive orthostatic reaction (OR) according to diastolic blood pressure (DBP) changes were studied in arterial hypertension (AH) patients. 154 out-clinic patients with AH (58 males and 96 females) median age 63 ± 7 years were examined. According to DBP increase during the patients transition from clinostasis to orthostasis 3 types of OR were identified: hypertensive, isotensive and hypotensive types. Persons with iso- and hypotensive types of OR were included in the study, that included 117 patients with AH (44 males and 73 females). Criteria of isotensive type of OR were changes of DBP from the identified during the orthostasis not more than on 5 mm/Hg and for hypertensive – its increase on 10 mm/Hg and more. 4 groups of patients with hypertensive OR were identified according to the DBP increase on 6-10, 11-15, 16-20, and more than 21 mm/Hg. Hypertensive type of DBP OR was found in 48% of patients with AH and isotensive type in 52%. High frequency of hypertensive type of DBP OR prevalence requires precise research with further long term follow-up and treatment of such patients.

KEY WORDS: systolic blood pressure, diastolic blood pressure, orthostatic reactions, arterial hypertension

УДК: 616.367-003.7-07-089

СОЧЕТАНИЕ ХОЛАНГИТА И РЕЗИДУАЛЬНОГО ХОЛЕДОХОЛИТИАЗА

Ю.Б. Захарченко, В.С. Шевченко
Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

РЕЗЮМЕ

Изучены закономерности развития острого холангита при резидуальном холедохолитиазе. Проанализированы результаты обследования 23 пациентов, мужчин 6 (26,1%), женщин, 18 (73,9%), в возрасте от 37 до 69 лет, с резидуальным холедохолитиазом. Наружный дренаж холедоха имели 8 (34,8%) поступивших в стационар больных. Диагностическая программа включала в себя клинико-лабораторные методы исследования, ультразвуковое сканирование, фистулохолангиографию или эндоскопическую ретроградную холангиографию, эндоскопическое исследование верхнего отдела желудочно-кишечного тракта с визуализацией фатерова сосочка, бактериологическое исследование желчи, гистологическое исследование, холедохоманометрию. Во всех случаях резидуального холедохолитиаза выявлено наличие острого холангита, в 14 (60,9%) случаях имел место фибринозный холангит, гнойный холангит наблюдался в 9 (39,1%) случаях. При бактериологическом исследовании из желчи выделено кишечную палочку, протей, клебсиеллу, энтерококк, неспорообразующие анаэробы. Таким образом, резидуальный холедохолитиаз сопровождается острым холангитом различной степени выраженности. Этот факт следует учитывать при планировании лечебной программы у больных с резидуальным холедохолитиазом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: холангит, холедохолитиаз, резидуальный холедохолитиаз, желчные протоки, желчекаменная болезнь

Частота холедохолитиаза при желчекаменной болезни составляет 5-23% и увеличивается с возрастом. Резидуальный холедохолитиаз имеет место в 4-18% случаев постхолецистэктомического синдрома, сводя на нет положительные результаты оперативного лечения калькулезного холецистита [1-5]. В последнее время в связи с внедрением высокоинформативных методов исследования заметно снизился процент резидуального холедохолитиаза, однако наиболее часто он сопутствует оперативным вмешательствам, выполняемым по поводу желчекаменной болезни [4, 5]. Причины, определяющие существование резидуального холедохолитиаза можно разделить на субъективные (выбор неадекватной диагностической программы, неверная интерпретация полученных данных обследования) и объективные (существующие пределы точности каждого из используемых методов исследования, обеспечивающие получение ложноотрицательных результатов при наличии конкрементов). Принимая во внимание современные данные о сложности патологических процессов, происходящих в гепатопанкреатодуоденальной зоне при желчекаменной болезни и особенно при ее осложненных формах течения, в каждом случае резидуального холедохолитиаза следует внимательно подходить к выбору диагностической и лечебной программы с учетом вероятности сочетанной патологии желчевыделительной системы [1, 3]. Так как наличие камней в желчных протоках вызывает различные степени выраженности холестаза, который является одним из основных условий развития холангита, у больных с резидуальным холедохолитиазом рационально было бы строить диагностическую программу с учетом выявления холангита с целью дальнейшего обеспечения адекватной патогенетичной лечебной программы.

В научных публикациях, относящихся к хирургии желчевыделительной системы, последних лет уделяется значительное внимание изучению патогенеза острого гнойного холангита. Отмечается важность изучения проблемы сочетания резидуального холедохолитиаза и острого гнойного холангита в плане их причинно следственных отношений, а также выработки адекватной лечебной программы у пациентов [3, 4, 5, 6].

К настоящему времени нет единства во взглядах в отношении причинно следственной связи резидуального холедохолитиаза и острого холангита, что не позволяет выработать адекватную лечебную программу с учетом возможностей использования методов малоинвазивной хирургии. Сложность данной проблемы определяется значительной

глубиной расположения и сложностью анатомического строения желчевыделительной системы, которая по сути в данном случае представляет собой очаг микробного воспаления. Использование дуоденоскопических вмешательств на большом дуоденальном сосочке позволяет частично приблизиться к решению этой проблемы [3, 4, 5, 6].

Работа выполнена в соответствии с комплексной научно-исследовательской работой кафедры хирургических болезней медицинского факультета Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина «Разработка малоинвазивных оперативных вмешательств с использованием низких температур в лечении больных желчекаменной болезнью и язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки» номер регистрации 0100U005308.

Целью настоящего исследования явилось изучение закономерности развития острого холангита при резидуальном холедохолитиазе. Мы ставили перед собой задачу определить зависимость выраженности острого холангита от степени патологических изменений желчных протоков в условиях резидуального холедохолитиаза.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты лечения 23 пациентов, мужчин 6 (26,1%), женщин 17 (73,9%), в возрасте от 37 до 69 лет (средний возраст составил $59,1 \pm 5,4$ лет), поступивших в клинику с диагнозом резидуального холедохолитиаза в сроки от 2 до 16 недель после выполнения операции холецистэктомии. Наружный дренаж гепатохоледоха с суточным желчеотделением от 300 до 700 мл (средний объем составил $471 \pm 18,3$ мл) имел место у 8 (34,8%) больных, которым в сроки от 2 до 5 (в среднем $3,82 \pm 0,12$ недель) недель перед поступлением была выполнена операция холецистэктомия с холедохолитотомией. Резидуальный характер холедохолитиаза подтверждался небольшим сроком после оперативного вмешательства, наличием клинических проявлений в послеоперационном периоде в виде приступообразных болей с признаками механической желтухи, ультразвуковыми признаками холестаза и конкрементов в гепатикохоледохе.

Диагностическая программа включала в себя объективное обследование, лабораторное исследование, ультразвуковое сканирование, эндофиброскопическое исследование верхнего отдела желудочно-кишечного тракта с визуализацией фатерова сосочка, фистулохолангиографию или эндоскопическую ретроградную холангиографию, бактериологическое исследование желчи, холедохома-

нометрию, гистологическое исследование биоптатов из большого дуоденального сосочка. Все исследования проводили по стандартным методикам. При определении выраженности холангита использовали классификацию М.И. Кузина (1983).

Результаты исследования обработаны методом вариационной статистики с использованием стандартных программ «Microsoft Excel – 2003».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Клинические проявления, характерные для острого холангита (триада Шарко или пентада Рейнолдса) имели место у 6 (26,1%) пациентов, во всех остальных случаях диагноз острого холангита был поставлен после визуализации воспалительных изменений желчи и верифицирован при ее бактериологическом исследовании.

Ультразвуковым методом признаки холестаза в виде расширения желчных протоков выявлены в 15 (65,2%), конкременты выявлены в 5 (21,7%), толстая гиперэхогенная стенка гепатикохоледоха в 18 (78,3%), визуализация внутривисцеральных мелких желчных протоков в виде трубчатых структур с гиперэхогенными стенками в 10 (43,5%), увеличение головки поджелудочной железы с изменением эхоструктуры в 12 (52,2%), расширение вирсунгова протока в 3 (13%) случаях.

Установлено наличие холедохолитиаза во всех случаях. Выявление камней желчных протоков в виде дефектов наполнения у 8 (34,8%) больных с наружным дренажем холедоха было установлено при фистулохолангиографии и не потребовало выполнения эндоскопической ретроградной холангиографии, которая позволила верифицировать холедохолитиаз у остальных 15 (65,2%) пациентов без наружного дренажа. Количество конкрементов гепатикохоледоха было от 1 до 4 (в среднем $2,58 \pm 0,14$), их размеры находились в пределах от 4 до 17мм (в среднем $13,52 \pm 1,62$ мм), ширина гепатикохоледоха находилась в пределах от 9 до 28мм (в среднем $21,82 \pm 1,86$ мм). Признаки полного блока желчотока конкрементом в виде отсутствия поступления контрастного препарата в двенадцатиперстную кишку диагностировано в 11 (47,8%) случаях.

При дуоденофиброскопическом исследовании в 21 (91,3%) случае выявлена патология большого дуоденального сосочка, явившаяся следствием длительного течения желчекаменной болезни и воспалительных изменений в результате сопутствующего острого холангита, верифицированная гистологически. Гиперплазия слизистой ампу-

лы фатерова соска в 18 (85,7%), склеротические изменения фатерова сосочка в 3 (14,3%), парапапиллярный дивертикул 6 (28,6%), острый папиллит в 20 (95,2%), деструктивные поражения вследствие вклиненных конкрементов в 3 (14,3%) случаях.

У всех больных имели место визуальные изменения желчи, полученной из наружного желчного дренажа или после эндоскопической ретроградной катетеризации холедоха, характерные для острого холангита. Признаки острого фибринозного холангита – мутная густая желчь с хлопьями фибрина, имели место у 8 (34,8%) больных с наружным желчным свищем и у 6 (26,1%) больных с частичным нарушением желчотока не имеющим наружного желчного дренажа и шириной гепатикохоледоха до 14мм (в среднем $11,68 \pm 1,12$ мм). Признаки острого гнойно-некротического холангита – присутствие гноя в желчных протоках, имели место у 5 (21,7%) больных имеющих полный блок желчотока конкрементом при ширине гепатикохоледоха больше 16мм (в среднем $13,81 \pm 1,48$ мм) и у 4 (17,4%) при частичном холестазе и ширине гепатикохоледоха более 12мм (в среднем $10,49 \pm 0,96$ мм). К тому же, диагноз холангита был верифицирован получением роста микроорганизмов при посевах желчи во всех случаях. При этом получен рост кишечной палочки, протей, клебсиллы, энтерококков, неспорообразующих анаэробов. Последние были получены у больных с гнойно-некротическим холангитом. Холедохоманометрия выявила желчную гипертензию в пределах от 165 до 350мм вод. ст. (в среднем $296,32 \pm 16,93$ мм вод.ст.).

Общеизвестно, что острый холангит является синдромом спутником механической желтухи, точнее нарушения пассажа желчи [1, 2, 4]. Этот факт, стал особенно очевиден после внедрения в клиническую практику дуоденоскопических исследований и инструментальных вмешательств у больных с осложненным течением желчекаменной болезни, позволившим объективно верифицировать холангит. При этом большая часть случаев острого холангита протекает без характерной клинической картины этого заболевания известной под названием триады Шарко или при тяжелом течении пентады Рейнолдса, и поэтому ранее остававшиеся не диагностированными. Причиной тому служит хронизация воспалительного процесса, снижение реактивности организма, преклонный возраст больных, тяжелая сопутствующая патология [4, 5]. В последнее время появились работы, свидетельствующие о значительном снижении иммунитета у больных с длительным осложненным течением жел-

чекаменной болезни [5, 6] У больных с резидуальным холедохолитиазом положение усугубляется перенесенной накануне операционной травмой. В результате, с одной стороны при резидуальном холедохолитиазе клинические проявления холангита в большинстве случаев не выражены, с другой – основное внимание в процессе лечения уделяется решению проблемы удаления конкрементов, которые более настойчиво напоминают о себе стойким желчеистечением по наружному дренажу холедоха или болевыми приступами с желтухой. При отсутствии адекватной терапии острого холангита, после того, как удалены конкременты, он приобретает вялое течение с прогрессированием морфологических изменений желчных протоков и ткани печени, кроме того, сохраняется угнетение иммунных реакций, которое имеет место в остром периоде [2, 3, 4].

Обращаясь к вопросу о воспалительных изменениях желчных протоков у пациентов с резидуальным холедохолитиазом, правомерно разделить их на две группы. Первая группа больных, не имеющих длительного анамнеза желчекаменной болезни и грубых патологических изменений желчного дерева, включая область фатерова сосочка. Холедохолитиаз у них непродолжителен и обусловлен миграцией конкрементов из желчного пузыря в ближайшем предоперационном периоде или во время оперативного вмешательства. У этой группы больных воспалительные изменения желчных протоков при резидуальном холедохолитиазе, как правило, выражены незначительно и ограничиваются острым катаральным или фибринозным холангитом. Вторая группа – больные с длительным анамнезом желчекаменной болезни, выраженной патологией желчных протоков в виде расширения диаметра гетохоледоха вплоть до S-образного изгиба, утолщения стенки, склеротических изменений внутри-

печеночных желчных протоков, морфологическими изменениями зоны фатерова сосочка в виде гиперплазии, склероза, парапапиллярных дивертикулов. Холедохолитиаз у больных этой группы отличается длительным течением с сопутствующим хроническим холангитом, о чем свидетельствуют изменения стенки протоков преимущественно в зоне нахождения конкрементов. Поэтому, резидуальный холедохолитиаз в этой группе сопровождается обострением ранее существующего хронического холангита и проявляется в тяжелых формах – фибринозно-язвенный или гнойно-некротический острый холангит.

ВЫВОДЫ.

1. Резидуальный холедохолитиаз сопровождается развитием острого холангита.
2. Степень выраженности острого холангита при резидуальном холедохолитиазе находится в прямой зависимости от степени расширения желчных протоков и нарушения пассажа желчи.
3. При построении лечебно-диагностической программы у больных с резидуальным холедохолитиазом следует учитывать степень выраженности и характер воспалительных изменений желчного дерева.

Дальнейшая разработка элементов лечебной программы острого холангита в плане как местного лечения с использованием эндохирургических методик, так и системного применения современных лекарственных препаратов. Определение объективных критериев, указывающих на купирование воспалительного процесса в стенке желчных протоков, позволит в каждом конкретном случае регулировать продолжительность как местного, так и системного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахаладзе Г.Г.// Consilium-medicum. Приложение. - 2003. - Т. 5, № 4. - С. 1-7.
2. Балалыкин А.С., Снигирев Ю.В., Гвоздик В.В. и др.// Клин. эндоскопия. - 2006.- № 2(8). - С. 13-19.
3. Бычков С.А., Гринев Р.Н., Морозов С.А. // Харківська хірургічна школа. - 2007. - №2. - С. 205-207.
4. Ермаков Е.А., Лищенко А.Н. // Хирургия. - 2003. - № 6. - С. 68-75.
5. Леонов В.В., Яковцов У.П., Донцов И.В.//Укр. ж. малоінв. та ендоск. хірургії. -2007.- №4.-С.30-31.
6. Харнас С.С., Синицин В.Е., Шехтер А.И. и др. // Хирургия. - 2003. - № 6. - С. 42-47.

ПОСДНАННЯ ХОЛАНГІТУ ТА РЕЗИДУАЛЬНОГО ХОЛЕДОХОЛІТІАЗУ

Ю.Б. Захарченко, В.С. Шевченко

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

РЕЗІОМЕ

Вивчені закономірності розвитку гострого холангиту при резидуальному холедохолітіазі. Проаналізовано результати обстеження 23 пацієнтів, чоловіків 6 (26,1%), жінок 18 (73,9%), віком від 37 до 69

років, з резидуальним холедохолітіазом. Зовнішній дренаж холедоха мали 8 (34,8%) хворих, що надійшли до стаціонару. Діагностична програма включала в себе клінічно-лабораторні методи дослідження, ультразвукове сканування, фістулохолангіографію або ендоскопічну ретроградну холангіографію, ендоскопічне дослідження верхнього відділу шлунково-кишкового тракту з візуалізацією великого дуоденального пиптика, бактеріологічне дослідження жовчі, гістологічне дослідження, холедохоманометрію. У всіх випадках резидуального холедохолітіазу визначено наявність гострого холангіту, в 14 (60,9%) випадках мав місце фібринозний холангіт, гнійний холангіт спостерігався в 9 (39,1%) випадках. При бактеріологічному дослідженні із жовчі виділено кишечну паличку, клебсієлу, ентерококк, неспорують анаероби. Таким чином, резидуальний холедохолітіаз супроводжується розвитком гострого холангіту різного ступеню тяжкості. Цей факт слід враховувати при плануванні лікувальної програми хворих з резидуальним холедохолітіазом.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: холангіт, холедохолітіаз, резидуальний холедохолітіаз, жовчні протоки, жовчнокам'яна хвороба

CHOLANGITIS IN RESIDUAL CHOLEDOCHOLITHIASIS

Yu.B. Zakharchenko, V.S. Shevchenko
V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

SUMMARY

The acute cholangitis development rules in residual choledocholithiasis were studied. The task was set to identify dependence of acute cholangitis expression on bile ducts pathological lesions degree in residual choledocholithiasis. 23 patients with residual choledocholithiasis, 6 (26,1%) men and 18 (73,9%) women aged 37 to 69. 8 (34,8%) patients delivered to the hospital had external drainage of choledoch. Diagnostic program included clinical laboratory methods of investigation, ultrasound scanning, fistulocholangiography and retrograde cholangiography, endoscopic investigation of the upper portion of gastro-intestinal tract with Vater's papilla visualization, bacteriological examination of bile, histological investigation, choledochomanometry. In all cases of residual choledocholithiasis there were revealed evidence of acute cholangitis, in 14 (60,9%) cases – fibrinous cholangitis, acute purulent cholangitis – in 9 (39,1%) cases. The bacteriological investigation of bile revealed colon bacillus, Proteus, Klebsiella, enterococcus, anaerobes non-sporeformers. Thus, residual choledocholithiasis was attended by acute cholangitis of various degree of manifestation. It should be considered in planning of treatment program for patients with residual choledocholithiasis.

KEY WORDS: cholangitis, choledocholithiasis, residual choledocholithiasis, bile ducts, cholelithiasis

УДК: 616.12-008.331.1-092.612.018-085

ВЛИЯНИЕ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕССА НА ФУНКЦИЮ ЭНДОТЕЛИЯ И АПОПТОЗ ПРИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ, ВОЗМОЖНОСТИ ТЕРАПИИ АТ₁-БЛОКАТОРОМ КАНДЕСАРТАНОМ

П.Г. Кравчун, В.Д. Бабаджан, Ибрагим Муса Маник, Т.В. Горбач
Харьковский национальный медицинский университет, Украина
Городская клиническая больница № 27, г. Харьков, Украина

РЕЗЮМЕ

Обследовано 45 больных с умеренной артериальной гипертензией, кандесартан назначали в дозе 16 мг/сут. в течение 3 недель. Установили, что проявлением эндотелиальной дисфункции при артериальной гипертензии является не только повышенное образование эндотелина-1, но и включение NO в процессы свободно-радикального окисления белков. В результате терапии кандесартаном происходит торможение избыточного перекисного окисления белков, активация антиоксидантной защиты, нормализация активности eNO-синтазы, содержания S-нитрозотиолов и уменьшение активности эндотелина-1 в крови. Терапия кандесартаном способствует замедлению апоптоза, уменьшению концентрации FAS-лиганда в крови.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: артериальная гипертензия, кандесартан, свободно-радикальное окисление, антиоксидантная система, оксид азота, эндотелин

Свободно-радикальное окисление (СРО) необходимо для нормального функционирования организма [1]. СРО способствует уни-

чтожению отживших клеток, предупреждает злокачественную трансформацию клеток, модулирует энергетические процессы за счет

активности дыхательной цепи в митохондриях, пролиферацию и дифференциацию клееток, транспорт ионов, участвует в регуляции проницаемости клеточных мембран, в разрушении поврежденных хромосом [2]. Регулирующие функции молекул активного кислорода у здорового человека могут трансформироваться в их повреждающее влияние. Оно существенно при воздействии свободных радикалов на конформацию структурных и функциональных белков, на процессы образования биологически активных соединений, в том числе гормонов, обмен липидов [3].

При артериальной гипертензии (АГ) обнаружена причинно-следственная связь между активацией процессов свободно-радикального окисления (СРО) липидов и белков в тканях и характером повреждений органов сердечно-сосудистой системы [4, 5].

Показано, что активация СРО оказывает повреждающее действие на нормальное течение биохимических процессов и функцию тканевых структур органов сердечно-сосудистой системы. Патологическое СРО нарушает синтез простагландинов, окисление катехоламинов, способствует нарушению регуляции АД и прогрессированию гиперто-

нической болезни [6].

Повышенное образование гидроксильных радикалов и пероксинитрита с образованием окисленных форм белков, липопротеидов низкой и очень низкой плотности при гипертонической болезни (ГБ) способно оказывать повреждающее действие на сосудистый эндотелий [7]. Патогенность СРО будет тем значительнее, чем меньше будет выработка липопротеидов высокой плотности как антиоксидантного соединения [8].

Одним из основных биохимических маркеров дисфункции эндотелия является дефицит оксида азота – NO (либо недостаточная его продукция, либо его инактивация). При АГ к дефициту NO приводит образование избыточного количества свободных радикалов, деградация брадикинина, сниженная активность NO-синтазы [9, 10, 11]. Окислительный стресс, дисфункция эндотелия и апоптоз могут сами по себе способствовать прогрессированию АГ, дополняя друг друга в виде самоподдерживающейся системы. Если этот круг не прервать, то окислительный стресс, дисфункция эндотелия и апоптоз, развивающиеся в течение многих лет, могут привести к прогрессирующему повреждению органов-мишеней (рис.) [12].

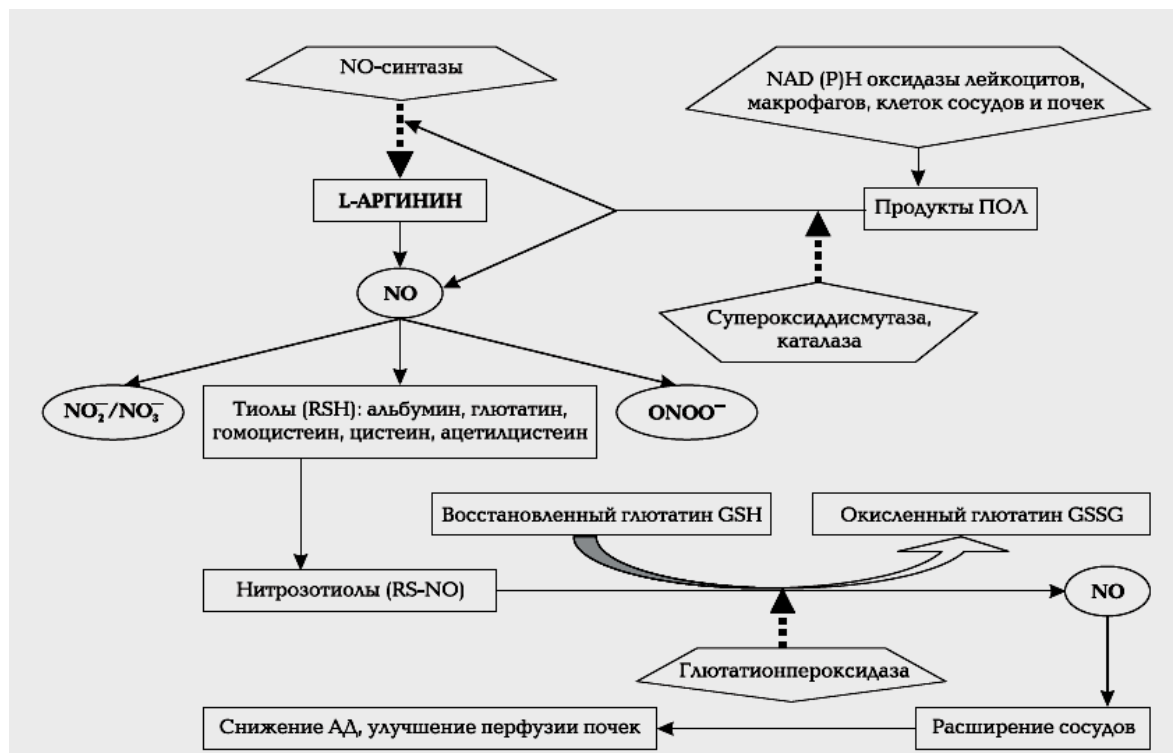


Рис. Роль ферментов антиоксидантной системы в регуляции содержания NO, артериального давления и функции почек при артериальной гипертензии

Основной механизм действия АТ₁-блокаторов заключается в блокировании рецепторов ангиотензина II, через которые осуществляются основные отрицательные эффекты этого гормона [10]. При этом в отли-

чие от ингибиторов АПФ образование ангиотензина II не нарушается. К отрицательным эффектам ангиотензина II относятся вазоконстрикция, увеличение секреции эндотелина, стимуляция образования перекис-

ных радикалов, гипертрофия гладкомышечных клеток, повышение активности ингибитора тканевого активатора плазминогена 1-го типа. Эти эффекты обеспечивают прогрессирующее повреждение сосудов при ГБ и потенцируют атерогенез [8]. В то же время стимуляция ангиотензином II незаблокированных рецепторов 2-го типа вызывает вазодилатацию, увеличение продукции NO, стимуляцию антипролиферативных процессов [10, 11]. Dominiczak A. и соавт. в 2001 г. [11] впервые в клинико-биохимическом исследовании показали, что при применении блокаторов рецепторов ангиотензина II уменьшает образование перекисных радикалов в артериальной стенке. Данное исследование явилось обоснованием изучения влияния AT₁-блокатора кандесартана на показатели антиоксидантной защиты у больных ГБ, обсуждаемого в данной работе.

Цель работы – выяснение роли активации свободно-радикального окисления в развитии эндотелиальной дисфункции, апоптоза у больных гипертонической болезнью и пути их медикаментозной коррекции кандесартаном.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 45 больных ГБ с умеренной АГ, средний возраст – (53±4) года. Лечение проводилось в кардиологическом отделении городской клинической больницы № 27 (г. Харьков). В группу контроля (n=11) вошли здоровые лица, обследованные после клинико-лабораторного исключения соматической патологии.

По уровню АД все больные были отнесены в группу с умеренной АГ, длительность заболевания составила (15,4±2,6) лет. ИБС наблюдалась у 91,1% больных (41 чел.). Среди них у 61% больных (25 чел.) диагностирована стабильная стенокардия напряжения I ф. кл.; у 39% (16 чел.) стабильная стенокардия напряжения II ф. кл. Перенесенный инфаркт миокарда (ИМ) в анамнезе зарегистрирован у 4,3% больных (2 чел.). Явления хронической СН I ф. к. по классификации NYHA наблюдалась в 49,2% случаев (22 чел.), II ф. к. – в 50,6% (23 чел.).

Об активности перекисного окисления белков (ПОБ) судили по концентрации альдегид-фенилгидразона (АФГ) в сыворотке крови [13].

В качестве показателей свободно-радикального окисления липидов и белков использовали показатели общей антиоксидантной активности (ОАО) [14] и активности супероксиддисмутазы (СОД) [15] в сыворотке крови.

Для выявления особенностей состояния

функции эндотелия определяли активность eNO-синтазы и S-нитрозотиолов в сыворотке крови [16]. Вышеперечисленные показатели определяли спектро-фотометрическим методом на фотометре СФ-46 [17, 18].

Количественное определение эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови иммуно-ферментным методом проводилось с помощью наборов реактивов фирмы DRG (США). Концентрацию FAS-лиганда в крови (маркера апоптоза) определяли иммуно-ферментным методом также с помощью стандартных наборов реактивов фирмы DRG (США). Ход определения биохимических показателей проводился согласно инструкциям фирмы. Экстинкцию супернатанта определяли с помощью спектрофотометра «Statfax» (США), предназначенного для иммуно-ферментных исследований [17, 18].

Биохимические показатели определяли в базальных условиях в первые сутки после поступления больных в клинику и в конце курса терапии, через 3-4 недели. Полученные данные анализировали методами вариационной статистики, расчеты осуществляли с использованием программы для статистической обработки данных Excel [19].

Проводимая терапия: назначению лекарственных препаратов обследованным больным на амбулаторном этапе предшествовал 7 дневный период плацебо. В последующем больные АГ были включены в группу сравнения (n=45), которым назначалась терапия блокатором AT₁-рецепторов кандесартаном в дозе 16 мг/сут. В случае недостаточного клинического эффекта на 3-й неделе лечения дополнительно назначался диуретик индапамид в дозе 2,5 мг/сут. В группу контроля (n=11) вошли здоровые лица, обследованные после клинико-лабораторного исключения соматической патологии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Гипотензивный эффект кандесартана у больных умеренной АГ развивался постепенно в течение 2-х недель и достигал максимума в конце 2-й недели лечения. Назначение терапии, включавшей AT₁-блокатор (кандесартан) и, в случае недостаточного клинического эффекта монотерапии, диуретик индапамид у обследованных больных ГБ приводило к уменьшению количества и выраженности субъективных проявлений, улучшению самочувствия и работоспособности, снижению уровня АД. САД и ДАД в группе до лечения составили (165±5) мм рт.ст. и (106±3) мм рт.ст., к концу 3-й недели – соответственно (131±4) мм рт.ст., (p<0,005) и (88±2) мм рт.ст., (p<0,005). Таким образом, у всех обследованных больных

зарегистрирован полный антигипертензивный эффект, заключавшийся в снижении систолического АД ниже 140 мм рт. ст., а диастолического АД – ниже 85 мм рт. ст. концу третьей недели терапии.

У больных АГ по сравнению с контролем была выявлена активация СРО белков (увеличение АФГ, СОД, $p < 0,05$) в сочетании с резким снижением компенсаторных возможностей системы антиоксидантной защиты (уменьшение ОАО, $p < 0,05$), что способствовало накоплению в органах и тканях токсичных продуктов ПОБ и явилось подтверждением активации оксидативного стресса у обследуемых больных АГ.

Особенности соотношений эндотелий-

зависимых показателей у больных АГ в сравнении с группой контроля характеризовались увеличением активности эндотелиальной NO-синтазы, снижением содержания S-нитрозотиолов на фоне повышения концентрации ЭТ-1 и носили достоверный характер ($p < 0,05$). Установленная динамика эндотелий-зависимых показателей отражает проявления эндотелиальной дисфункции у обследованных больных умеренной АГ.

Нами установлено значительное, более, чем в 3 раза увеличение концентрации растворимого рецептора апоптоза (FAS-лиганда, $p < 0,05$) в крови больных умеренной АГ по сравнению с группой контроля (табл. 1).

Таблица 1
Динамика метаболических показателей, показателей функции эндотелия и апоптоза у больных умеренной артериальной гипертензией под влиянием терапии кандесартаном ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=11)	Группа сравнения	
		Кандесартан (+ индапамид) (n=45)	
		До лечения	После лечения
Метаболические показатели			
Альдегид-фенилгидразон, мкмоль/л	0,052±0,021	0,109±0,016*	0,081±0,007
Супероксиддисмутаза, мкмоль/л	2,36±0,41	5,24±0,69*	3,99±0,69
Общая антиоксидантная активность, ЕД	58,3±1,8	33,7±1,4*	44,3±1,5**
Эндотелий-зависимые показатели			
Эндотелиальная NO-синтаза, пмоль/мин/мг белка	0,754±0,056	0,975±0,035*	0,796±0,048**
S-нитрозотиолы, ммоль/л	0,59±0,14	0,34±0,18*	0,48±0,15**
Эндотелин-1, пг/мл	4,89±0,26	8,14±0,18*	5,42±0,12
Маркер апоптоза			
FAS-лиганд, нг/мл	0,95±0,06	3,38±0,06*	2,41±0,04**

* - различия средних величин достоверны ($p < 0,05$) при сравнении таковых между группой больных АГ и контролем.

** - различия средних величин достоверны ($p < 0,05$) в сравнении с показателями до лечения.

Выявленный факт резкого увеличения концентрации растворимого рецептора апоптоза (FAS-лиганда) в крови больных АГ в сочетании с изменениями соотношений эндотелий-зависимых показателей свидетельствуют об активации апоптоза эндотелия у больных АГ в условиях активации оксидативного стресса, вызванного повышенным АД и увеличением общего периферического сосудистого сопротивления [20].

Повреждение сосудистого эндотелия при АГ, по-видимому, являются следствием патогенного влияния гидроксильных радикалов и пероксинитрита с образованием окисленных форм белков и липопротеидов [21]. Установлено, что избыточное количество NO подавляет активность eNO-синтазы в клетках за счет взаимодействия с супероксидом и, возможно, в результате десенситизации гуанилатциклазы, приводящей к снижению цГМФ в клетке и, как следствие, к повышению концентрации внутриклеточного кальция [22].

В результате приема больными умеренной АГ кандесартана отмечено снижение уровня продуктов ПОБ – концентрация альдегид-фенилгидразона в сыворотке крови

снизилась на 25,7% ($p < 0,05$). Об активации ферментов антиоксидантной защиты в результате проведенной терапии свидетельствовало снижение активности (увеличение потребления субстратом) СОД на 23,8% ($p < 0,05$). Общая антиоксидантная активность (результатирующий показатель) в конце лечения также увеличилась на 24% ($p < 0,05$) (табл. 1.).

Динамика показателей активности перекисных и антиоксидантных процессов у больных умеренной АГ свидетельствует о том, что влияние терапии кандесартаном на состояние процессов перекисидации заключается в активации собственных защитных систем организма, а именно, в стимулировании ферментов антиоксидантной защиты, что способствует снижению содержания продуктов ПОБ у больных АГ. Однако, наблюдающиеся у обследованных больных умеренной АГ благоприятные сдвиги в активности ферментов антиоксидантной защиты, по-видимому, не могут полностью компенсировать оксидативный стресс, что проявляется в более низкой общей антиоксидантной активности сыворотки крови в данной группе больных по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

В результате терапии кандесартаном косвенным методом установлено увеличение продукции NO эндотелием (показано увеличение eNO-синтазы и S-нитрозотиолов, $p < 0,05$), уменьшение активности ЭТ-1 ($p < 0,05$), что свидетельствовало о нормализующем действии препарата на показатели функции эндотелия и клинически сопровождалось стойким снижением уровня АД (табл. 1.). Однако, некоторые эндотелий-зависимые показатели у больных умеренной АГ, такие как концентрация ЭТ-1 в плазме крови после лечения не достигли значений группы контроля, что, очевидно, говорит о некотором сохранении патогенетического потенциала дисфункции эндотелия в обследуемой группе больных АГ, несмотря на клинически эффективную антигипертензивную терапию.

Антиоксидантные свойства антигипертензивной терапии кандесартаном можно объяснить ее прямым и непрямым действием, которое реализуется как через активацию антиоксидантных систем, так и путем нормализации функции эндотелия, способству-

ющим уменьшению свободно-радикального окисления в тканях сердечно-сосудистой системы [5, 6, 11].

В процессе терапии кандесартаном наблюдалось некоторое торможение апоптоза (снижение концентрации FAS-лиганда в сыворотке крови, $p < 0,05$), что является потенциально благоприятным фактором, отражающим улучшение функционирования сосудистого эндотелия у больных АГ (табл. 1.). Полученные нами результаты согласуются с данными [32], которые установили наличие обратной корреляционной зависимости между FAS-лигандом и содержанием NO в эндотелии [23].

С целью уточнения роли оксидативного стресса в развитии дисфункции эндотелия, формировании процессов апоптоза мы разделили обследованных больных умеренной АГ по степени активности ЭТ-1 на имеющих дисфункцию эндотелия (ЭТ-1 $> 5,5$ пг/мл) и не имеющих дисфункцию эндотелия (ЭТ-1 $< 5,5$ пг/мл) (табл. 2).

Таблица 2

Динамика метаболических показателей, эндотелиальных факторов и маркера апоптоза у больных умеренной артериальной гипертензией в зависимости от функции эндотелия под влиянием терапии кандесартаном ($M \pm m$)

Показатель	С дисфункцией эндотелия, ЭТ-1 $> 5,5$ пг/мл		Без дисфункции эндотелия, ЭТ-1 $< 5,5$ пг/мл	
	Кандесартан (+ индапамид) (n=33)		Кандесартан (+ индапамид) (n=12)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Метаболические показатели				
Альдегид-фенилгидразон, мкмоль/л	0,139 \pm 0,012*	0,099 \pm 0,008**	0,101 \pm 0,006*	0,075 \pm 0,009**
Супероксиддисму-газа, мкмоль/л	5,81 \pm 0,33	4,22 \pm 0,43**	5,03 \pm 0,48	3,79 \pm 0,26**
Общая антиоксидантная активность, ЕД	30,2 \pm 1,6*	41,7 \pm 1,4**	37,5 \pm 1,2*	48,6 \pm 1,3**
Эндотелий-зависимые показатели				
Эндотелиальная NO-синтаза, пмоль/мин/мг белка	1,253 \pm 0,046*	0,964 \pm 0,041**	0,936 \pm 0,032*	0,618 \pm 0,024**
S-нитрозотиолы, ммоль/л	0,25 \pm 0,09*	0,38 \pm 0,11**	0,39 \pm 0,08*	0,55 \pm 0,12**
Эндотелин-1, пг/мл	12,274 \pm 0,24*	7,34 \pm 0,17	5,49 \pm 0,16*	4,93 \pm 0,15
Маркер апоптоза				
FAS-лиганд, нг/мл	4,56 \pm 0,04*	3,93 \pm 0,06**	3,12 \pm 0,05*	2,06 \pm 0,07**

* - различия средних величин достоверны ($p < 0,05$) при сравнении таковых между группами больных АГ с дисфункцией эндотелия и без дисфункции эндотелия до лечения.

** - различия средних величин достоверны ($p < 0,05$) в сравнении с показателями до лечения.

У больных АГ с нормальной (или близкой к ней) функцией эндотелия (12 человек), уровень ЭТ-1 в плазме крови до лечения составил 5,49 \pm 0,16 пг/мл, в группе больных АГ с эндотелиальной дисфункцией (33 человек) уровень ЭТ-1 в плазме крови до лечения составил 12,274 \pm 0,24 пг/мл, $p < 0,05$.

У больных АГ с дисфункцией эндотелия до лечения наблюдалась достоверно большая активация СРО белков, значения АФГ, СОД были больше, чем в группе больных умеренной АГ, не имеющих дисфункции эндотелия, $p < 0,05$. ОАО у больных АГ с эндотелиаль-

ной дисфункцией была достоверно меньше, чем у больных, не имеющих дисфункции эндотелия ($p < 0,05$), что явилось признаком большей активности оксидативного стресса в данной категории больных АГ (табл. 2).

После лечения кандесартаном у больных умеренной АГ как с эндотелиальной дисфункцией, так и без нее наблюдалась благоприятная динамика показателей ПОБ – снижение концентрации альдегид-фенилгидразона в сыворотке крови, несколько более выраженное у больных, не имеющих дисфункции эндотелия ($p < 0,05$). Об активации фер-

ментов антиоксидантной защиты у больных АГ результате проведенной терапии свидетельствовало достоверное ($p < 0,05$) снижение активности (увеличение потребления субстратом) СОД в обеих сравниваемых группах. Общая антиоксидантная активность (результатирующий показатель) в конце лечения достоверно ($p < 0,05$) увеличилась как у больных, не имеющих дисфункции эндотелия, так и у больных АГ с эндотелиальной дисфункцией (табл. 2). Необходимо отметить, что хотя численные значения величин метаболических показателей после лечения в группе больных АГ, не имеющих дисфункции эндотелия были меньше таковых в группе больных АГ с дисфункцией эндотелия, направленность и выраженность динамики указанных показателей в сравниваемых группах была примерно одинаковой, что говорит об эффективной коррекции кандесартаном показателей оксидативного стресса у больных умеренной АГ, как при отсутствии дисфункции эндотелия, так и при ее наличии.

Для соотношений эндотелий-зависимых показателей у больных АГ, имеющих дисфункцию эндотелия в сравнении с группой больных АГ без нее до лечения были характерны большие значения активности eNO-синтазы и концентрации ЭТ-1 в плазме крови в сочетании с более выраженным снижением содержания S-нитрозотиолов, носившие достоверный характер ($p < 0,05$) (табл. 2).

В результате терапии кандесартаном в группе больных АГ, имеющих дисфункцию эндотелия в сравнении с группой больных АГ без нее наблюдались более высокие значения eNO-синтазы, ЭТ-1 ($p < 0,05$) и сравнительно менее значительное повышение уровня S-нитрозотиолов ($p < 0,05$), что, по-видимому, отражает ригидный характер патологических изменений в эндотелии сосудов, не поддающийся полной коррекции в результате непродолжительного приема АТ1-блокатора кандесартана (табл. 2). Таким образом, если в целом по группе больных АГ можно говорить о некотором сохранении патогенетического потенциала дисфункции эндотелия, несмотря на клинически эффективную антигипертензивную терапию АТ1-блокатором кандесартаном, то в группе больных с эндотелиальной дисфункцией ее патогенетическая роль более значительна, несмотря на благоприятные сдвиги в динамике терапии.

У больных умеренной АГ, имеющих дисфункцию эндотелия в сравнении с группой больных АГ без нее, как до, так и после лечения наблюдалось большее содержание FAS-лиганда ($p < 0,05$) в крови (табл. 2), что

подтверждает высказанное предположение о стимулирующем влиянии оксидативного стресса и дисфункции эндотелия на процессы апоптоза у больных АГ.

Исследования последних лет показали значимую связь между окислительным стрессом и артериальной гипертензией [24]. Окислительный стресс, дисфункция эндотелия и апоптоз могут сами по себе способствовать прогрессированию АГ, дополняя друг друга в виде самоподдерживающейся системы. Таким образом, взаимодействия между этим «трио» играет важную роль в патогенезе и прогрессировании ГБ. Если этот круг не прервать, окислительный стресс, дисфункция эндотелия и апоптоз, развивающиеся медленно и бессимптомно на протяжении многих лет, ведут к прогрессирующему повреждению органов-мишеней [25].

Основным механизмом действия на систему NO блокаторов ангиотензиновых рецепторов у больных АГ является, по-видимому, блокада АТ1-рецепторов, приводящая к снижению продукции супероксидных радикалов, уменьшению связывания NO и его накоплению [10]. Так как стимуляция АТ1-рецепторов способствует образованию супероксидов, инактивирующих NO, а стимуляция АТ2-рецепторов приводит к вазодилатации и натрийурезу за счет активации системы брадикинина, NO, цГМФ, то направленность эффекта ангиотензина II (усиление синтеза или инактивация NO) зависит от того, на какие рецепторы преимущественно он действует. Поэтому очевидно, что на фоне блокады АТ1-рецепторов создаются условия для повышенного функционирования незаблокированных АТ2-рецепторов, что приводит к накоплению NO, стимуляции антипролиферативных процессов [11].

Результатом длительного приема АТ1-блокатора кандесартана является активация нескольких компенсаторных механизмов, которые помогают ограничивать тяжесть АГ, интенсивность окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и апоптоза. Наиболее существенными среди этих механизмов являются нормализация уровня эндотелиальной NO-синтазы и стимуляция антиоксидантных ферментов [26]. Поскольку окислительный стресс при АГ обусловлен избыточной продукцией кислородных радикалов и недостаточной активностью антиоксидантной системы пациентов прием АТ1-блокатора кандесартана способен скорректировать эти нарушения.

Тем не менее, данные экспериментальных исследований о влиянии блокаторов ангиотензиновых рецепторов на NO продолжают

оставаться во многом разноречивыми. Так, одни исследователи не обнаружили усиления синтеза NO на фоне назначения лозартана у крыс со спонтанной гипертензией (об интенсивности образования NO судили по содержанию его клеточного медиатора цГМФ в аорте) [27]. Другие авторы наблюдали увеличение уровня цГМФ в аорте крыс со спонтанной АГ под влиянием лозартана, из чего сделан вывод об усилении синтеза NO [28]. На такой же модели АГ предварительное введение лозартана полностью предотвращало влияние ангиотензина II на образование супероксид аниона [29].

Установлено, что у крыс со спонтанной АГ повреждение синтеза NO в надпочечниках способствовало возникновению и поддержанию гипертензии. Доказано, что лозартан регулировал увеличение нейрональной NO-синтазы в надпочечниках у крыс, восстанавливая таким образом синтез NO [30]. Клинические исследования пациентов с эссенциальной АГ показали улучшение эндотелиальной функции резистивных артерий на фоне терапии кандесартаном за счет увеличения NO [31].

Таким образом, антиоксидантные свойства терапии кандесартаном можно объяснить ее действием, реализуемым как через активацию антиоксидантных систем, так и путем нормализации функции эндотелия, способствующим уменьшению свободно-радикального окисления в тканях сердечно-сосудистой системы. Результатом приема кандесартана явилась активация компенсаторных механизмов, которые помогают ограничивать

тяжесть АГ, интенсивность окислительного стресса, эндотелиальной дисфункции и апоптоза.

ВЫВОДЫ

1. Проявлением эндотелиальной дисфункции при АГ является не только повышенное образование ЭТ-1, но и включение NO в процессы свободно-радикального окисления белков, что приводит к его относительному дефициту, снижению уровня S-нитрозотиолов в крови.
2. В результате терапии кандесартаном наблюдается торможение избыточного перекисного окисления белков, активация антиоксидантной защиты, увеличение продукции NO эндотелием (нормализация активности eNO-синтазы, S-нитрозотиолов) и уменьшение активности ЭТ-1 в крови, что клинически сопровождается стойким снижением АД.
3. Улучшение баланса оксидантно-антиоксидантных систем у больных ГБ под влиянием терапии кандесартаном способствует замедлению апоптоза, уменьшению концентрации FAS-лиганда в крови.

Перспективным является повышение эффективности лечения больных страдающих АГ, путем назначения препаратов, подавляющих активность ренин-ангиотензиновой системы, улучшающих функцию эндотелия, косвенным эффектом которых является уменьшение активности свободно-радикального окисления.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абакумова Ю.В. Физиологическое и патологическое свободнорадикальное окисление: сущность, методика распознавания, теоретическое и практическое значение. // *Врачевание и его методология*. - Саратов. - 1996. - 33 с.
2. Владимиров Ю.А. // *Вестник Российской медицинской академии*. - 1998. - № 7. - С. 43-47.
3. Чевари С., Андел Т., Шпрингер Я. // *Лабораторное дело*. - 1991. - № 10. - С. 9-13.
4. Визир А.Д., Башкина Н.Ф., Беленичев И.Ф., и др. // *Терапевт. архив*. - 1995. - № 12. - С. 18-19.
5. Ярема Н.И., Рудык Б.И. // *Украинский кардиологический журнал*. - 1995. - № 1. - С. 54-58.
6. Kumar K., Das U. // *Free radic Res Commun*. - 1993. - № 19. - P. 59-66.
7. Cominacini L, Garbin U, Pasini AF. // *J Hypertens*. - 1998. - №1 6. - P. 1913-1919.
8. Давиденкова Е.Ф., Шафран М.Г. // *Вестн АМН СССР*. - 1998. - № 3. - С. 10-13.
9. Сіренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія. -К.:Здоров'я, 2002. - 210 с.
10. Сидоренко Б. А., Преображенский Д. В. Блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов (монография). -М.:Морион, 2001. - 200 с.
11. Dominiczak A., Berry C., Brosnan M. Angiotensin II and superoxide formation in human arteries. // *International Forum on Angiotensin II Receptor Antagonism, 2-nd. Monte-Carlo*.- 2001.- Abstract Book. - P. 5-6.
12. Беленков Ю.Н. // *Серд. недостат.* - 2002. - № 1. - С. 5-11.
13. Дубинина Е.Е., Бурмистров С.О., Ходов Д.А. // *Вопросы медицинской химии*. - 1995. - № 1. - С. 24-26.
14. Клебанов Г.И., Бабенкова Н.В. // *Лабораторное дело*. - 1998. - № 5. - С. 59-72.
15. Костюк В.А., Потапович А.Н., Ковалева Т.В. // *Вопросы медицинской химии*. - 1990. - № 2. - С. 88-91.
16. Marzinzin M., Nussler A., Stadler J. // *Nitric oxidc*. - 1997. - Vol. 1. - P. 177-189.
17. Метельська В.А., Гуманова Н.Г. // *Клінічна лабораторна діагностика*. - 2005. - № 6. - С. 15-18.
18. Камишніков В. Довідник по клінічно-біохімічній лабораторній діагностиці // Мінск. Беларусь -

2000. - Т. 1. - 400 с.

19. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. - М.:Морион, 2000. - 320 с.
20. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: A statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension // Hypertension. - 2005. - Vol. 23. - № 1. - P. 7-17.
21. Абакумова Ю.В. Физиологическое и патологическое свободнорадикальное окисление: сущность, методика распознавания, теоретическое и практическое значение // Врчевание и его методология, Саратов. - 1996. - 33 с.
22. Gunett C., Lund D., McDowell A. // Arterioscler. Tromb. Vase. Biol. - 2005. - Vol. 25(8). - P. 1647-1622.
23. McCarthy N., Bennett M. // Cardiovasc Res. - 2000. - Vol. 45. - P.747-755.
24. Шулуток Б.И. Артериальная гипертензия. -СПб.:РЕНКОР, 2001. - 382 с.
25. Stefanec T. // Chest. - 2000. - Vol. 117. - P.841-854.
26. Лікування артеріальної гіпертензії в особливих клінічних ситуаціях / За ред. В.М. Коваленка, Є.П. Свіщенко та ін. - Кам'янець-Подільський: ПП. Мошак М.І., 2005. - 504 с.
27. Chung O., Unger T.// Amer. J. Hypertension. - 1999. - Vol. 12. - P. 150-156
28. Gohlke P., Pees C., Unger T. // Hypertension. - 1998. - Vol. 3. - P. 349-355.
29. Tohru F., Martin S., Masuko F., et al. // J Clin Invest. - 2000. - Vol. 105. - № 11. - P. 1631-1639.
30. Qadri F., Arens T., Schwartz E., et al. // Jpn. J. Pharmacol. - 2001.- Vol. 85. - № 4. - P. 36-59.
31. Ghiadoni L., Virdis A., Magagna A., et al.// Hypertension. - 2000. - P. 501-508.

ВПЛИВ ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ НА ФУНКЦІЮ ЕНДОТЕЛІУ І АПОПТОЗ ПРИ ГІПЕРТОНІЧНІЙ ХВОРОБИ, МОЖЛИВОСТІ ТЕРАПІЇ АТ1-БЛОКАТОРОМ КАНДЕСАРТАНОМ

П.Г. Кравчун, В.Д. Бабаджан, Ібрагим Муса Маник, Т.В. Горбач

Харківський національний медичний університет, Україна

Міська клінічна лікарня № 27, м. Харків, Україна

РЕЗЮМЕ

Обстежили 45 хворих з помірною артеріальною гіпертензією, кандесартан призначали в дозі 16 мг/доб. протягом 3 тижнів. Встановили, що проявом ендотеліальної дисфункції при артеріальній гіпертензії є не тільки підвищене утворення ендотеліну-1, але і включення NO в процеси вільнорадикального окислення білків. В результаті терапії кандесартаном відбувається гальмування надмірного перекисного окислення білків, активація антиоксидантного захисту, нормалізація активності eNO-синтази, вмісту S-нітрозотіолів і зменшення активності ендотеліну-1 в крові. Терапія кандесартаном сприяє уповільненню апоптозу, зменшенню концентрації FAS-ліганда в крові.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: артеріальна гіпертензія, кандесартан, вільнорадикальне окислення, антиоксидантна система, оксид азоту, ендотелін

INFLUENCE OF OXIDATIVE STRESS ON THE FUNCTION OF ENDOTHELIUM AND APOPTOSIS IN ARTERIAL HYPERTENSION, POSSIBILITY OF THERAPY WITH AT1-BLOCKER CANDESARTAN

P.G. Kravchun, V.D. Babadzhan, Ibrahim Moosa Manik, T.V. Gorbach

Kharkov National Medical University, Ukraine

City clinical hospital 27, Kharkov, Ukraine

SUMMARY

45 patients with moderate hypertension were investigated and candesartan in the dose of 16 mg/d was prescribed during 3 weeks. It was determined, that signs of endothelial dysfunction in patients with arterial hypertension weren't only enhance formation of endothelin-1 but also included of NO in the processes of albumens freely-radical oxidization. As a result of therapy with candesartan there were braking of surplus albumens peroxide oxidization, activation of antioxidant defense, normalization of nitric oxide synthase, S-nitrosothiol activity and decrease activity of endothelin-1 in blood. Therapy with candesartan led to braking apoptosis, diminishing concentration of FAS-ligand in blood.

KEY WORDS: arterial hypertension, candesartan, free-radical oxidization, antioxidant system, nitric oxide, endothelin

УДК: 616.72–002–053.6:612.3

ХАРАКТЕРИСТИКА СУДИННИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ОСТЕОАРТРОЗ ПІДЛІТКІВ

І.С. Лебець¹, Г.В. Леляго²

¹Державна установа «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України», м. Харків

²Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

РЕЗЮМЕ

У 106 підлітків 15-18 років, хворих на остеоартроз, вивчено стан судинної ланки системи мікроциркуляції методом капіляроскопії нігтьового ложа. Встановлено, що дегенеративне ураження суглобів характеризується розвитком різних судинних зсувів у системі мікроциркуляції. Найбільш частими порушеннями були: звивистість капілярних бранш, помірний спазм артеріального відділу, зниження кількості капілярних рядків та числа функціонуючих капілярів у них. Окрім того, визначалися нерівномірне розташування капілярів у рядку та скорочення капілярних петель. Це вказує на розвиток капіляротрофічної недостатності, яка сприяє розвитку та прогресуванню дегенеративних змін у суглобовому хрящі.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: остеоартроз, підлітки, мікроциркуляція, капіляроскопія нігтьового ложа

Однією з важливих проблем сучасної медицини все більше стають ревматичні захворювання (РЗ). Перш за все, це пов'язано з їх широкою розповсюдженістю. Існують дані, що тільки на різні захворювання суглобів та хребта страждає понад 4% населення земної кулі. Майже усі хвороби цього класу характеризуються тривалістю та прогресуючим перебігом і досить часто сприяють розвитку як тимчасової, так і стійкої втрати працездатності, інвалідності. За даними ВООЗ 30% випадків тимчасової непрацездатності та 10% від усієї інвалідизації пов'язано саме з ними. За останні роки в Україні, як і у всьому світі відмічається збільшення показника первинної інвалідності у хворих на РЗ, переважно за рахунок остеоартрозу (ОА). В Україні на сьогоднішній день близько 1 млн. людей страждають на ОА. Це складає приблизно 2% від усього населення [1, 2]. Певної уваги у цьому відношенні заслуговує і той факт, що в останні часи спостерігається «омолодження» дегенеративних захворювань суглобів і їх поява в осіб молодого віку і у підлітків [3], що недооцінюється, особливо на початкових етапах розвитку захворювання.

На наш час при ОА в певній мірі визначена деяка послідовність патологічного процесу. Завдяки удосконаленим методам біохімічної й імунологічної діагностики, введення у ревматологію ультразвукового та артроскопічного засобів візуалізації усієї суглобової системи встановлено, що при ОА переважно уражається суглобовий хрящ (СХ) [4], який має досить складну систему кровопостачання. За даними [5] та інших дослідників, причиною розвитку ОА у дорослих можуть бути порушення у системі мікроциркуляції, які

супроводжуються трофічними зсувами в елементах хрящової тканини, а в подальшому їх деструкцією [5]. Певну роль у цьому процесі можуть відігравати зміни у судинній ланці системи МЦ. Проте особливості мікроциркуляторних процесів, а особливо стан судинної ланки мікроциркуляції, на початкових етапах розвитку ОА, який в певній мірі відбувається ще у підлітковому віці, на сьогодні вивчено недостатньо.

Мета дослідження – вивчення стану судинної ланки системи МЦ у підлітків, хворих на ОА.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Роботу виконано на клінічній базі ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України». Під спостереженням знаходилося 106 підлітків 15-18 років, хворих на ОА.

Діагноз ОА встановлювався згідно з сучасною класифікацією ревматичних захворювань та критеріїв діагностики [6, 7].

Стан мікроциркуляції у підлітків, хворих на ОА, визначали за допомогою капіляроскопії нігтьового ложа 4 пальця лівої руки (капіляроскоп М-70А зі збільшенням у 28 разів), яка проводилася зранку, до прийому їжі, при температурі навколишнього середовища 20-22°C, що дозволяло вимірювати об'єкт з точністю до 0,05 мм. Для характеристики капіляроскопічної картини судинної ланки МЦ у підлітків користувалися методичними вказівками Філіпової Н.В. зі співав. [8], за якими зважали на довжину, кількість функціонуючих капілярів в 1 міліметрі, форму судинних петель, рівномірність та характер розташування капілярів вздовж нігтьового ложа. Статистична обробка отриманих

даних виконувалася на IBM PC/Pentium 366 за допомогою програмного пакету Statgraphics Plus 5.1 для Windows. Для визначення Sony W7.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

При вивченні стану системи МЦ методом капіляроскопії нігтьового ложа у підлітків, хворих на ОА, були встановлені різноманітні відхилення у її судинному відділі, які визначалися в переважній кількості випадків (86,7%).

Важливим моментом у функціонуванні тканин є кількість капілярів на одиницю площі. Методом капіляроскопії нігтьового ложа встановлено, що процес деструкції хрящової тканини у підлітків супроводжувався здебільшого зниженням кількості функціонуючих капілярів (в нормі 7-9) у рядку (64,1%) та числа самих рядів (86,9%). Тобто, у підлітків, хворих на ОА, вже на початку захворювання, створюються умови для зменшення об'єму речовин, необхідних для життєдіяльності клітин хрящової тканини – хондроцитів. Здебільшого у досліджуваних з ОА число рядків дорівнювало двом (62,4%). У деяких підлітків при візуальному дослідженні нігтьового ложа спостерігали один капілярний рядок (4,6%). Забезпеченість капілярними рядками в межах норми (3-4) відмічалася лише у третини пацієнтів.

Поряд із загальною кількістю капілярів, у процесах мікроциркуляції важливе місце займає форма кровоносної судини та рівномірність розташування капілярів у рядку. В нормі капіляри, особливо першого ряду, розташовуються рівномірно і по формі нагадують «дамську шпильку». Це дозволяє відбуватися рівномірному кровопостачанню підлеглих тканин. В ході дослідження визначено, що при ОА у підлітків формуються нерівномірність капілярного ряду (53,2%) та значне скорочення капілярних петель (35,8 %) (рис. 1).

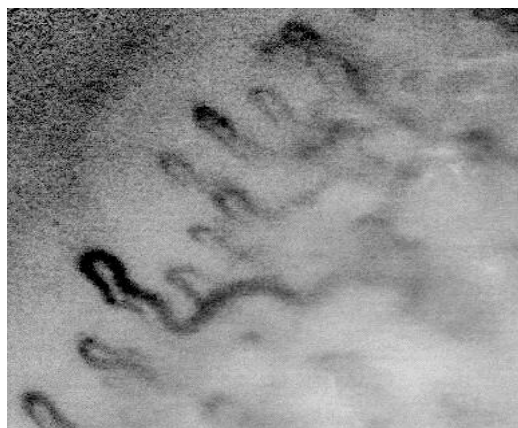


Рис. 1. Капіляроскопічна картина: нерівномірність розташування капілярів у рядку

ня вірогідності показників використано метод кутового перетворення Фішера. Фотографування об'єктів проводили фотокаме-

Окрім порушень у анатомічному розташуванні, дегенеративний процес у суглобах формувався на тлі звивистості капілярних бранш. За даними більшості дослідників, для капіляра характерна прямолінійність. Деякі науковці припускають, що у венозному відділі капіляра може мати місце незначна звивистість, проте вона не повинна за нормальними умовами діагностуватися в артеріальному відділі. Ми виявили, що звивистість відділів капілярів у хворих на ОА була досить частою ознакою і спостерігалася у 85,8% досліджуваних. Звивистість в одному із відділів капілярів визначалася у 35,8 % підлітків, хворих на ОА. У даному випадку здебільшого залучалася венозна частина капіляра (97,3%) у вигляді помірної звивистості (83,7%, $p < 0,001$). Виражена звивистість із значною деформацією бранші мала місце тільки у 16,3% (рис. 2). Артеріальний відділ капіляра у цьому відношенні залучався рідко (2,7%).

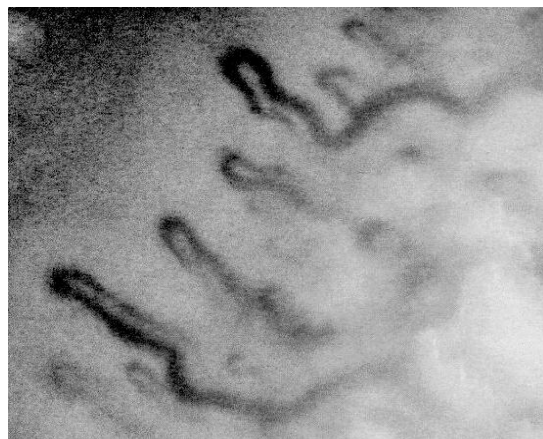


Рис. 2. Капіляроскопічна картина: звивистість капілярних бранш

Ознакою венозного застою, зсувів у МЦ, є порушення у співвідношенні між венозним та артеріальним відділами (СAB). У нормі САВ дорівнює 1:2. У більшості хворих на ОА виявлено зміни САВ у вигляді помірної спазму (САВ=1:3) артеріального відділу (64,1%). САВ в межах нормальної пропорції визначалося лише у третині пацієнтів (30,8%). Виражений спазм у досліджуваних, хворих на ОА, діагностувався в поодиноких випадках (5,1%) (рис. 3).

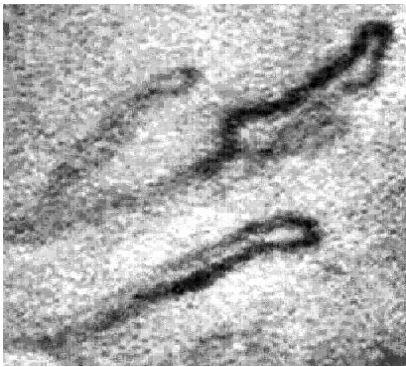


Рис. 3. Капіляроскопічна картина: помірний спазм артеріального відділу та деформованість будови капіляра

Отримані нами дані стосовно порушень на судинному рівні системи МЦ співпадають з даними науковців, які досліджували стан МЦ при ОА у дорослих хворих і визначили, що дегенеративний процес у суглобах супроводжується вираженою перебудовою усієї системи МЦ, перш за все, в судинній ланці, у вигляді формування безсудинних ділянок, значного зменшення кількості функціонуючих капілярів, їх деформації, значного спазму артеріального відділу та різкої дилатації венозного, з подальшим сповільненням інтенсивності кровообігу [5, 9, 10, 11]. За нашими даними розвиток ОА у підлітків теж супроводжується судинними порушеннями. Це вказує на те, що система мікроциркуляції залучається вже на перших етапах розвитку ОА.

ВИСНОВКИ

1. У більшості хворих на ОА підлітків виявляються порушення у судинній ланці мікроциркуляторного руслу.
2. Перебіг ОА у підлітків за даними капіля-

ЛІТЕРАТУРА

1. Коваленко В.Н. Борткевич О.П. Остеоартроз. -К.:Морион, 2003. - 448 с.
2. Коваленко В.М. // Український ревматологічний журнал. - 2002. - № 2. - С. 3-8.
3. Лебець І.С., Костюріна Н.О., Матвієнко О.В., Летяго Г.В. // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна - 2004. - Вип.9, № 639. - С. 60 - 63.
4. Корж Н.А., Дедух Н.В. Остеоартроз: факторы риска и особенности клинических проявлений // Материалы Пленума правления ассоциации ревматологов Украины. - К., 2004. - С. 29-30.
5. Котельников В.П. // Вестник хирургии им. И.И. Грекова. - 1984.- № 8. - С. 64-67.
6. Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я; 10-й перегляд. - Женева: ВОЗ, 1998. - 307 с.
7. Коваленко В.Н. Шуба Н.М. Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения. -К.:ООО «Катран групп», 2002. - 214 с.
8. Філіпова Н. В. Нікітіна Л.Д., Левчук Л.П. Рання діагностика і прогнозування перебігу ускладнень цукрового діабету у дітей та підлітків: Методичні рекомендації. -Харків, 2001. - 31 с.
9. Королева С.В. Львов С.Е., Мясоєдова С.Е. // Травм. и ортоп. России. - 2005. - Т.35, №2. - С. 21-25.
10. Медикаментозное лечение остеоартроза: Обзор / С.В. Королева, С.Е. Львов, Э.В. Григорьев и др. // Травматология и ортопедия России. - 2006. - № 3. - С. 76-81.
11. Остеоартроз. Этиология и патогенез. Диагностика и лечение: Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. /С.В. Королева, С.Е. Львов, Э.В. Григорьев, С.Е. Мясоєдова. - Иваново, 2005. - 96 с.

ХАРАКТЕРИСТИКА СОСУДИСТЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ОСТЕАРТРОЗЕ У ПОДРОСТКОВ

И.С. Лебец¹, А.В. Летяго²

¹Государственное учреждение «Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины», г. Харьков

²Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина**РЕЗЮМЕ**

У 106 подростков 15-18 лет с остеоартрозом изучено состояние сосудистого звена микроциркуляции методом капилляроскопии ногтевого ложа. Установлено, что дегенеративное поражение суставов характеризуется развитием различных сосудистых изменений в системе микроциркуляции. Наиболее частыми нарушениями были: извитость капиллярных ветвей, умеренный спазм артериального отдела, снижение количества капиллярных рядов и числа функционирующих капилляров в них. Кроме того, определялись неравномерное расположение капилляров в ряду и укорочение капиллярных петель. Это указывает на развитие капилляротрофической недостаточности, которая способствует развитию и прогрессированию дегенеративных изменений в суставном хряще.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеоартроз, подростки, микроциркуляция, капилляроскопия ногтевого ложа

CHARACTER OF VASCULAR DISORDERS IN ADOLESCENTS WITH OSTEOARTROSIS

I.S. Lebez¹, G.V. Letyago²

¹State establishment «Institute of Children and Adolescents Health Care of AMS of Ukraine», Kharkov

²V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

SUMMARY

The state of vascular sector of the microcirculatory system was studied by capillaroscopy of the nail matrix in 106 adolescents, aged 15-18, with OA. It was established that degenerative lesions of joints were characterized by development of various vascular changes in the microcirculatory system. The most frequent disorders were twisting of capillary branches, moderate spasm of arterial sector, a decrease in the quantity of capillary rows, and in the number of functioning capillaries in them. Besides, there was determined irregular arrangement of capillaries in the row and contraction of capillary loops. All that testified to the development of capillarotrophic insufficiency which contributes to development and progression of degenerative changes in the articular cartilage.

KEY WORDS: osteoarthrosis, adolescents, microcirculation, nail matrix capillaroscopy

УДК: 616.379-008.64.7-08

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ СИНДРОМА ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

С.А. Морозов, Ю.Б. Захарченко

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

РЕЗЮМЕ

В работе представлен опыт лечения 260 больных с синдромом диабетической стопы, осложненным гнойной хирургической инфекцией. Рассматриваются вопросы медикаментозного и оперативного лечения. Определены и обоснованы этапы проведения лечебных мероприятий в зависимости от формы поражения стоп. Полученные результаты позволяют считать комплексный подход к лечению гнойной хирургической инфекции у больных с синдромом диабетической стопы наиболее эффективным в медицинском, функциональном и косметическом отношении в современных условиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: синдром диабетической стопы, гнойная рана, медикаментозное и хирургическое лечение

В последнее время внимание специалистов, участвующих в лечении больных сахарным диабетом (СД), пристально обращено к синдрому диабетической стопы (СДС). Это обусловлено ростом данного заболевания – с одной стороны, и неудовлетворенностью врачей результатами лечения – с другой стороны.

Под синдромом диабетической стопы понимается «инфекция, язва и/или деструкция глубоких тканей, вызванная неврологическими нарушениями или снижением арте-

риального кровотока в нижних конечностях» (Международное соглашение по диабетической стопе, подготовлено Рабочей группой по диабетической стопе, Амстердам, Голландия, 1999).

По данным Всемирной организации здравоохранения, во всех странах мира насчитывается более 120 млн. больных СД и примерно такое же число больных, диабет у которых не выявлен. Большая социальная значимость сахарного диабета состоит в том, что он приводит к ранней инвалидизации.

Риск развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда увеличивается в 2 раза, патологии почек – в 17 раз, гангрены нижних конечностей – в 20 раз [1, 2, 5-8].

Сравнительный анализ частоты ампутаций показал, что ампутации нижних конечностей у больных СД производятся в 17-45 раз чаще, чем у лиц, не страдающих диабетом [4].

Развитие гнойно-некротических процессов на фоне диабетической стопы более чем в 50% случаев приводит к нетравматической ампутации.

Эпидемиологические исследования показали, что 6-30% больных СД после первичной ампутации подвергаются ампутации второй конечности в течение 5 лет – 28-51% [3].

В публикациях последних лет стали встречаться сообщения о том, что выбор тактики лечения у больных с гнойной хирургической инфекцией, осложняющей течение сахарного диабета, должен учитывать форму расстройств тканевой трофики стопы у больного, а также учитывать степень тяжести трофических расстройств и их распространенность [3, 4, 5]. Авторы этих наблюдений отмечают, что такой подход к лечению позволяет повысить качество получаемых результатов в медицинском, функциональном и косметическом отношении.

Нами не найдено работ посвященных комплексному исследованию возможностей использования этапного лечения хирургической инфекции стопы у больных сахарным диабетом в сочетании с ультразвуковой кавитацией ран. Не решены вопросы о сроках выполнения радикальных хирургических вмешательств на стопе, о границах проведения ампутаций и способах их завершения. До конца не сформулирован алгоритм использования лечебно-диагностических методов у больных с диабетической стопой.

Работа выполнена в соответствии с комплексной научно-исследовательской работой кафедры хирургических болезней Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина «Разработка и совершенствование методов лечения больных с хирургической инфекцией при сахарном диабете».

Целью проведенного исследования явился анализ лечения больных с СДС и разработка наиболее оптимальных вариантов медикаментозной терапии и хирургического лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находилось 260 больных с СДС и наличием гнойно-некротических процессов. Средний возраст больных

составил $64 \pm 7,4$ года. Женщин 214 (82,3%), мужчин 46 (17,7%). У 161 (62%) больного верифицирована нейропатическая форма, у 59 (22,7%) ишемическая и у 40 (15,3%) – смешанные формы СДС. Превалировал II тип сахарного диабета – 223 больных (86%), I тип сахарного диабета у 37 (14%). Подход к ведению больных с СДС на всех этапах лечения и реабилитации осуществлялся междисциплинарно и объединял следующих специалистов: эндокринолог, ортопед, хирург, подготовленный средний медицинский персонал. Все больные (независимо от типа СД) с гнойно-некротическими процессами, с целью коррекции гликемии переводились на инсулин короткого действия по принципу «интенсивной инсулинотерапии». Интенсивная инсулинотерапия включала в себя подкожное или внутривенное введение от 8 до 10 ЕД инсулина короткого действия от 3 до 6 раз в сутки с тщательным этапным контролем уровня гликемии в течение суток. Основным условием профилактики и лечения диабетической полинейропатии являлось достижение уровня гликемии, соответствующего 7-9 ммоль/л. Симптоматическое лечение включало применение нестероидных противовоспалительных препаратов (диклофенак, мовалис), трициклических антидепрессантов для эффективного уменьшения болевого синдрома (амитриптилин, нортриптилин и имипрамин), препаратов витаминов группы В содержащих бенфотиамин (мильгамма, нейровитан). Диагностическая программа включала общеклинические методы обследования (клинический анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму, ЭКГ), оценку гнойно-некротического очага (рентгенограмму стоп в 2-х проекция), качественное и количественное определение микрофлоры с определением чувствительности к антибиотикам, цитологическое исследование раны), методы оценки степени ишемии стопы и характера поражения сосудистого русла (пальцевое исследование артерий, ультразвуковое доплеровское картирование, при необходимости ангиография), методы оценки нейропатии (исследование нарушения чувствительности, определение сухожильных рефлексов).

Лечебная программа включала три последовательных этапа. Первый этап предусматривал проведение комплекса консервативного лечения: коррекция гликемии, иммобилизация, системная антибиотикотерапия, активная щадящая хирургическая обработка ран и нейротропная терапия (берлитион, нейровитан, мальгамма). При нейроишемической и ишемической форме лечебная про-

грамма дополнялась ангиотропной, дезагрегантной терапией, медикаментозная коррекция липидного обмена. Ко второму этапу лечения переходили в случаях отсутствия положительного эффекта на первом этапе. Проводимое лечение дополняли использованием вазодилатирующих и ангиопротекторных средств (алпростан, вазонит), кожно-пластическое закрытие дефектов мягких тканей. Третий этап лечения включал в себя выполнение хирургических вмешательств (ангиохирургическая коррекция, экзартикуляции, малые и большие ампутации пораженных сегментов конечности). Показанием к переходу к третьему этапу лечения служило развитие необратимых трофических расстройств тканей конечностей.

В обработке результатов использовались параметрические и непараметрические методы математической статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

На ранних этапах развития заболевания заживление (нейро) ишемической язвы достигнуто при консервативном лечении, дополненным ангиотропной терапией.

На I этапе лечения проведено полноценное и «агрессивное» консервативное лечение (с полным исключением нагрузки на рану, правильной антибиотикотерапией и активное ведение раны) в течение $17 \pm 3,1$ суток. В этих случаях применяли непростаноидные вазоактивные препараты – антиагреганты (аспирин, тиклид) и низкомолекулярные гепарины (фраксипарин, кливарин и т.п.), гепариноиды (Вессел Дуэ Ф). В результате проведенного лечения положительный эффект в виде заживления ран получен у 114 (43,85%) пациентов.

В тех случаях, когда достигнуть положительного результата лечения не удалось – 146 (56,15%), уменьшения раны не отмечено, что потребовало перехода ко второму этапу лечения. На II этапе применяли вазодилатирующие, ангиопротекторные средства (алпростан, вазонит), с целью медикаментозного обеспечения максимальной оксигенации тканей. Они назначались длительным курсом продолжительностью до $16 \pm 2,7$ суток в терапевтической дозе. Положительный эффект в виде заживления ран имело место у 78 (30%) больных.

При отсутствии эффекта от лечения на II этапе, что имело место у 68 (26,15%) больных, перешли к III этапу, который предусматривал поиск возможностей для ангиохирургического лечения, возможными исходами являются экзартикуляции, малые или большие ампутации. Из пациентов, перешедших на III этап лечения 12 (17,64%) пе-

реведены в ангиохирургическое отделение для проведения реконструктивных операций на сосудах нижних конечностей, экзартикуляции в области стопы выполнены у 25 (36,76%), малые ампутации у 15 (22,05%) и высокие ампутации – у 16 (23,52%) больных.

Особое место в патогенезе СДС принадлежит инфекции. Микробный пейзаж гнойно-некротических очагов носит поливалентный характер. В 244 (93,84%) случаев наших наблюдений выделены ассоциации с участием факультативно – и облигатно-анаэробных неклостридиальных микроорганизмов. Из облигатных анаэробов получены *P. melaninogenica*, *Bacteroides fragilis*, *Peptococcus* spp., *Fusobacterium* spp. Из факультативных анаэробов *St. aureus*, *St. epidermidis*, *Str. β-haemolyticus*, *Enterococcus* spp. Анаэробные бактерии представлены *Pseudomonas aeruginosa*. Наличие множественных ассоциаций в гнойно-некротическом очаге сочеталось с высокой микробной обсемененностью тканей раны – 10^8 - 10^{11} микроорганизмов в 1 гр ткани. Следует подчеркнуть сложность копирования инфекционного процесса, обусловленного анаэробно-аэробными ассоциациями, что связано с синергизмом ассоциантов. Нередко вследствие невозможности одномоментной ликвидации гнойного очага у больных СД длительный период сохраняется открытая послеоперационная рана. Это создает постоянный риск реинфицирования раны госпитальными высокорезистентными микроорганизмами. В качестве препаратов выбора мы применяли фторхинолоны или β-лактамы препараты и клиндамицин. Использовали сочетание клиндамицина и аминогликозидов. Если у больных невозможно применение аминогликозидов, то применяли азтреонам и клиндамицин. Получен хороший эффект от комбинации цiproфлоксацина с клиндамицином даже в случаях критической ишемии пораженной конечности. В ряде случаев использовали т.н. ступенчатую антибактериальную терапию. Длительность курса составила $12 \pm 2,5$ суток до достижения отчетливого клинического результата. Местно использовали препараты, обеспечивающие высокий антимикробный эффект непосредственно в ране (антисептики – октенисепт, йодопиррон, повидон-йод, диоксидин и др.), которые позволили в короткий срок добиться элиминации патогенных микроорганизмов из раны. Длительность антимикробной терапии у 112 (43%) больных составила $19 \pm 3,2$ суток.

Местная терапия некротических процессов включала тщательную санацию ран с применением ультразвуковой кавитации в растворе антисептика (раствор хлоргексиди-

на биглюконата 0,05%, октенисепта в разведении 1:4), ежедневные перевязки, с использованием препаратов в зависимости от фазы раневого процесса. Эти мероприятия позволили добиться заживления ран, или подготовить ее к кожно-пластическому закрытию.

Так, у 68 (26%) больных проведены восстановительные операции – пластика свободным расщепленным кожным лоскутом, наложение первичных и вторичных швов, пластика местными тканями, комбинированное применение методов. Следует подчеркнуть, что пластическое закрытие раны применяли у всех больных после купирования инфекционного процесса, ликвидации ишемии, полного очищения раневой поверхности, снижения микробного обсеменения ран ниже критического уровня.

Успешное лечение СДС невозможно без понимания того, что эта нозологическая форма неоднородна. Нейропатическая форма СДС принципиально отличается от нейроишемической и ишемической (последние нередко объединяют) тем, что при ее лечения не требуется медикаментозного воздействия на улучшение кровотока в конечности. Нейроишемическая и ишемическая формы СДС, напротив, отличаются крайней резистентностью к медикаментозной терапии и часто требуют радикального улучшения кровотока с использованием ангиохирургического вмешательства. На практике крайне важна точная оценка состояния кровотока в нижних конечностях с применением ультразвукового доплеровского картирования сосудов и при наличии показаний ангиографии, что позволяет разделить пациентов на группы с принципиально разным лечением и прогнозом [2, 4].

В основу лечения больных с СДС с наличием инфекционных осложнений нами предложены следующие принципы: полная разгрузка конечности (кресло-каталка, разгрузочный «башмак», постельный режим); подавление раневой инфекции; правильная местная обработка раны (адекватная некрэктомия, удаление гиперкератоза + применение эффективных и безопасных антисептиков + использование современных перевязочных материалов); достижение компенсации углеводного обмена, устранение отека; восстановление артериального кровотока при (нейроишемической форме СДС). Целью комплексного хирургического лечения является восстановление физиологических механизмов течения раневого процесса, обеспечивающих отграничение некрозов, очище-

ние раневой поверхности, активизацию процессов репарации в ране. Все это лежит в основе восстановления части пораженных тканей, а также является обязательным условием для успешного выполнения восстановительных операций [3, 4].

Эти условия обеспечивают этиопатогенетическую направленность лечебной программы и способствуют ускоренному заживлению трофической язвы или раны. [2, 4, 7].

Таким образом, анализ лечения больных показал, что у 158 (98,13%) больных при своевременно начатой адекватной терапии можно избежать инвалидизирующих хирургических вмешательств с нейропатической формой синдрома диабетической стопы, у 24 (60,0%) пациентов с нейроишемической формой, у 15 (25,42%) пациентов с критической ишемией предотвратить высокие ампутации на уровне бедра.

ВЫВОДЫ

1. Сохранение функционально активной конечности является одной из основных задач в лечении гнойно-некротических поражений нижних конечностей у больных сахарным диабетом.
2. Лечение больных с синдромом диабетической стопы должно быть комплексным, патогенетически обоснованным, основываться на результатах обследования, форме поражения.
3. Разделение лечебной программы больных с СДС на три этапа позволяет индивидуально планировать лечебный процесс с максимальной эффективностью в каждом конкретном случае.
4. Сочетание большого числа различных патологических механизмов, задействованных у больных с СДС определяет патогенез гнойно-некротического поражения и ставит перед хирургом множество сложных задач, одномоментное решение которых определяет успех лечения.

Использование полного комплекса обследования больного с синдромом диабетической стопы позволяет установить форму поражения, провести адекватный с учетом этапности комплекс терапии и максимально минимизировать объем оперативных вмешательств. Определение индивидуальных критериев изменения тканей позволит более четко определить объем и характер проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаев Э.Г., Смирнов Д.А., Любимов Е.Н. Значимость современных перевязочных средств

- при лечении пациентов синдромом диабетической стопы трудоспособных возрастных групп населения: Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции РАСХИ (Москва, 27-28 ноября 2008). Инфекции в хирургии. -2008. -Т. 6, прилож. 1. - С.7.
2. Дибиров М.Д., Гаджимуратов Р.У., Исхаков А.И., Терещенко С.А. Выбор хирургического лечения синдрома диабетической стопы: Материалы VII Всероссийской научно-практической конференции РАСХИ (Москва, 27-28 ноября 2008). Инфекции в хирургии. - 2008. - Т. 6, прилож. 1. - С. 24.
 3. Амбулаторная ангиология: Руководство для врачей (Под ред. А.И.Кириенко, В.М.Кошкина, Богачева В.Ю.- М.:Литтера, 2007. - 325 с.
 4. Дедов И.И., Удовиченко О.В., Галстян Г.Р. Диабетическая стопа. -М.:Практическая медицина, 2005. - 175 с.
 5. Избранный курс лекций по гнойной хирургии (Под ред.В.Д.Федорова, А.М. Светухина). -М.: «Миклош», 2007. - 364 с.
 6. Кузнецов Н.А., Бронтвейн А.Т., Родоман Г.В., Лаберко Л.А. Основы клинической хирургии. - М.:Лист Нью, 2006. - 234 с.
 7. Международное соглашение по диабетической стопе. Составлено Международной рабочей группой по диабетической стопе. -М.:Берег, 2000. - С. 96.

ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ЛІКУВАННЯ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

С.О. Морозов, Ю.Б. Захарченко

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

РЕЗЮМЕ

В роботі представлено досвід лікування 260 хворих з синдромом діабетичної стопи, ускладненого гнійною хірургічною інфекцією. Розглядаються питання медикаментозного і оперативного лікування. Визначено та обґрунтовано етапи проведення лікувальних заходів залежно від форми ураження стоп. Отримані результати дозволяють вважати комплексний підхід до лікування гнійної хірургічної інфекції у хворих з синдромом діабетичної стопи найбільш ефективним з медичної, функціональної та косметичної точки зору в сучасних умовах.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: синдром діабетичної стопи, гнійна рана, медикаментозне і хірургічне лікування

PROBLEM QUESTIONS OF TREATMENT OF THE SYNDROME OF DIABETIC FOOT

S.A. Morozov, Yu.B. Zakharchenko

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

SUMMARY

In work there presented an experience of treatment of 260 patients with the syndrome of diabetic foot complicated by a purulent surgical infection. The questions of in-prosy medicamentous and operative treatments are considered. Determined and grounded the stages of conducting of medical measures depending on the form of feet damages. The received results let us consider that the complex approach to treatment of a purulent surgical infection at patients with a syndrome of diabetic foot is the most effective in medical, functional and cosmetic ways in modern conditions.

KEY WORDS: a syndrome of diabetic foot, a purulent wound, the medical and surgical treatment

УДК: 616.216.1: 616.379-008.64

ВЛИЯНИЕ ХЛОРОФИЛЛИПТА НА ИММУНОПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ВОСПАЛЕНИЯ ПРИ РАЗВИТИИ ГНОЙНОГО ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСИТА У ЛИЦ С ИНСУЛИНЗАВИСИМЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Н.Н. Попов¹, Е.В. Огнивенко¹, Е.А. Романова²

¹Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

²Государственное учреждение «Институт микробиологии и иммунологии имени И.И. Мечникова АМН Украины», Харьков, Украина

РЕЗЮМЕ

В работе изучена эффективность применения хлорофиллипта, как иммуномодулятора, эссенциале и калия оротата в компенсации нарушения патогенетического звена иммунитета больных гнойным верхнечелюстным синуситом, страдающих инсулинзависимым сахарным диабетом. Под влиянием предложенной терапии у больных отмечается значительное снижение экзопродукции клетками супероксидных радикалов и снижение содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α , отмечается динамическое снижение содержания в сыворотке крови тканеагрессивных факторов: средне- и низкомолекулярных ЦИК, аутоантител к коллагену и эластину.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хлорофиллипт, цитокины, циркулирующие иммунные комплексы, аутоантитела, риносинусит, сахарный диабет

Успешное лечение воспалительно-деструктивных процессов любой локализации предусматривает эффективное воздействие на иммунопатогенетические звенья заболевания.

Иммунологические исследования гнойного верхнечелюстного синусита (ГВЧС) у лиц, страдающих инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД), показали, что процесс протекает на фоне сниженной общей иммунной реактивности организма [2] и ассоциирован с появлением в сыворотке крови в высоких концентрациях аутоантител к коллагену и эластину, мелко- и среднемолекулярных циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), повышенной экзопродукцией нейтрофилами крови супероксидных радикалов, высоким содержанием в крови провоспалительных цитокинов [3, 4, 5].

В предыдущих исследованиях нами было установлено, что включение в комплексное лечение внутривенного хлорофиллипта способствует повышению антимикробного иммунитета и оказывает положительное влияние на клиническое течение заболевания.

Целью настоящей работы явилось изучение внутривенного применения хлорофиллипта на иммунные факторы, ассоциированные с развитием воспалительно-деструктивных процессов в гайморовой пазухе у лиц ГВЧС, страдающих ИЗСД.

Исследования выполнены в рамках научно-исследовательской работы «Разработать эффективные технологии реабилитации иммунной системы детей и взрослых, страдающих инфекционно-воспалительными заболеваниями ЛОР-органов», № государственной регистрации 015U002857.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились две группы больных гнойным верхнечелюстным синуситом (ГВС) с сопутствующим инсулинзависимым сахарным диабетом (ИЗСД). Возраст больных составлял от 18 до 50 лет.

Первую группу (основную) составили 32 пациента, которые вместе с традиционной терапией получали хлорофиллипт (0,25% раствор хлорофиллипта внутривенно по 2 мл 2 раза в день в течение 7 суток). Учитывая,

что изменения в фагоцитарной активности клеток ассоциированы со структурными перестройками в их мембранах, изменением в их фосфолипидном составе, а также с расстройствами в метаболизме клеток, больным были рекомендованы: эссенциале – 2 капсулы 3 раза в день на протяжении 30 дней и нестероидный анаболический препарат калия оротат по 0,5г 3 раза в день, курсом 30 дней, поливитамины.

Вторую группу (группа сравнения) составили 30 пациентов, которые получали аналогичную терапию, за исключением хлорофиллипта.

Иммунологические исследования проводились до и после начала терапии (на 3, 7, 12 сутки). В качестве показателей нормы использовали результаты обследования 30 здоровых лиц.

Иммунологические исследования включали определение аутоантител к коллагену и эластину, уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови, содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов, экзопродукции нейтрофилами супероксидных радикалов.

Взвесь нейтрофилов на градиенте двойной плотности 1,093:1,077.

Аутоантитела к коллагену и эластину определяли с помощью ИФА, используя соответствующие тест-системы. Измерения оптической плотности образцов (ОП) проводили на аппарате «Stat Fax 303 Plus» при длинах волн 450-630 нм. Титр антител вычисляли по формуле:

$$\frac{ОП_{450-630} \text{ образцов содержащих сыворотку больных}}{ОП_{450-630} \text{ образцов содержащих сыворотку здоровых лиц}}$$

Полученные данные выражали в условных единицах (у е).

Уровень ЦИК и их размеры оценивали методом селективной преципитации ПЭГ-6000 [5].

Определение цитокинов в сыворотке крови осуществляли методом ИФА, в соответствии с прилагаемой инструкцией.

Продукцию супероксидных радикалов нейтрофилами оценивали по реакции восстановления цитохрома С [1]. Внутриклеточную генерацию радикалов исследовали с

помощью флюоресцентного красителя гидрозидина [6]. С этой целью нейтрофилы инкубировали в растворе Хенкса (рН 7,5) в течение 15 минут с 10^{-4} М гидрозидина, отмывали центрифугированием (5 мин при 1500 об/мин, $t=4^{\circ}\text{C}$) в избытке раствора Хенкса. Отмытые клетки исследовали в реакции в концентрации 10^6 /мл. В дальнейшем нейтрофилы стимулировали 10^{-5} М форболмиримстата ацетатом (ФМА). Образование этидиума из гидрозидина в клетках регистрировали, измеряя интенсивность флюоресценции этидиума при длинах волн 473 нм и 610 нм на спектрофотометре в сантиметровых кварцевых кюветах, термостатированных при температуре 37°C , при постоянном помешивании.

Математическую обработку полученных данных проводили с использованием программы Statistica 6.0. Для выявления значимых различий сравниваемых показателей использовали t-критерий Стьюдента. Разли-

чия считали достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Данные в тексте приведены в виде среднего арифметического значения M и среднеквадратичного отклонения σ .

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенные исследования показали, что под влиянием хлорофиллипта все изученные иммунные факторы, с которыми ассоциировано воспаление и деструктивные процессы в гайморовой пазухе, подвергаются существенным количественным и качественным преобразованиям.

Уже на 3 сутки от начала лечения у больных, получавших хлорофиллипт, наблюдалось достоверное снижение экзопродукции клетками супероксидных радикалов и снижение содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α (табл. 1, 2).

Таблица 1
Продукция супероксидных радикалов нейтрофилами крови больных 1 и 2 групп до и после начала лечения ($M \pm \sigma$)

Показатели	До лечения	Сутки от начала лечения			Здоровые лица
		3 сутки	7 сутки	12 сутки	
Восстановление цитохрома С, нМ/мин	$5,3 \pm 0,6^1$ $5,3 \pm 0,6^1$	$4,1 \pm 0,4^{1,2,3}$ $5,1 \pm 0,5^1$	$2,3 \pm 0,3^{1,2,3}$ $4,2 \pm 0,5^1$	$1,8 \pm 0,2^{2,3}$ $2,9 \pm 0,3^{1,2}$	$1,4 \pm 0,2$
Внутриклеточная генерация радикалов, % от суммарной	$16,8 \pm 1,7^1$ $16,8 \pm 1,7^1$	$18,8 \pm 1,9^1$ $16,9 \pm 1,7^1$	$29,7 \pm 3,1^{1,2,3}$ $19,6 \pm 2,2^1$	$35,5 \pm 4,5^{2,3}$ $26,6 \pm 3,1^{1,2}$	$39,4 \pm 4,2$

Примечания: над чертой – показатели больных 1 группы, под чертой – показатели больных 2 группы;

¹ $p < 0,05$ – достоверность отличий показателей больных от показателей здоровых лиц,

² $p < 0,05$ – достоверность отличий показателей больных после лечения от показателей больных до лечения,

³ $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями больных 1 и 2 групп.

Таблица 2
Содержание цитокинов в периферической крови больных 1 и 2 групп до и после начала лечения ($M \pm \sigma$)

Показатели	До лечения	Сутки от начала лечения			Здоровые лица
		3 сутки	7 сутки	12 сутки	
ИЛ-1 β , пг/мл	$189,4 \pm 18,2^1$ $189,4 \pm 18,2^1$	$101,4 \pm 10,1^{1,2,3}$ $169,6 \pm 13,2^1$	$57,6 \pm 9,2^{1,2,3}$ $126,5 \pm 13,3^{1,2}$	$37,4 \pm 3,5^{2,3}$ $79,5 \pm 9,6^{1,2}$	$31,6 \pm 3,0$
ИЛ-6, пг/мл	$112,6 \pm 13,8^1$ $112,6 \pm 13,8^1$	$82,5 \pm 10,5^{1,2,3}$ $107,3 \pm 12,1^1$	$41,5 \pm 5,7^{1,2,3}$ $88,6 \pm 9,3^{1,2}$	$18,1 \pm 2,6^{2,3}$ $61,7 \pm 7,5^{1,2}$	$14,8 \pm 2,2$
ФНО α , пг/мл	$194,4 \pm 20,2^1$ $194,4 \pm 20,2^1$	$121,4 \pm 16,3^{1,2,3}$ $189,5 \pm 20,1^1$	$3,6 \pm 10,1^{1,2,3}$ $161,3 \pm 18,3^1$	$38,1 \pm 5,1^{2,3}$ $80,5 \pm 9,3^{1,2}$	$30,8 \pm 3,1$
ИЛ-10, пг/мл	$7,6 \pm 1,0^1$ $7,6 \pm 1,0^1$	$7,8 \pm 0,8^1$ $7,6 \pm 0,9^1$	$10,1 \pm 1,1^{1,2,3}$ $7,9 \pm 0,9^1$	$14,1 \pm 1,5^1$ $10,9 \pm 1,3^2$	$13,9 \pm 1,4$

Примечания: над чертой – показатели больных 1 группы, под чертой – показатели больных 2 группы;

¹ $p < 0,05$ – достоверность отличий показателей больных от показателей здоровых лиц,

² $p < 0,05$ – достоверность отличий показателей больных после лечения от показателей больных до лечения,

³ $p < 0,05$ – достоверность различий между показателями больных 1 и 2 групп.

К 7 суткам положительная динамика нарастает, а к 12 суткам экзопродукция супероксидных радикалов и уровень провоспалительных цитокинов возвращались к значениям нормы. На 7 сутки отмечалось повышение содержания в сыворотке крови провоспалительного цитокина ИЛ-10, содержание которого к 12 суткам также нормализовалось.

В группе сравнения таких динамических изменений в продукции и содержании этих факторов не наблюдалось (табл. 1, 2). На 3, 7

сутки уровень продукции клетками как супероксидных радикалов, так и содержание в сыворотке крови ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α и ИЛ-10 существенно не изменялось. Лишь на 12 сутки отмечалось заметное снижение продукции этих факторов, уровень которых в этот срок ещё достоверно отличался от значений нормы.

Достоверное снижение содержания аутоантител к коллагену и эластину и ЦИК у больных, получавших хлорофиллипт, отмечалось к 7 суткам (табл. 3).

К 12 суткам их концентрация в сыворотке крови снижалась к уровню нормы. У больных, не получавших хлорофиллипт, столь динамичного снижения содержания этих факторов не наблюдалось. К 12 суткам их уровень ещё достоверно превышал значение здоровых лиц.

Полученные данные свидетельствуют о том, что включение в комплексное лечение больных ГВЧС, страдающих ИЗСД, хлорофиллипта оказывает выраженный нейтрализующий эффект на агрессивные аутоиммунные процессы. Известно, что мелко- и среднемолекулярные ЦИК, наряду с микробами, выступают активным фактором активации комплемента, сопровождающейся образованием анафилоксинов и факторов с цитолитическими свойствами. Помимо того, взаимодействие иммунных комплексов с полиморфноядерными лейкоцитами приводит к выбросу в межклеточное пространство активных форм кислорода, оксида азота, катионных белков, лизосомных литических энзимов – субстанций, действующих на ткани разрушающе [7]. Агрессивными факторами также выступают аутоантитела к коллагену и

эластину и ФНО α , способные индуцировать дегенеративные процессы в ткани. Массивная продукция полиморфноядерными лейкоцитами и мононуклеарными клетками *in situ* провоспалительных цитокинов и супероксидных радикалов способствует развитию воспаления и усилению эксудации из плазмы крови клеточных и гуморальных факторов с литическими свойствами [8]. Кроме того, иммунные комплексы и цитокины, индуцируя агрегацию тромбоцитов, способствуют формированию микротромбов, затрудняющих капиллярный кровоток, что, в свою очередь, приводит к ишемизации ткани и способствует развитию в гайморовой пазухе деструктивных процессов. Помимо того, активация тромбоцитов, полиморфноядерных лейкоцитов, мононуклеаров, лимфоцитов микробами и их токсинами, а также поступление в общий кровоток различных провоспалительных факторов, индуцирует генерализованную воспалительную реакцию, которая негативно отражается на общем клиническом статусе больных и их иммунореактивности [9].

Таблица 3

Содержание ЦИК, аутоантител в сыворотке крови больных 1 и 2 групп до и после начала лечения (M \pm σ)

Показатели	До лечения	Сутки от начала лечения			Здоровые лица
		3 сутки	7 сутки	12 сутки	
ЦИК, г/л					
крупномолекулярные	$\frac{1,10\pm 0,09^1}{1,10\pm 0,09^1}$	$\frac{1,00\pm 0,09^1}{1,09\pm 0,09^1}$	$\frac{0,91\pm 0,09^{1,2}}{1,03\pm 0,09^1}$	$\frac{0,86\pm 0,05^{2,3}}{0,98\pm 0,06^1}$	0,77 \pm 0,04
среднемолекулярные	$\frac{0,61\pm 0,08^1}{0,61\pm 0,08^1}$	$\frac{0,52\pm 0,06^1}{0,60\pm 0,08^1}$	$\frac{0,44\pm 0,06^{1,2,3}}{0,56\pm 0,07^1}$	$\frac{0,31\pm 0,04^{2,3}}{0,46\pm 0,07^{1,2}}$	0,32 \pm 0,04
мелкомолекулярные	$\frac{0,59\pm 0,08^1}{0,59\pm 0,08^1}$	$\frac{0,34\pm 0,04^{1,2,3}}{0,59\pm 0,08^1}$	$\frac{0,22\pm 0,02^{2,3}}{0,43\pm 0,07^{1,2}}$	$\frac{0,20\pm 0,02^{2,3}}{0,39\pm 0,04^{1,2}}$	0,20 \pm 0,02
Аутоантитела, о е					
- к коллагену	$\frac{1,9\pm 0,2^1}{1,9\pm 0,2^1}$	$\frac{1,8\pm 0,2^1}{1,9\pm 0,2^1}$	$\frac{1,5\pm 0,2^{1,2}}{1,8\pm 0,2^1}$	$\frac{1,3\pm 0,1^2}{1,6\pm 0,2^1}$	1,1 \pm 0,1
- к эластину	$\frac{1,8\pm 0,2^1}{1,8\pm 0,2^1}$	$\frac{1,8\pm 0,2^1}{1,8\pm 0,2^1}$	$\frac{1,4\pm 0,1^{1,2}}{1,7\pm 0,2^1}$	$\frac{1,2\pm 0,1^2}{1,4\pm 0,1^{1,2}}$	1,1 \pm 0,1

Примечания: над чертой – показатели больных 1 группы, под чертой – показатели больных 2 группы;

¹ p<0,05 – достоверность отличий показателей больных от показателей здоровых лиц,

² p<0,05 – достоверность отличий показателей больных после лечения от показателей больных до лечения,

³ p<0,05 – достоверность различий между показателями больных 1 и 2 групп.

Полученные результаты свидетельствуют об обоснованности и целесообразности включения хлорофиллипта, как иммуномодулятора, в лечение больных ГВЧС.

ВЫВОДЫ

1. У больных ГВЧС при сопутствующем ИЗСД, которые в комплексной терапии получали внутривенно хлорофиллипт, отмечается значительное снижение экзопродукции клетками супероксидных радикалов и снижение содержания в сыворотке крови провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α по сравне-

нию с больными, которые в комплексном лечении не получали хлорофиллипт.

2. При включении в комплексное лечение больных ГВЧС при сопутствующем ИЗСД, хлорофиллипта отмечается более динамичное снижение содержания аутоантител к коллагену и эластину и ЦИК в сыворотке крови, чем у больных не получавших хлорофиллипт.

В дальнейшем является перспективным изучение механизмов воздействия хлорофиллипта на иммунные реакции у больных ГВС при сопутствующем ИЗСД.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лыков А. П., Сахнов Л. В., Козлов В. А. // Иммунология. - 1998. - № 1. - С. 57-59.
2. Огнивенко Е. В., Попов Н. Н., Романова Е. А. // Вісник ХНУ імені В. Н. Каразіна, серія «Медицина». - 2008. - № 797, вип. 15. - С. 110-114.
3. Попов Н. Н., Огнивенко Е. В., Романова Е. А. // Проблеми медичної науки та освіти. - 2007. - № 1. - С. 26-28.
4. Попов Н. Н., Огнивенко Е. В., Романова Е. А. // Вісник невідкладної і відновної медицини. - 2008. - Т. 9, № 2. - С. 202-205.
5. Филатова Г. А., Попкова А. М., Гришина Т. И. // Иммунология. - 2005. - № 4. - С. 205-208.
6. Фролов В. М., Пинский Л. Л., Пересадин Н. А. // Пробл. эндокринол. - 1991. - № 5. - С. 22-24.
7. Ahsan H., Ali A., Ali R. // Clin. Exp. Immunol. - 2003. - Vol. 131. - № 3. - P. 398-404.
8. Borregaard N., Theigaard-Monh K. et al // Curr. Opin. Hematol. - 2001. - Vol. 8. - № 1. - P. 23-27.
9. Clouter A., McDonald P. P. // Chem. Immunol. Allergy. - 2003. - Vol. 83. - P. 1-23.

ВПЛИВ ХЛОРОФІЛІПТУ НА ІМУНОПАТОГЕНЕТИЧНІ ФАКТОРИ РОЗВИТКУ ЗАПАЛЕННЯ ПРИ ГНОЙНОМУ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОМУ СИНУСИТІ У ОСІБ З ІНСУЛІНЗАЛЕЖНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

М.М. Попов¹, О.В. Огнивенко¹, О.А. Романова²

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

²Державна установа «Інститут мікробіології та імунології імені І.І. Мечникова АМН України», Харків, Україна

РЕЗЮМЕ

В роботі вивчена ефективність застосування хлорофіліпту, як імуномодулятора, есенціале та калію оротату у компенсації порушень патогенетичної ланки імунітету хворих на гнійний верхньощелепний синусит при супутньому інсулінзалежному цукровому діабеті. Під впливом запропонованої терапії у хворих спостерігається значне зниження екзопродукції клітинами супероксидних радикалів та зниження вмісту у сироватці крові прозапальних цитокінів: ІЛ-1 β , ІЛ-6, ФНП α , відмічається динамічне зниження в сироватці крові тканиноагресивних факторів: середньо- та дрібномолекулярних імунних комплексів, аутоантитіл до колагену та еластину.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хлорофіліпт, цитокіни, циркулюючі імунні комплекси, аутоантитіла, риносинусит, цукровий діабет

THE INFLUENCE OF CHLOROPHYLLIPTUM ON IMMUNOPATHOGENETIC INFLAMMATION FACTORS IN PURULENT RHINOSINUSITIS PATIENTS SUFFERING FROM INSULAR DIABETES MELLITUS

N.N. Popov¹, E.V. Ognivenko¹, E.A. Romanova²

¹V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

²State establishment «I.I. Mechnykov Institute of Microbiology and Immunology of the Academy of Medical Science of Ukraine», Kharkov, Ukraine

SUMMARY

The efficiency of administration of chlorophylliptum as an immunomodulator as well as that of application of essential and potassium orotatum for compensation of the pathogenetic immunity link malfunctions in purulent rhinosinusitis patients suffering from insular diabetes has been investigated in our work. Under the influence of introduced therapy considerable reduction of superoxide radical exoproduction by cells, reduction of proinflammatory cytokine content in blood serum (interleucin-1 β , interleucin-6, tumor necrosis factor- α) and dynamic reduction of tissue-aggressive factor content in blood serum (average and small molecular circulating immune complexes, autoantibodies to collagen and elastin) have been observed.

KEY WORDS: chlorophylliptum, cytokines, circulating immune complexes, autoantibodies, rhinosinusitis, diabetes mellitus

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ПУЛЬСОВОЕ АРТЕРИАЛЬНОЕ ДАВЛЕНИЕ ПО ДАННЫМ СУТОЧНОГО МОНИТОРИРОВАНИЯ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

В.К. Серкова, Н.В. Кузьмина

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова, Украина

РЕЗЮМЕ

Обследовано 66 мужчин с гипертонической болезнью (ГБ) (средний возраст $49,6 \pm 3,7$ года) II стадии, 2-й и 3-й степени артериальной гипертензии (АГ). Всем обследованным проведено суточное мониторирование артериального давления (АД) и ультразвуковое исследование сердца для выявления критериев гипертрофии миокарда. В зависимости от величины пульсового АД (ПАД) обследуемые были распределены в 2 группы: с величиной ПАД более 53 мм рт.ст. ($n=18$) и менее 53 мм рт.ст. ($n=48$). У больных 1-й группы выявлены достоверно более выраженные признаки гипертрофии миокарда левого желудочка (ЛЖ): увеличение индекса массы миокарда ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки и толщины задней стенки ЛЖ, относительной толщины стенки ЛЖ, а также комплекс изменений суточного профиля АД: увеличение среднесуточных показателей систолического и диастолического АД, показателей «нагрузки давлением», утреннего подъема АД и увеличение степени снижения ночного АД. При корреляционном анализе выявлен достоверный вклад суточного ПАД в развитие гипертрофии ЛЖ.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипертоническая болезнь, артериальная гипертензия, суточное мониторирование артериального давления, пульсовое давление, гипертрофия левого желудочка

В ряде исследований, посвященных артериальной гипертензии (АГ), установлена связь между показателями суточного мониторирования артериального давления (СМАД) и поражением органов-мишеней, в частности с гипертрофией левого желудочка (ЛЖ) [4, 1, 8, 12]. Значимость различных показателей СМАД оценивается неоднозначно. В последние годы возрос интерес к пульсовому АД (ПАД), представляющему разницу между систолическим АД (САД) и диастолическим АД (ДАД). ПАД, с одной стороны, характеризует прессорное воздействие на миокард левого желудочка, а с другой – является косвенным индикатором повышенной ригидности крупных артериальных сосудов [3, 5]. Увеличение ПАД, по данным офисного измерения АД, на 10 мм рт.ст. ассоциируется с увеличением частоты повторного инфаркта миокарда на 12% и относительного риска смерти от сердечно-сосудистых осложнений (ССО) на 8% [6, 11]. Полагают, что ПАД является независимым предиктором ССО [14], однако работы о прогностической роли ПАД немногочисленны и весьма противоречивы [11, 13]. Патогенетические механизмы колебаний ПАД во взаимосвязи с факторами риска артериальной гипертензии (АГ) и состоянием органов-мишеней на сегодняшний день не изучены. Несмотря на интенсивные изыскания последних лет, проблема клинико-патогенетической и прогностической значимости периферического пульсового АД в прогрессировании АГ остается до конца нерешенной. Это и определило цель направления нашей работы.

Данное исследование проведено в рамках

научно-исследовательской работы кафедры внутренней медицины № 1 ВНМУ имени Н.И. Пирогова «Оптимізація лікування серцево-судинних захворювань на підставі вивчення ендотеліальної дисфункції, активності імунного запалення, ремоделювання серця та вегетативного гомеостазу», номер государственной регистрации 0108U001233, шифр работы 14.01.11 – кардиология и является частью диссертационного исследования на тему: «Кардіальні, судинні та нейро-гуморальні механізми ремоделювання міокарду у хворих на гіпертонічну хворобу та можливості їх корекції».

Целью исследования явилось изучение взаимосвязи между структурно-функциональными характеристиками миокарда и величиной среднесуточного пульсового артериального давления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 66 мужчин в возрасте от 35 до 65 лет (средний возраст – $49,6 \pm 3,7$ года), у которых при клиническом обследовании были исключены вторичные АГ и диагностирована гипертоническая болезнь (ГБ) II стадии. По величине АД у 39 (59,1%) пациентов имела место АГ 2-й и у 27 (40,9%) – АГ 3-й степени.

Эхокардиографическое исследование проводили на аппарате «SIM 7000 CFM Challenge» в В- и М-режимах по общепринятой методике с определением конечного систолического и конечного диастолического размеров (КСР и КДР) полости ЛЖ, толщины межжелудочковой перегородки (ТМЖПд) и задней стенки ЛЖ в диастолу

(ТЗСЛЖд), поперечного размера левого предсердия (ЛП). Рассчитывали индекс ОТС: (ТМЖП + ТЗСЛЖ)/КДР ЛЖ, фракцию выброса (ФВ) и массу миокарда (ММ) ЛЖ в соответствии с рекомендациями ASE (Американского общества эхокардиографии), а также индексированные показатели: конечный систолический индекс (ИКСО), конечный диастолический индекс (ИКДО), индекс массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ).

СМАД проводили в реальных жизненных условиях с помощью регистратора АВРМ-04 АД (УП) [1].

Клинико-инструментальное исследование проводили в «контрольном периоде» пребывания в клинике после 48-часового «отмывочного» периода.

Статистический анализ полученных результатов проводили оценкой среднего (М), его ошибки (m) и непараметрического метода Kruskal-Wallis. Корреляционный анализ выполняли по методу Кенделла. Достоверными считались различия при $p < 0,05$. Результаты представлены в виде $M \pm m$ [2].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исходя из результатов исследования Verdecchia P. и соавт. [14], которые установили, что $ПАД_{24} > 53$ мм рт.ст. имеет важное значение в плане прогноза сердечно-сосудистых осложнений, мы разделили больных на 2 группы: 1-я группа ($n=18$) с $ПАД_{24} > 53$ мм рт.ст. ($62,9 \pm 1,8$ мм рт.ст.) и 2-я группа ($n=48$) с $ПАД_{24} < 53$ мм рт.ст. ($43,2 \pm 1,5$ мм рт.ст.). Группы больных были сопоставимы по воз-

(фирма «Meditech», Венгрия). Интервалы между измерениями составляли 15 минут в активный период (с 6 до 24 часов) и 30 минут в пассивный период (с 24 до 6 часов). В суточном профиле АД рассчитывали средние значения САД, ДАД и ПАД за 24 ч, день и ночь, «нагрузку давлением» (индекс времени (ИВ) гипертонии) – процент времени, на протяжении которого величины АД превышали пороговые значения 140/90 мм рт.ст. для дня и 120/80 мм рт.ст. для ночи, суточный индекс (степень ночного снижения (СНС) АД) и величину утреннего подъема расту ($51,3 \pm 3,9$ и $49,1 \pm 1,8$ года, соответственно, $p > 0,05$) и по давности заболевания ($9,8 \pm 1,5$ и $8,7 \pm 1,2$ года, соответственно, $p > 0,05$). В 1-й группе был выше уровень САД ($168,9 \pm 2,1$ мм рт.ст. против $150,2 \pm 2,7$ мм рт.ст. во 2-й группе, $p < 0,05$) и ДАД ($102,1 \pm 1,3$ мм рт.ст. против $96,5 \pm 0,8$ мм рт.ст. соответственно, $p < 0,05$) и было относительно больше больных с 3-й степенью АГ (9 из 18-50,0% в 1-й группе и 18 из 48-37,5% во 2-й группе, $p < 0,05$). У больных 1-й группы определялись, по данным СМАД достоверно более высокие показатели среднесуточного САД, ДАД и «нагрузки давлением» и более низкие величины степени ночного снижения АД чем у больных 2-й группы (табл.1).

При анализе структурных изменений миокарда ЛЖ выявлено более выраженное увеличение ИММЛЖ., толщины межжелудочковой перегородки и задней стенки ЛЖ и соответственно индекса ОТС (табл.2).

Таблица 1

Показатели суточного мониторинга АД у больных ГБ в зависимости от величины суточного пульсового АД ($M \pm m$)

Показатели	ПАД > 53 мм рт.ст. (n=18)	ПАД < 53 мм рт.ст. (n=48)
САД _{24ч} , мм рт.ст.	162,8±4,4	144,9±3,0*
ДАД _{24ч} , мм рт.ст.	100,3±2,9	91,8±1,7*
САД _д , мм рт.ст.	164,3±2,5	147,6±2,2*
ДАД _д , мм рт.ст.	102,9±2,4	93,2±2,6*
САД _н , мм рт.ст.	145,7±1,9	132,1±3,1*
ДАД _н , мм рт.ст.	91,2±3,1	84,2±2,3*
ИВ САД _{24ч} , %	73,1±4,2	38,9±2,7*
ИВ ДАД _{24ч} , %	66,9±3,1	42,9±2,3*
СНС САД, %	11,0±0,7	13,0±0,8*
СНС ДАД, %	7,9±1,0	9,8±0,8
УП САД, мм рт. ст.	50,6±3,2	40,3±2,9*
УП ДАД, мм рт. ст.	35,4±1,8	29,5±1,5*

* - достоверность межгрупповых различий при $p < 0,05$.

Таблица 2

Структурные показатели ЛЖ больных ГБ в зависимости от среднесуточного ПАД ($M \pm m$)

Показатель	ПАД > 53 мм рт.ст. (n=18)	ПАД < 53 мм рт.ст. (n=48)
ИММ ЛЖ, г/м ²	143,6±11,5	117,8±3,1*
ТМЖП, мм	13,2±0,4	11,8±0,3*
ТЗС ЛЖ, мм	12,9±0,6	11,5±0,2*
КДР ЛЖ, мм	54,4±1,8	52,6±1,4
КСР ЛЖ, мм	33,8±1,2	31,2±0,9
ОТС ЛЖ, ед.	0,49±0,03	0,44±0,02*

* - достоверность межгрупповых различий при $p < 0,05$.

Следовательно, у больных ГБ с высоким ПАД отмечалась большая степень гипертрофии ЛЖ при недостоверных различиях в конечных систолическом и диастолическом его размерах.

Проведенный корреляционный анализ показал зависимость ИММЛЖ от среднесуточного САД, величина которого характеризует «пиковое» прессорное воздействие в течение сердечного цикла ($r=0,64$, $p<0,01$), величины ПАД₂₄ отражающей «динамическое» прессорное воздействие на миокард ($r=0,65$, $p<0,01$), «индекса времени гипертонии», характеризующего длительность прессорного воздействия ($r=0,54$, $p<0,01$), степени снижения ночного САД, свидетельствующего об изменении циркадности ритма АД ($r=0,61$, $p<0,01$). Менее существенной оказалась связь ИММЛЖ с возрастом пациентов и длительностью заболевания ($r=0,37$ и $r=0,34$, соответственно, $p<0,05$), и недостоверной – связь ИММЛЖ и величиной суточного ДАД ($r=0,24$, $p>0,05$). По данным популяционных исследований, прогностическая значимость ПАД₂₄ в плане развития гипертрофии миокарда превышает значимость среднесуточного САД [10].

Увеличение ПАД у больных ГБ может быть связано с увеличением ударного объема сердца [9] и/или со снижением растяжимости крупных артериальных сосудов [7]. Ригидность аорты и ее ветвей увеличивается пропорционально повышению АД, а также при патологических изменениях сосудистой стенки. Все эти факторы способствуют увеличению ПАД, что в свою очередь вызывает дополнительную прессорную нагрузку на миокард и сосудистую стенку, обуславливающую гипертрофию кардиомиоцитов и гладкомышечных клеток сосудистой стенки

[13].

Следовательно, ПАД можно рассматривать как интегральный фактор, отражающий неблагоприятные изменения аорты и ее крупных ветвей, что, наряду с увеличением ударного объема, создает повышенную динамическую нагрузку на миокард, вызывая его гипертрофию с последующим развитием сердечно-сосудистых осложнений.

ВЫВОДЫ

Повышение пульсового артериального давления сопровождается комплексом неблагоприятных изменений суточного профиля АД, ответственных за развитие гипертрофии миокарда, в виде увеличения среднесуточных значений АД, индекса времени гипертонии, увеличения утреннего подъема АД и уменьшения степени ночного снижения САД.

ПАД является интегральным показателем, косвенно отражающим неблагоприятные изменения аорты и ее крупных ветвей, что способствует повышению динамической нагрузки на миокард и развитию его гипертрофии с последующими сердечно-сосудистыми осложнениями.

ПАД можно рассматривать как независимый предиктор сердечно-сосудистых осложнений.

Воздействие периферического ПАД, как офисного, так и по данным СМАД, на развитие ранних бессимптомных форм поражения органов-мишеней исследовано недостаточно, а также не установлены точные уровни ПАД, ассоциированные с высоким риском прогрессирования АГ, что должно составить предмет дальнейших исследований в этом направлении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дзяк Г.В., Колесник Т.В., Погорецкий Ю.Н. Суточное мониторирование артериального давления. - Днепропетровск, 2005. - 200 с.
2. Лопач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.И. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. - К.:Морион, 2000. - 320 с.
3. Ощепкова Е.В., Зелвеян П.А., Буниатян М.С., др. // Тер. архив. - 2002. - № 12. - С.21-24.
4. Хомазюк И.Н., Златогорская Ж.М., Хомазюк В.А. // Укр. кардиол. журн. - 2003. - № 4. - С.56-61.
5. Asmar R., Ruduichi A., Blacher J. et al. // Am. J. Hypertens. - 2001. - Vol. 14. - P.91-97.
6. Benetos A. // J.Hypertens. - 1999. - Vol.17 (suppl.5). - P.21-24.
7. Boutouyrie P., Bussy C., Lacolley P. et al. //Circulation. - 1999. - Vol.100. - P.1387-1393.
8. Clement D.L. Prognostic value of ambulatory female hypertenives blood pressure: the OVA-study. ESC Congress 2002 in Berlin – Germany, 31 August 4, September 2002.
9. Dart A.M., Gatzka C.D., Kingwell B.A. et al. // Hypertension. - 2006. - Vol.47. - P.785-790.
10. Den Hond E, Staessen J.A. Relation between left ventricular mass and systolic blood pressure at baseline in the APTN and THOP trials. Blood Press Monit. 2003 Aug; 8(4). - P. 173-175.
11. Franklin S., Khan S., Wong N. et al. //Circulation. - 1999. - Vol.100. - P.354-360.
12. Mancia G., Parati G. // Blood pressure, Suppl. - 2000. - Vol.2. - P. 12-16.
13. Roman M.J., Kitzer J.R., Ali T et al. // Circulation. - 2005. - Vol.112 (suppl II). - P. II 778.
14. Verdecchia P., Schillaci G., Borgioni C. et al. // Hypertension. - 1998. - Vol.32. - P. 983-988.

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ МІОКАРДУ ЛІВОГО ШЛУНОЧКУ І ПУЛЬСОВИЙ АРТЕРІАЛЬНИЙ ТИСК ЗА ДАНИМИ ДОБОВОГО МОНІТОРУВАННЯ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

В.К. Серкова, Н.В. Кузьміна

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

РЕЗЮМЕ

Обстежено 66 чоловіків хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) (середній вік $49,6 \pm 3,7$ роки) II стадії, 2-го і 3-го ступеню артеріальної гіпертензії (АГ). Всім обстеженим проведено добове моніторування артеріального тиску (АТ) і ультразвукове дослідження серця для виявлення критеріїв гіпертрофії міокарду. Залежно від величини пульсового АТ (ПАТ) обстежувані були розподілені в 2 групи: з показником ПАТ більше 53 мм рт.ст. ($n=18$) і менше 53 мм рт.ст. ($n=48$). У хворих 1-ї групи виявлені до стовірно більш виражені ознаки гіпертрофії міокарду лівого шлуночку (ЛШ) збільшення індексу маси міокарду ЛШ, товщини міжшлуночкової перетинки і товщини задньої стінки ЛШ, відносної товщини стінки ЛШ, а також комплекс змін добового профілю АТ: збільшення середньодобових показників систолічного і діастолічного АТ, показників «навантаження тиском», ранкового підйому АТ і збільшення ступеню нічного зниження АТ. При кореляційному аналізі визначено достовірний внесок добового ПАТ у розвиток гіпертрофії ЛШ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіпертонічна хвороба, артеріальна гіпертензія, добове моніторування артеріального тиску, пульсовий тиск, гіпертрофія лівого шлуночку

STRUCTURAL CHANGES OF MYOCARDIUM OF LEFT VENTRICLE AND PULSE BLOOD PRESSURE (ACCORDING TO 24-HOUR MONITORING) IN PATIENTS WITH HYPERTENSIVE DISEASE

V.K. Serkova, N.V. Kuzminova

N.I. Pirogov Vinnitsa National Medical University, Ukraine

SUMMARY

66 male patients (mean age $49,6 \pm 3,7$ years) with hypertensive disease stages II, 2th and 3th degrees of arterial hypertension were inspected. 24-hour monitoring of blood pressure (BP) and ultrasonic research of heart for the exposure of criteria of hypertrophy was studied. According to the 24-hour monitoring, the of hypertrophy of left ventricle (LVH) and a complex of changes patients were divided into 2 groups: 1) those ($n=18$) having pulse blood pressure (PBP_{24}) >53 mm Hg and 2) those ($n=48$) having $PBP_{24} < 53$ mm Hg. Group 1 patients were found to have significantly higher index of mass of left ventricle, LV WRTI, and incidence of LVH and a complex of changes in the BP profile as higher values of 24-hour systolic, diastolic and mean BP, PBP. The correlation analysis revealed a highly significant contribution of PBP_{24} to the development of LVH.

KEY WORDS: hypertensive disease, blood pressure, 24-hour monitoring, pulse blood pressure, hypertrophy of left ventricle

УДК: 616.36 – 002: 578. 891] – 07: 575. 22 (477, 87)

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОЇ НВВ-ІНФЕКЦІЇ ЗАЛЕЖНО ВІД ТИПУ ІМУНОЛОГІЧНОГО РЕАГУВАННЯ ОРГАНІЗМУ

М.А. Тимкович¹, В.П. Малий²

¹Ужгородський національний університет, Україна

²Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

РЕЗЮМЕ

Проведені імунологічні дослідження у хворих на хронічний гепатит В (ХГВ) дозволили встановити два типи імунологічного реагування організму на НВВ: дисоціативний та гіпореактивний, які перебувають у тісному взаємозв'язку зі ступенем активності, біохімічними порушеннями та клінічними проявами захворювання. Вивчено вплив типів імунного реагування на клінічний перебіг хронічної НВВ-інфекції. У хворих на ХГВ із встановленим гіпореактивним типом показники основних клінічних симптомів відзначалися меншою тривалістю порівняно з аналогічними показниками у хворих із дисоціа-

ТИВНИМ ТИПОМ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: цитокіни, типи імунологічного реагування, хронічний гепатит В

В останні роки доведено, що ініціаторами імунної відповіді організму є цитокіни, які не тільки приймають участь у формуванні регуляторних захисних реакцій, але і забезпечують гомеостаз організму в цілому [1, 2]. Дисбаланс у системі цитокінового регуляторного ланцюга – ключова ланка імунних порушень при HBV-інфекції. Порушення балансу між цитокінами відіграє значну роль у тривалій персистенції HBV, прогресуванні захворювання з подальшою хронізацією процесу, розвитком імунодефіцитного стану, тому перебіг і наслідки хвороби значною мірою залежать від збалансованості основних регуляторних цитокінів. З цих позицій, HBV-інфекцію можна розглядати як «незбалансовану цитокінемію» [3, 4, 5].

Добре відомо, що цитокіновий спектр при HBV-інфекції залежить від збалансованості ланок імунної відповіді організму, а порушення балансу продукції цитокінів Th1/Th2 клітинами відіграє важливу роль в імунопатогенезі HBV-інфекції. Дослідники вважають, що переважна участь цитокінів, що продукуються Th-2-лімфоцитами, асоціює з вірусною персистенцією та хронізацією процесу при HBV-інфекції, а Th-1 – зі спонтанним одужанням при ГГВ та елімінацією збудника [6, 7, 8]. Тому, враховуючи дані щодо цитокінового профілю при ХГВ актуальними є дослідження різних типів імунологічного реагування та вплив їх на біохімічні порушення, ступінь активності та тривалість основних симптомів захворювання.

Робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи Харківської медичної академії післядипломної освіти «Роль цитокінової регуляторної мережі у хворих на гострий вірусний гепатит В» № державної реєстрації 0103 У 004141.

Мета. Користуючись аналізом динаміки різноспрямованого синтезу прозапальних (ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-6), регуляторного цитокіну ІЛ-2 та протизапальних (ІЛ-4 та ІЛ-10) цитокінів у хворих з мінімальною та слабковираженою активністю хронічного гепатиту В (ХГВ) встановити типи імунологічного реагування організму для прогнозування клінічного перебігу хвороби.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Результати нашої роботи базуються на обстеженні 54 хворих з мінімальною та слабковираженою активністю ХГВ, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в

ОІЛ м. Ужгорода та гастроентерологічному відділенні ОКЛ м.Ужгорода. Вік хворих коливався від 19 до 65 років, серед них жінок було 23, чоловіків – 31. Від моменту можливого інфікування за даними епідеміологічного анамнезу (так званої «точки відліку») до розвитку клінічно значущого гепатиту у більшості хворих на ХГВ пройшло в середньому $5,0 \pm 3,2$ роки, встановлено тривалість вірусної інфекції – в середньому від 3 до 10 років. У пацієнтів було виключено супутню патологію, яка б могла суттєво вплинути на результати досліджень.

Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб віком від 18 до 35 років, з них 14 чоловіків та 6 жінок, в анамнезі яких були відсутні супутні і хронічні захворювання.

Діагноз ХГВ встановлювався відповідно до проекту клінічної класифікації хронічних гепатитів Всесвітнього конгресу гастроентерологів (Лос-Анжелес, 1994 р.) з урахуванням комплексу клініко-епідеміологічних, лабораторно-інструментальних даних обстеження (УЗД, ФГДС), та підтверджували виявленням у сироватці специфічних серологічних маркерів ГВ (HBsAg, анти-HBcIgM, анти-HBcIgG, HBeAg, анти-HBe) методом імуноферментного аналізу (ІФА) (ELISA) за допомогою тест-систем НВО «Диагностические системы» (Росія) і ПЛР (ДНК-HBV). На підставі негативних результатів індикації серологічних маркерів гепатитів А, С, D (анти-HAV IgM, анти-HCV сум., анти-HDV IgM) здійснювалося виключення мікст-гепатитів.

Сироваткові концентрації досліджуваних цитокінів: ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10 визначалися за допомогою тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Росія), користуючись інструкцією виробника з використанням твердофазного імуноферментного методу. Матеріалом для наших досліджень була сироватка крові хворих, яка при ХГВ отримана в періодах загострення та клініко-біохімічної ремісії хвороби.

Отримані результати досліджень статистично оброблені з використанням методів варіаційної статистики (середнє – M , його помилка – m) за допомогою програм «Exsel-20002 та «Statistika for Windows» (Statsoft Inc, США) на комп'ютері із процесором CPU Athlon 64-3200 Tray.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи динаміку цитокінового профілю у хворих з хронічною HBV-інфекцією нами було виявлено різноспрямовані зміни

синтезу досліджуваних прозапальних та протизапальних цитокінів, що дало підставу встановити два типи імунологічного реагування організму: дисоціативний (низькі показники прозапальних цитокінів та регуляторного ІЛ-2 на фоні помірних значень протизапальних цитокінів) та гіпореактивний (низькі концентрації як прозапальних, так і протизапальних цитокінів). Розподіл хворих на ХГВ з різною активністю інфекційного процесу залежно від встановленого типу імунологічного реагування організму представлено в таблиці 1.

Аналізуючи вплив встановлених типів імунологічного реагування на клінічний перебіг ХГВ, зіставляючи показники середньої тривалості основних клінічних симптомів у хворих з різними типами імунологічної відповіді отримано результати, які наведені у таблиці 2. Як видно з представлених даних у хворих на ХГВ із встановленим гіпореактивним типом (1-ша група) імунологічного реагування показники основних клінічних симптомів відзначалися меншою тривалістю порівняно з аналогічними показниками у хворих із дисоціативним типом (2-га група).

Таблиця 1

Розподіл пацієнтів з ХГВ залежно від встановленого типу імунологічного реагування (n, %)

Ступінь активності ХГВ	Тип імунологічного реагування			
	Гіпореактивний, n=17		Дисоціативний, n=37	
	абс.	%	абс.	%
Мінімальна активність	14	25,9	29	53,7
Слабковиражена активність	3	5,5	8	14,8

Таблиця 2

Тривалість основних клінічних симптомів залежно від типу імунологічного реагування у хворих на ХГВ (M±m)

Клінічні симптоми	Тривалість симптомів при різних типах імунологічного реагування, (M±m) днів	
	Гіпореактивний тип (1-ша група) n=17	Дисоціативний тип (2-га група) n=37
	Загальна слабкість	5,5±1,2
Зниження апетиту	4,6±0,9	8,9±1,0*
Нудота	2,2±0,6	3,1±0,2
Тяжкість у правому підребер'ї	4,8±1,1	9,7±1,2*
Біль при пальпації у правому підребер'ї	2,6±0,8	3,8±0,6
Свербіж шкіри	1,1±0,3	1,9±0,1
Жовтяниця	5,9±1,8	10,4±1,4*
Гепатомегалія	18,8±2,2	26,5±2,0*
Ліжко-день	15,4±1,9	20,9±1,2*

*- p<0,05 між показниками 1-ої та 2-ої груп.

Так, загальна слабкість у хворих із дисоціативним типом тривала 10,2±1,3 дня, тоді як у хворих із гіпореактивним типом – 5,5±1,2 дня відповідно (p<0,05). Тривалість диспепсичних розладів також була меншою у хворих з гіпореактивним типом імунного реагування: зниження апетиту у пацієнтів 1-ої групи зберігалось 4,6±0,9 дня, 2-ої групи – 8,9±1,0 день (p<0,05). Скарги на тяжкість та біль у правому підребер'ї тривали довше у хворих із дисоціативним типом імунного реагування (9,7±1,2 і 3,8±0,6 дня), на відміну від хворих із гіпореактивним типом (4,8±1,1 і 2,6±0,8 дня), відповідно (p<0,05).

Жовтяниця була вірогідно коротшою у хворих із гіпореактивним типом імунного

реагування (5,9±1,1 дня) порівняно з показниками при дисоціативному типі (10,4±1,4 дня) (p<0,05). Така клінічна ознака як гепатомегалія була тривалою у хворих на ХГВ як при гіпореактивному (18,8±2,2 дня), так і при дисоціативному (26,5±2,0 дні) типах імунного реагування (p<0,05).

Тривалість стаціонарного лікування у пацієнтів із дисоціативним типом складала 20,9±1,2 дня, а у пацієнтів із гіпореактивним типом – 15,4±1,9 дня, відповідно (p<0,05).

Результати аналізу отриманих біохімічних показників у хворих на ХГВ із різними типами імунологічного реагування представлені в таблиці 3.

Таблиця 3

Середні рівні окремих біохімічних показників у хворих на ХГВ з різними типами імунологічного реагування (M±m)

Показники	Гіпореактивний тип (1-ша група) n=17	Дисоціативний тип (2-га група) n=37
Білірубін загальний, мкмоль/л.	49,7±3,3	65,6±31,3*
АлАТ, ммоль/л·год.	2,72±0,9	4,16±0,8*
Протромбіновий індекс, %.	70,0±2,6	62,1±2,2*
Загальний білок, г/л.	72,6±3,1	63,7±2,4*

*- $p < 0,05$ між показниками 1-ої та 2-ої груп.

Як видно з наведених даних, у осіб із дисоціативним типом імунологічного реагування досліджувані біохімічні показники були вірогідно вищими за відповідні у пацієнтів із гіпореактивним типом. Так, рівень загального білірубину у хворих на ХГВ із дисоціативним типом складав $65,6 \pm 3,1$ мкмоль/л, тоді як у хворих із гіпореактивним типом – $49,7 \pm 3,3$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Показники АлАТ у хворих із гіпореактивним типом складала $2,72 \pm 0,9$ ммоль/л·год, а при дисоціативному типі рівні АлАТ майже у 2 рази перевищували відповідні дані і складала $4,16 \pm 0,5$ ммоль/л·год ($p < 0,05$). Концентрація протромбінового індексу у пацієнтів на ХГВ із гіпореактивним типом імунного реагування була дещо вищою ($70,0 \pm 2,6\%$) порівняно з показниками у пацієнтів із дисоціативним типом ($62,1 \pm 2,2\%$, $p < 0,05$). Середні рівні загального білку також були достовірно вищими у осіб із гіпореактивним типом імунного реагування ($72,6 \pm 3,1$ г/л) порівняно із дисоціативним типом ($63,7 \pm 2,4$ г/л, $p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

Отримані результати досліджень підтверджують існування цитокинового дисбалансу

ЛІТЕРАТУРА

1. Андрейчин М.А. Вірусні гепатити: Лекція. -Тернопіль:Укрмедкнига, 2001. - 52 с.
2. Возіанова Ж.І. Інфекційні та паразитарні хвороби: В 3 т. - К.: Здоров'я, 2001. - Т. 1. - 601 с.
3. Ивашкин В.Г., Маммаев С.Н., Буеверов А.О., и др. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. - 2000. - № 5. - С. 7-12.
4. Кетлинский С.А. // Иммунология. - 2002. - № 2. - С. 77-79.
5. Кокорева Л.Н., Шалыгина Н.Б. // Журн. микробиол. - 2000. - № 5. - С. 112-115.
6. Кушнир И.Э. // Врачебная практика. - 2001. - № 3. - С. 59-62.
7. Логинов А.С., Царегородцева Т.М., Зотина М.М. и др. // Тер. архив. - 2001. - № 2. - С. 17-20.
8. Лок А.С.Ф., Мак Махон Б.Дж. // Клини. микробиол. и антимикроб. химиотерапия. - 2002. - Т. 4, № 2. - С.164-193.

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ НВУ-ИНФЕКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПА ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ ОРГАНИЗМА

М.А. Тымкович¹, В.П. Малый²

¹Ужгородский национальный университет, Украина

²Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

РЕЗЮМЕ

Проведенные иммунологические исследования у больных с хроническим гепатитом В (ХГВ) позволили установить два типа иммунного реагирования организма: диссоциативный и гипореактивный, которые находятся в тесной взаимосвязи со степенью активности, биохимическими нарушениями и клиническими проявлениями заболевания. Изучено влияние типов иммунного реагирования на клиническое течение хронической НВУ-инфекции. У больных ХГВ с установленным гипореактивным типом показатели основных клинических симптомов заболевания отличались меньшей длительностью по сравнению с аналогичными показателями у больных с диссоциативным типом.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: цитокины, типы иммунного реагирования, хронический гепатит В

THE CLINICAL PECULIARITIES OF THE CHRONIC HBV-INFECTION COURSE DEPENDING ON THE IMMUNOLOGICAL BODY REACTION TYPE

M.A. Tymkovich¹, V.P. Maliy²

¹Uzhgorod national university, Ukraine

²Kharkov medical academy of postgraduate education, Ukraine

SUMMARY

The conducted immunological researches in the patients with CHB gave the opportunity to establish two types of immunological body reaction at HBV: dysociative and hyporeactive, which are found in close correlation with the degree of activity, biochemical violations and clinical symptoms of disease. The influence of immunological body reaction on the clinical course of the chronic HBV-infection was studied. At patients with CHB with the set hyporeactive type the significant of basic clinical symptoms of disease differed by less duration on comparison with similar significant at patients with a dysociative type.

KEY WORDS: cytokines, types of immunological reaction, chronic hepatitis B

УДК: 616.36 – 002: 578. 891] – 07: 575. 22 (477, 87)

ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЛОГІЧНОГО РЕАГУВАННЯ ОРГАНІЗМУ ПРИ НВВ-ІНФЕКЦІЇ

M.A. Tymkovich¹, V.P. Maliy², T.I. Lydova³

¹Ужгородський національний університет, Україна

²Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна

³Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

РЕЗЮМЕ

В результаті проведених імунологічних досліджень вивчено динаміку синтезу прозапальних та протизапальних цитокінів у пацієнтів з гострою та хронічною НВВ-інфекцією та на основі їх аналізу встановлено чотири типи імунологічного реагування організму на НВВ: нормореактивний, дисоціативний, гіпореактивний та гіперреактивний. Одержані результати дозволяють рекомендувати необхідність комплексного обстеження хворих на ГГВ та ХГВ з визначенням маркерів активної вірусної реплікації (а саме ДНК НВВ) та рівня основних регуляторних цитокінів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: прозапальні цитокіни, протизапальні цитокіни, типи імунологічного реагування

Сьогодні відомо, що характер імунної відповіді організму на антиген залежить від домінуючої участі клонів Т-лімфоцитів-хелперів (Th) 1-го або 2-го типу, які різняться за продукуючими ними цитокінами і участю в стимуляції розвитку імунної відповіді по клітинному або гуморальному типах [1, 2, 3, 5].

Дослідженнями останніх років встановлено, що цитокіновий спектр при НВВ-інфекції залежить від збалансованості ланок імунної відповіді організму, а порушення балансу продукції цитокінів Th1/Th2 клітинами відіграє важливу роль в імунопатогенезі НВВ-інфекції. Більшість дослідників сходяться на думці, що переважна участь цитокінів, що продукуються Th-2-лімфоцитами, асоціює з вірусною персистенцією та хронізацією процесу при НВВ-інфекції, а Th-1 – зі спонтанним одужанням при ГГВ та елімінацією збудника.

Попри значні досягнення в цій галузі, багато питань характеру цитокінпродукуючої здатності імунокомпетентних клітин та їх імунопатогенетичних особливостей при гострій та хронічній НВВ-інфекції і на сьогодні залишаються нез'ясованими, а літературні дані не містять однозначності та достатньої обґрунтованості. Цим і зумовлена актуальність та перспективність нашого дослідження [2, 4, 6].

Робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи Харківської медичної академії післядипломної освіти «Роль цитокінової регуляторної мережі у хворих на гострий вірусний гепатит В» № державної реєстрації 0103U004141.

Метою нашого дослідження було дослідити синтез прозапальних (ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-6), регуляторного цитокіну ІЛ-2 та протизапальних цитокінів (ІЛ-4 та ІЛ-10) для встановлення типу імунологічного реагування у

пацієнтів з гострою та хронічною HBV-інфекцією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети дослідження нами систематизовано динаміку синтезу досліджуваних цитокінів у 36 хворих з середньотяжким та тяжким перебігом ГГВ та у 54 хворих з мінімальною та слабковираженою активністю ХГВ, які знаходилися на стаціонарному лікуванні в ОІЛ м.Ужгорода та гастроентерологічному відділенні ОКЛ м. Ужгорода. Вік хворих коливався від 19 до 65 років, серед них жінок було 41, чоловіків – 49 осіб. Контрольну групу склали 20 практично здорових осіб віком від 18 до 35 років.

Діагноз ГГВ та ХГВ встановлювали з урахуванням комплексу клініко-епідеміологічних, лабораторно-інструментальних даних та підтверджували виявленням у сироватці специфічних серологічних маркерів ГВ (HBsAg, анти-HBcIgM, анти-HBcIgG, HBeAg, анти-HBe) методом імуноферментного аналізу (ІФА) (ELISA) за допомогою тест-систем НВО «Диагностические системы» (Росія). На підставі негативних результатів індикації серологічних маркерів гепатитів А, С, D (анти-HAV IgM, анти-HCV сум., анти-HDV IgM) здійснювалося виключення мікст-гепатитів.

Сироваткові концентрації досліджуваних цитокінів: ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-6, ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10 визначалися за допомогою тест-систем ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Росія), користуючись інструкцією виробника з використанням твердофазного імуноферментного методу.

Матеріалом для наших досліджень була сироватка крові хворих, яка при ГГВ отри-

мана в розпалі хвороби і початку реконвалесценції, при хронічному ГВ – відповідно, при загостренні хвороби та клініко-лабораторній ремісії.

Усім хворим у динаміці хвороби здійснювалось УЗД органів черевної порожнини за допомогою ультразвукового сканера Ultima Pro-30 виробництва «Радмір» (м. Харків, Україна) з використанням датчиків частотою 3,5-6 МГц за стандартною методикою.

Отримані результати досліджень статистично оброблені з використанням методів

варіаційної статистики (середнє – M , його помилка – m) за допомогою програм «Excel-2000» та «Statistika for Windows» (Statsoft Inc, США) на комп'ютері із процесором CPU Athlon 64-3200 Tray.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Виявлені в динаміці хвороби зміни цитокінового синтезу у хворих на гострий та хронічний ГВ дозволили згрупувати прояви цитокінового дисбалансу і встановити різні типи імунологічного реагування організму на HBV-інфекцію. У ході аналізу отриманих результатів у хворих на ГГВ були виявлені чотири типи імунологічного реагування (рис.1, 2, 3): I – нормореактивний тип (вірогідне підвищення прозапальних та протизапальних цитокінів), II – дисоціативний (високі показники прозапальних цитокінів на фоні низьких значень регуляторного ІЛ-2 та протизапальних цитокінів), III – гіпореактивний (низькі концентрації як прозапальних, так і протизапальних цитокінів) та IV – гіперреактивний (високі концентрації як прозапальних, так і протизапальних цитокінів).

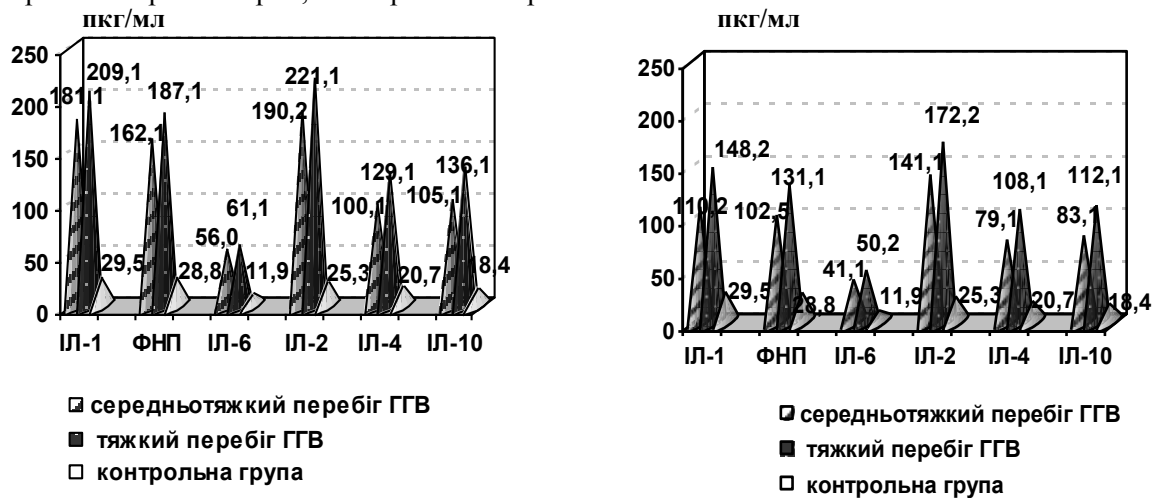


Рис. 1. Динаміка цитокінів у хворих на ГГВ із нормореактивним типом імунологічного реагування у періодах розпалу (А) і реконвалесценції (В)

При вивченні синтезу прозапальних та протизапальних цитокінів у хворих на ГГВ із

нормореактивним типом імунної відповіді (рис. 1) виявлялися розбіжності середніх по-

казників цитокінів у досліджуваних групах порівняно з контрольними рівнями і спостерігалось вірогідне підвищення концентрацій (в середньому у 5,2-7,7 разів) всіх досліджуваних цитокінів відповідно до тяжкості перебігу у розпалі ГГВ із тенденцією до вірогідного зниження їх рівнів у періоді реконвалесценції хвороби ($p < 0,05$).

У хворих на ГГВ із дисоціативним типом імунологічного реагування була встановлена низька продукція регуляторного ІЛ-2 та протизапальних ІЛ-4 і ІЛ-10, тоді як рівні прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α та ІЛ-6) концентрація була досить низькою і в середньому у 2,5-3,5 рази перевищував показники контрольної групи, в той час як у хворих із нормореактивним типом рівні останніх перевищували такі у групі контролю в середньому у 7-9 разів відповідно ($p < 0,05$).

У періоді реконвалесценції ГГВ у хворих із дисоціативним типом імунного реагування динаміка прозапальних цитокінів була такою ж, як у хворих із нормореактивним типом, що підтверджувалось вірогідним зниженням показників досліджуваних цитокінів відносно періоду розпаду хвороби (рис. 2В). Рівні

підвищувались пропорційно до ступеня тяжкості хвороби (рис. 2). У періоді розпаду при порівнянні середніх показників ІЛ-1 β , ФНП- α та ІЛ-6 у хворих із дисоціативним та нормореактивним типами імунного реагування статистичної різниці не відмічалось ($p > 0,05$), але їх показники значно перевищували відповідні рівні контрольної групи ($p < 0,05$). Синтез ІЛ-2, ІЛ-4 та ІЛ-10 у пацієнтів із дисоціативним типом імунної відповіді у періоді розпаду ГГВ (рис. 2А) теж підвищувався, але порівняно з відповідними даними у хворих із нормореактивним типом реагування їх ІЛ-1 β , ФНП- α та ІЛ-6 продовжували перевищувати такі як в контрольній групі у середньому у 3-6 разів ($p < 0,05$), тоді як в групі із нормореактивним типом імунного реагування – у 1,3-1,6 рази відповідно ($p > 0,05$). У зазначений період у хворих із дисоціативним типом імунного реагування встановлено незначне зниження рівнів ІЛ-2, ІЛ-4 та ІЛ-10, порівняно з періодом розпаду захворювання ($p > 0,05$), але їх концентрації продовжували перевищувати відповідні показники групи контролю ($p < 0,05$) (в середньому у 2-2,5 раза).

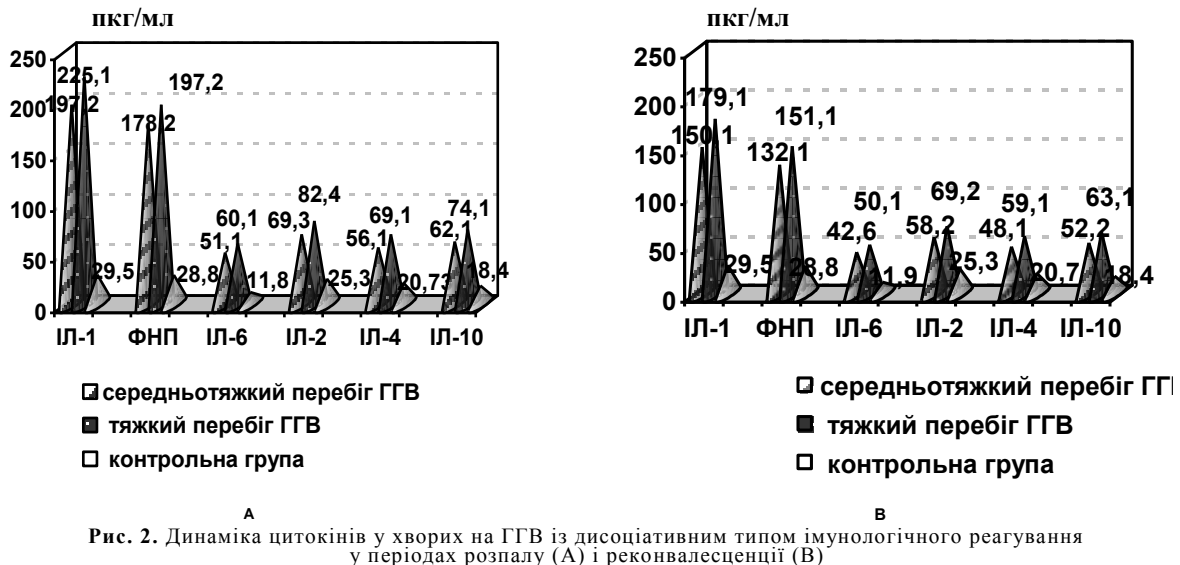


Рис. 2. Динаміка цитокінів у хворих на ГГВ із дисоціативним типом імунологічного реагування у періодах розпаду (А) і реконвалесценції (Б)

Динаміка синтезу основних досліджуваних цитокінів у хворих на ГГВ при гіперреактивному типі імунологічного реагування представлена на рис. 3. Як видно з наведених результатів дослідження при гіперреактивному типі імунологічного реагування у хворих у періоді розпаду ГГВ виявлено достовірно високі рівні прозапальних та протизапальних цитокінів порівняно із нормореактивним типом (в середньому, у 1,5-2 рази) та групою контролю (в середньому у 8-10 разів) ($p < 0,05$). В подальшому, у періоді

реконвалесценції хвороби середні показники досліджуваних цитокінів мали тенденцію до вірогідного зниження, але все ще продовжували перевищувати рівні не тільки групи контролю, а і групи із нормореактивним типом імунного реагування. Слід відмітити, що показники відзначалися статистичною вірогідністю як у групах порівняння залежно від тяжкості перебігу ($p < 0,05$), так і порівняно з показниками при нормореактивному типі ($p < 0,05$) та контрольною групою ($p < 0,05$).

пкг/мл

пкг/мл

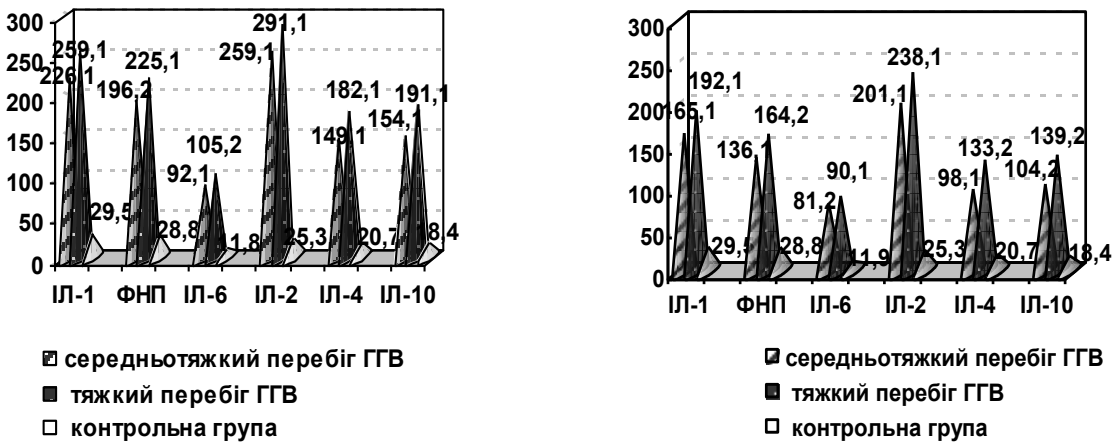


Рис. 3. Динаміка цитокінів у хворих на ГВБ із гіперреактивним типом імунологічного реагування у періодах розпаду (А) і реконвалесценції (В)

Аналізуючи динаміку цитокінового профілю у 54 хворих на ХГВ нами було виявлено різноспрямовані зміни синтезу прозапальних та протизапальних цитокінів, що дало підставу виділити два типи імунологічного реагування організму: I – дисоціативний (низькі показники прозапальних цитокінів та регуляторного ІЛ-2 на фоні помірних значень протизапальних цитокінів) та II – гіпореактивний (низькі концентрації як прозапальних, так і протизапальних цитокінів).

При загостренні ХГВ у хворих із дисоціативним типом імунологічного реагування (рис. 4А) спостерігалася низька продукція прозапальних цитокінів та регуляторного ІЛ-2, тоді як рівні протизапальних ІЛ-4 та ІЛ-10 вірогідно підвищувалися відповідно до активності процесу. Так, при мінімальній активності рівень ІЛ-4 перевищував у 5,7 разів, а ІЛ-10 – у 6 разів середні показники контрольної групи ($p < 0,05$). У хворих з слабковираженою активністю рівень ІЛ-4 перевищував у 6,5, ІЛ-10 – у 7,5 разів контрольні показники ($p < 0,05$). Показники ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-6 та

ІЛ-2 у хворих із дисоціативним типом реагування при загостренні ХГВ також підвищувалися в середньому у 1,5-2 рази, дещо перевищуючи показники контрольної групи ($p > 0,05$). У періоді ремісії ХГВ у хворих із дисоціативним типом імунологічного реагування (рис.4В) відмічена тенденція до незначного зниження, відносно періоду загострення, як прозапальних ($p > 0,05$), так і протизапальних цитокінів ($p > 0,05$) і їх показники продовжували перевищувати відповідні рівні групи контролю.

Таким чином, при дисоціативному типі імунологічного реагування у хворих на ГВБ та ХГВ динаміка цитокінового профілю була різною: у пацієнтів на ГВБ було виявлено низькі концентрації регуляторного ІЛ-2, протизапальних ІЛ-4 та ІЛ-10 на фоні підвищених рівнів прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α та ІЛ-6); у хворих на ХГВ встановлено низькі рівні прозапальних цитокінів та регуляторного ІЛ-2 на фоні підвищених показників протизапальних ІЛ-4 та ІЛ-10.

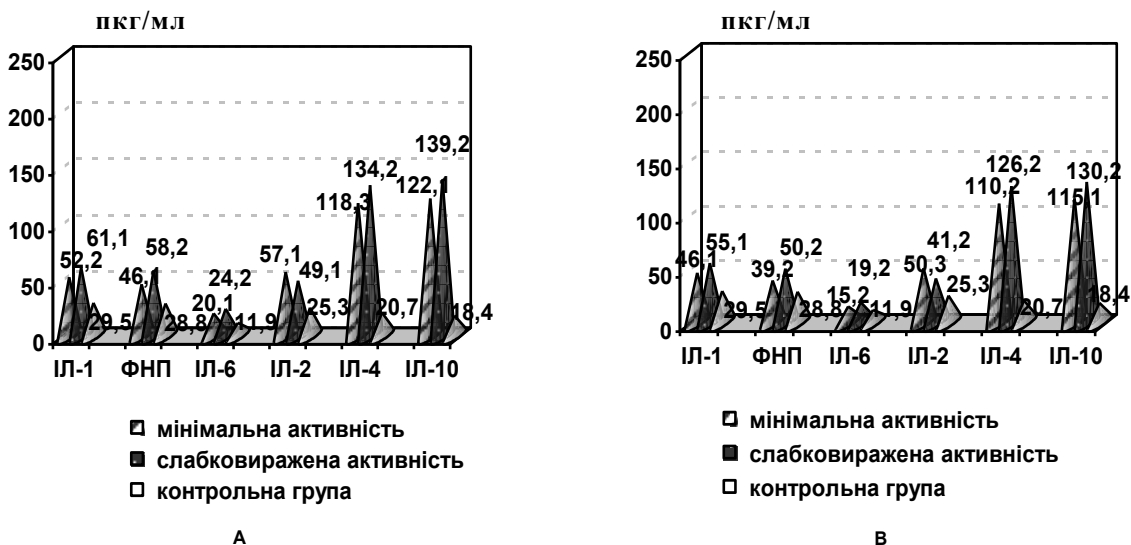


Рис. 4. Динаміка цитокінів у хворих на ХГВ із дисоціативним типом імунологічного реагування у періодах загострення (А) і ремісії (В)

У хворих на ГГВ як і у хворих на ХГВ із встановленим гіпореактивним типом імунологічного реагування синтез прозапальних та протизапальних цитокінів був низьким (рівні ІЛ-1 β визначалися від 25,32 до 72,19 пкг/мл; ФНП- α – від 32,5 до 67,2 пкг/мл; ІЛ-6 – від 16,1 до 27,3 пкг/мл; ІЛ-2 – від 35,12 до 81,1 пкг/мл; ІЛ-4 – від 25,3 до 96,45 пкг/мл; ІЛ-10 – від 36,34 до 99,1 пкг/мл), показники коливались у межах значень контрольної групи і не відзначалися статистичною вірогідністю ($p > 0,05$).

ВИСНОВКИ

Отримані результати досліджень доводять доцільність на сучасному етапі комплексного імунологічного обстеження хворих з та протизапальних цитокінів, що корелює з ступенем тяжкості захворювання. При дисоціативному типі у хворих на ГГВ виявляється низький синтез ІЛ-2, ІЛ-4 та ІЛ-10 на фоні підвищеного вмісту прозапальних цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α і ІЛ-6). При гіперреактивному типі встановлено вірогідні високі показники всіх досліджуваних цитокінів, тоді як при гіпореактивному типі відмічено низький синтез прозапальних та протизапальних цитокінів, показники яких коливались у межах контрольних значень.

При мінімальній та слабковираженій активності ХГВ встановлено два типи імунологічного реагування: дисоціативний та гіпореактивний. У першому випадку виявлено

НВВ-інфекцією, що включає динамічне спостереження за синтезом регуляторних цитокінів, їх аналіз з встановленням типу імунологічного реагування організму, що зумовлено їх впливом на складні механізми імунопатогенезу хвороби.

При середньотяжкому та тяжкому перебігу ГГВ встановлено чотири типи імунологічного реагування: нормореактивний, дисоціативний, гіперреактивний та гіпореактивний, які знаходяться у взаємозв'язку із генетичною структурою вірусу, клінічними проявами і наслідками хвороби. Нормореактивний тип імунологічного реагування характеризується вірогідним підвищенням прозапальних

низькі рівні прозапальних цитокінів та регуляторного ІЛ-2 на фоні помірно підвищених концентрацій протизапальних цитокінів і синтез останніх корелював з активністю інфекційного процесу. У другому випадку показники всіх досліджуваних цитокінів були низькими і коливались в межах контрольних рівнів.

Враховуючи отримані результати перспективним напрямком дослідження є медикamentозна корекція гіпореактивного, гіперреактивного та дисоціативного типів імунного реагування задля профілактики можливої хронізації процесу у хворих на ГГВ та неблагоприємних наслідків захворювання при ХГВ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Возианов А.Ф., Бутенко А.К., Зак К.П. Цитокины. Биологические и противоопухолевые свойства. -К.:Наукова думка, 1998. - С. 5-53.
2. Ройт А. Основы иммунологии (пер. с англ.). - М.:Мир, 1991. - 328с.
3. Хайтов Р.М., Пинегин Б.В. // Иммунология. - 2000. - № 1. - С. 61-64.
4. Царгородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии. -М.:Анахарсис, 2003. - С. 50.
5. Hollinger FB. et al. // Virology. Raven Press, New York. - 1990. - P. 2171-2236.
6. Milich D.R. // J.Viral Hepat. - 1997. - Vol. 4. - P. 25-30.

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ ОРГАНИЗМУ ПРИ НВВ-ИНФЕКЦИИ

М.А. Тымкович¹, В.П. Мальий², Т.В. Лядова³

¹Ужгородский национальный университет, Украина

²Харьковская медицинская академия последипломного образования, Украина

³Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

РЕЗЮМЕ

В результате проведенных иммунологических исследований изучено динамику синтеза провоспалительных и противовоспалительных цитокинов у пациентов с острой и хронической НВВ-инфекцией и на основании их анализа установлено типы иммунного реагирования организма при НВВ: нормореактивный, диссоциативный, гипореактивный и гиперреактивный. Полученные результаты позволяют рекомендовать необходимость комплексного обследования больных с ОГВ и ХГВ с определением маркеров активной вирусной репликации (ДНК НВВ) и уровня основных регуляторных цитокинов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: провоспалительные цитокины, противовоспалительные цитокины, типы иммунного реагирования

PECULIARITIES OF THE IMMUNOLOGICAL BODY REACTION AT HBV-INFECTION

M.A. Tymkovich¹, V.P. Maliy², T.I. Lyadova³

¹Uzhgorod national university, Ukraine

²Kharkov medical academy of postgraduate education, Ukraine

³V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

SUMMARY

As a result of the conducted immunological researches the dynamics of the pro-inflammatory and contra-inflammatory cytokines synthesis in the patients with acute and chronic HBV infection was studied and on the basis of their analysis the types of immunological body reaction at HBV were established: normally reactive, dissociative, hyporeactive and hyperreactive. The got results allow to recommend the necessity of complex investigation of patients with acute viral hepatitis B with determination of markers of active viral replikation (DNA HBV) and level of principal regulators cytokine.

KEY WORDS: pro-inflammatory cytokines, contra-inflammatory cytokines, types of immunological reaction

УДК: 616.33+616.342-089-085.837.3

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАЛЬПЕЛЯ В ЖЕЛУДОЧНОЙ ХИРУРГИИ

Е.Д. Хворостов, М.С. Толин

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

РЕЗЮМЕ

В работе проанализированы результаты экспериментального и клинического применения ультразвукового скальпеля (УЗС) при выполнении операций на желудке. В эксперименте было 70 кролей породы Шиншилла. В основной группе животных (n=35) использовался УЗС, в контрольной (n=35) – монополярный электронож (МЭН). В клинической части пациенты с хирургическими заболеваниями желудка (n=111) были разделены на две группы. В основной группе (n=46) оперативные вмешательства выполнялись с помощью УЗС, в контрольной (n=65) – с МЭН. Изучены морфологические изменения, происходящие под действием физических видов энергии. Установлено, что ультразвуковая диссекция не оказывает серьёзного повреждающего воздействия на желудочную стенку, а рассечение происходит быстро и бескровно. На основании полученных данных УЗС рекомендован для формирования гастроэнтероанастомозов в клинических условиях.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ультразвуковой скальпель, ультразвуковая коагуляция, ультразвуковая диссекция, электрокоагуляция

Несостоятельность швов при операциях на желудке достигает сегодня 5%, что приводит в 40-50% к летальному исходу [1]. Летальность после дистальной резекции желудка по поводу рака составляет 8-15%, а после гастрэктомии 6-18% [1]. Важным фактором, приводящим к нарушению репаративной регенерации и развитию несостоятельности швов анастомоза является гнойно-воспалительный процесс, развивающийся в результате интраоперационного инфицирования тканей шовной полосы.

Другим фактором, оказывающим негативное влияние на репарацию в зоне анастомоза является оставление лигатур, используемых для лигирования подслизистых сосудов при пересечении стенки желудка и тонкой кишки скальпелем. В решении данной проблемы одним из перспективных направлений является использование физических методов диссекции, среди которых доминирующее положение занимает высокочастот-

ная электрохирургия. Однако, наряду с обеспечением асептичности и абластичности большинство физических методов диссекции приводят к формированию значительной зоны коагуляционного некроза. Кроме того, не все физические методы обеспечивают гемостаз по линии рассечения полых органов [2, 3, 4]. Подобная ситуация создаёт предпосылки для изучения, поиска и применения наиболее оптимальных методик рассечения биологических тканей в абдоминальной хирургии.

Ультразвуковая хирургическая аппаратура обладает совершенно иным принципом работы. При взаимодействии ультразвуковых колебаний с биологическими тканями возникает ряд эффектов, которые обеспечивают рассечение тканей и коагуляцию при их минимальном повреждении.

Выполненное экспериментально-клиническое исследование является частью научной программы кафедры хирургических бо-

лезней медицинского факультета Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина «Вивчення дії фізичних методів і морфофункціонального стану судин, тканин шлунку, тонкої та товстої кишок при їх дисекції та коагуляції в хірургії шлунково-кишкового тракту», номер госрегистрации 0106U001585.

Имеются работы, посвященные экспериментальному и клиническому применению ультразвукового скальпеля (УЗС) при выполнении операций на органах брюшной полости [3, 4, 5]. Результаты этих исследований свидетельствуют о безопасности, хорошей рассекающей и коагулирующей способности УЗС [5]. При морфологическом исследовании тканей, которые подвергались ультразвуковой диссекции, наблюдаются минимальные деструктивные изменения, а про которые используются для экспериментов и других научных целей.

В экспериментальной части животные были распределены на две группы. В основной группе (n=35) гастротомию выполняли с помощью УЗС («Harmonic Scalpel»). В контрольной группе (n=35) рассечение желудка выполняли монополярным электроножом (МЭН) («Karl Storz-endoscope»), поскольку данная методика наиболее часто используется в хирургии [1, 2].

Эксперимент включал острые и хронические опыты. В острых опытах оценивали качество диссекции, наличие гемостаза по линии рассечения, коагулирующую способность аппаратов, протяженность зоны деструкции. В хронических опытах наряду с зонами повреждения изучали репаративные процессы. Контроль течения репаративных процессов оценивали в динамике с помощью микроскопии биоптатов на 3, 7, 14 и 30 суток со дня операции.

В обеих группах гастротомия проводилась в поперечном направлении длиной 3 см.

На полученные раны накладывали однорядный непрерывный серозно-мышечно-подслизистый шов полипропиленовой нитью № 2 (EP, европейская фармакопея) на атравматической игле.

При выполнении острых опытов после гастротомии рану не ушивали. Переднюю стенку желудка, с гастротомной раной, наносили разными физическими методами, иссекали в пределах интактных тканей и фиксировали в формалине с последующим направлением на гистологическое исследование. Животные выводились из эксперимента путем эвтаназии. Для этой цели внутривенно вводили летальную дозу кетамина.

В клинической части работы исследованию подверглось 111 пациентов с заболева-

ниями репарации завершаются в оптимальные сроки [4, 5].

Не было найдено публикаций посвященных ультразвуковой диссекции желудка.

Цель исследования – определить возможность использования УЗС при выполнении операций на желудке для профилактики несостоятельности швов гастроэнтероанастомоза и культы двенадцатиперстной кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положено сравнительное экспериментально-клиническое исследование.

Исследование выполнено с учетом Международных принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных,

которым проводилось хирургическое лечение. Все больные находились в Дорожной клинической больнице ст. Харьков в период 2001-2007 гг. В зависимости от типа инструмента, с помощью которого проводилась мобилизация, рассечение просвета или резекция желудка, пациенты были распределены на две группы. В основную группу вошло 46 больных, которым выполнялись операции с использованием УЗС. Средний возраст больных составил 58,5±5,2 лет. Мужчин в исследуемой группе было 31, женщин – 15.

В контрольной группе, которая состояла из 65 больных, выполнялись операции с использованием МЭН. В данной группе средний возраст больных составил 56,4±5,3 лет. Мужчин было 43, женщин – 22. Группы были сопоставимыми по возрасту, полу и нозологическим формами заболеваний. Все операции на желудке выполнялись традиционным открытым доступом.

УЗС использовался на этапах мобилизации и резекции желудка.

При сравнении показателей двух групп больных оценивали ширину зоны некроза в желудочной стенке, степень гемостаза по линии разреза, наличие эффекта биологической сварки тканей, количество и вид осложнений, а также длительность госпитализации, в послеоперационном периоде.

Изучение изменений, происходящих в зоне воздействия УЗС и МЭН, проводилось методом макроскопической оценки, патоморфологического исследования при помощи световой микроскопии, иммуногистохимических и гистохимических исследований. Все препараты фотографировались и сохранялись на цифровой носитель. Изучение микропрепаратов проводили на микроскопе «Olympus VX-41» с последующим ви-

деомикроскопическим фотографированием.

Материалом морфологического исследования послужили фрагменты стенки желудка из области диссекции в день операции, а также из желудочных швов в указанные выше сроки эксперимента. Из фрагментов вырезали кусочки на всю толщину стенки органа, затем материал фиксировали в 10% водном растворе нейтрального формалина и после спиртовой проводки подвергали целлоидин-парафиновой проводке. Готовили серийные срезы толщиной 4-5 мкм. Обзорные препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, использовали для общей оценки состояния исследуемых тканей. Окрашивание препаратов фукселеном на эластические волокна по Вейгерту с докрасиванием пикрофусином по методу ван Гизон использовали для выявления и дифференциальных антител к различным типам клеток фирмы «Serotec». Использовали CD3, CD18, CD45RA, ED1. Коллагены типировали моноклональными антителами к коллагенам I, III, IV типов («Novocastra Laboratories Ltd»). В качестве люминисцентной метки использовали F(ab)-2 – фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши, меченных ФИТЦ. Препараты изучали в люминисцентном микроскопе МЛ-2 с использованием светофильтров: ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3. Относительное содержание основных клонов иммунных клеток определяли с помощью сетки Г.Г. Автандилова (1999) в люминисцентном микроскопе. Интенсивность свечения коллагенов определяли на микрофлюориметре с ФЭУ-35 и выражали в условных единицах, равных току, протекающему через измерительный прибор, выраженных в микроамперах.

Результаты исследования обрабатывали методом вариационной статистики с использованием стандартных программ «Microsoft Excel – 2003».

Достоверность различий определялась по t-критерию Стьюдента. Различия показателей считали достоверными при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В эксперименте и клинических условиях было продемонстрировано, что в основной группе рассечение желудка УЗС происходило быстро, по линии разреза наблюдался полный гемостаз, что согласуется с работами авторов [8, 9]. При этом не отмечалось налипание тканей на лезвие и их обугливание. После гастротомии в области краёв ран, во всех случаях, отмечался эффект биологической сварки, который выражался в фиксации разных слоёв желудочной стенки на одном

ренцировки соединительнотканых структур. Для оценки функциональной активности регенерирующих тканей использовали комплекс гистохимических методик.

С помощью PAS-реакции по Мак Манусу Хочкису (контроль с амилазой) выявляли нейтральные мукополисахариды, а Хейл-реакцией с толуидиновым синим – гликозаминогликаны (контроль по В.В. Виноградову и Б.Б. Фиксу). Количественную морфометрическую оценку ширины зоны некроза, некробиоза и грануляционной ткани проводили с помощью окулярной линейки «Olympus» и выражали в мкм.

Иммуногистохимическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 5-6 мкм непрямым методом Кунса по методике Brosman. Иммунные клетки дифференцировали с помощью крысиных моноклонов, что значительно упрощало наложение однорядного непрерывного шва. В процессе наложения швов не происходило разрушения или смещения коагулянтной пленки, которая удерживала разные слои стенки желудка на одном уровне.

При рассечении стенки желудка, как в эксперименте, так и в клинике с помощью МЭН полного гемостаза по линии разреза не было. Во всех случаях после рассечения желудка наблюдалось смещение слоёв желудочной стенки друг относительно друга, что затрудняло сопоставление краёв раны при наложении швов. Ни в одном из случаев не наблюдалось эффекта биологической сварки. Отмечалась выраженная карбонизация и налипание обуглившихся тканей на электрод, особенно при коагуляции кровеносных сосудов, что значительно затрудняло работу инструмента.

Микроскопические исследования в острых опытах (в эксперименте и клинике) продемонстрировали следующее. В основной группе края резецированного участка желудка характеризовались наличием неширокой зоны бокового коагуляционного некроза, которая составила $167,5 \pm 13,9$ мкм (рис.), подтверждая данные авторов, отмечающих наличие минимальной зоны деструктивных изменений при данном методе диссекции [7, 8, 9]. Некробиотические изменения регистрировались непостоянно. В этой зоне иммуногистохимическое исследование выявило очаговое, слабое свечение как коллагена III типа, так и коллагена I типа. В контрольной группе обнаруживалась широкая зона бокового коагуляционного некроза ($284,8 \pm 13,7$ мкм), которая достоверно превосходила аналогичную зону I группы. Постоянно наблюдались некробиотические изменения. В зоне диссекции обнаруживались выражен-

ные нарушения микроциркуляции в виде расширения и полнокровия сосудов, капилляростазов с агглютинацией эритроцитов и микротромбозами, а также множественных геморрагий, местами с развитием геморрагической инфильтрации тканей. Иммуногистохимическое исследование выявило очаговое, слабое свечение коллагена IV типа в составе базальных мембран сосудов.

В хронических опытах на животных были получены следующие данные. В основной группе на 3 сутки наблюдалось уменьшение зоны некроза – $165,7 \pm 9,03$ мкм (рис.). Обнаруживалось частичное восстановление покровного призматического эпителия. Выявлено начало регенерации мышечной пластинки слизистой оболочки. В подслизистой оболочке определялась грануляционная

ткань. Выявлялся коллаген III и IV типов. Обнаруживались клетки воспалительного инфильтрата – преимущественно нейтрофильные гранулоциты (НГ) (CD18) с примесью макрофагов (ED1). В контрольной группе к этому сроку в области диссекции сохранялась выраженная зона некроза без признаков его фрагментации и резорбции, ширина которой нарастала и составила $657,07 \pm 46,7$ мкм. Увеличение зоны некроза можно объяснить переходом в неё зоны некробиоза, которая стабильно наблюдалась при использовании электроножа. Признаков восстановления призматического эпителия и регенерации мышечной пластинки слизистой оболочки в указанные сроки не наблюдалось. Коллаген IV типа не выявлялся.

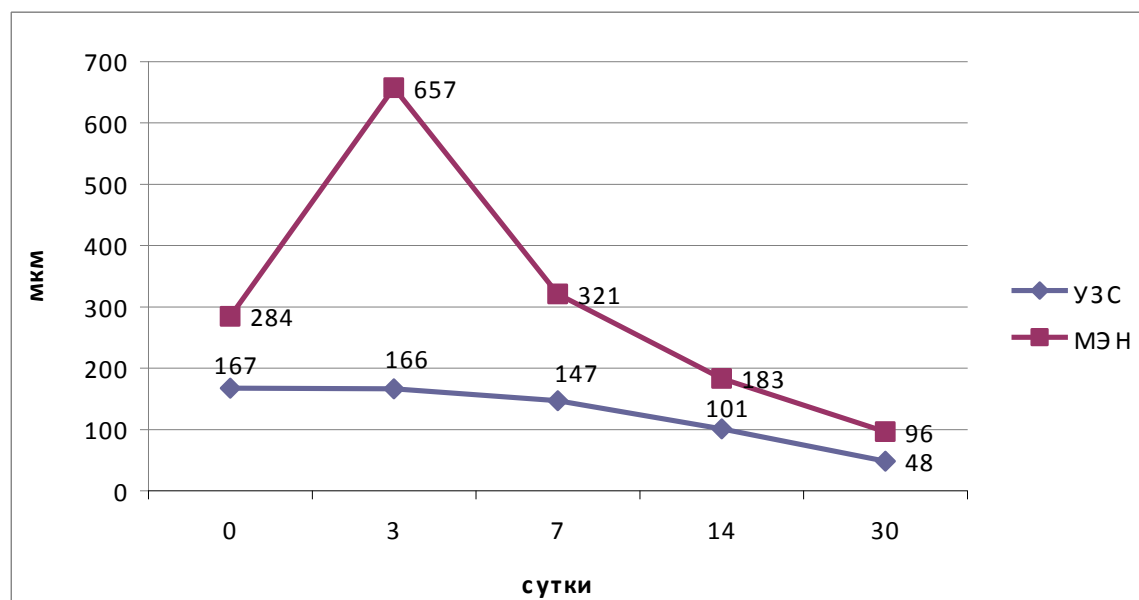


Рис. Динамика изменения зоны некроза в зависимости от вида физического воздействия.

В составе воспалительного инфильтрата преобладали как живые, так и разрушенные НГ (CD18). Зона диффузного гнойного воспаления распространялась на зону некроза и некробиотических изменений. Имело место значительное преобладание CD18, а также наличие немногочисленных CD3, CD45RA и ED1.

К 7 суткам в основной группе продолжалось уменьшение зоны некроза ($147,3 \pm 13,11$ мкм), исчезла зона некробиоза. На поверхности зрелой грануляционной ткани обнаруживался частично восстановленный призматический эпителий. В составе вышеуказанных волокнистых структур определялось яркое, местами умеренное свечение коллагена III типа. В контрольной группе на 7 сутки ширина зоны некроза составила $321,5 \pm 39,9$ мкм, что превышало ($p < 0,05$) показатели основ-

ной группы. Регенерирующий эпителий не определялся, равно как и коллаген IV типа. Грануляционная ткань характеризовалась отсутствием зрелых клеточных форм, ослабленным коллагеногенезом, свидетельством чего явилось слабое очаговое свечение коллагена III типа и полное отсутствие коллагена I типа. Среди клеток инфильтрата по-прежнему в большом количестве определялись НГ, а так же обнаруживались немногочисленные функционально активные макрофаги и Т- и В-лимфоциты. Так же отмечались CD3 и CD45RA. При этом следует отметить, что относительное количество НГ значительно уменьшилось, макрофагов значительно увеличилось, а Т- и В-лимфоцитов несколько возросло.

В основной группе на 14 сутки зона некроза определялась непостоянно, состав-

ляя $101,1 \pm 5,5$ мкм, что было меньше ($p < 0,05$) показателя предыдущего срока наблюдений.

В сосудистых базальных мембранах выявлялся коллаген IV типа в виде свечения умеренной интенсивности. Завершалась регенерация мышечной оболочки желудка. Уменьшалось относительное количество CD18 и нарастали остальные популяции CD3, CD45RA, ED1. В контрольной группе к 14 суткам ширина зоны некроза составила $182,8 \pm 13,6$ мкм, что практически вдвое больше, чем показатель основной группы наблюдений ($p < 0,05$). Сроки появления функционально активных макрофагов (ED1), которые участвовали в резорбции некротического детрита отставали от основной группы наблюдений. Сохранялись выраженные циркуляторные расстройства в виде полнокровия сосудов с развитием эритроцитов с оформленной базальной мембраной, мышечная пластинка слизистой оболочки восстанавливалась без формирования рубца, т.е. имела место реституция. В составе эпителиальной базальной мембраны выявлялся коллаген IV типа. Заживление подслизистой основы носило характер субституции и происходило с формированием соединительнотканного рубчика. Регенерация мышечной оболочки желудка также происходила с образованием соединительнотканного рубца.

В контрольной группе на 30 сутки ширина зоны некроза достигала $96,3 \pm 25,6$ мкм. В слизистой оболочке отмечалось очаговое восстановление призматического эпителия с тонкой субэпителиальной базальной мембраной, в составе которой выявлялось неравномерное линейное прерывистое свечение коллагена IV типа. При этом новообразованный эпителий характеризовался снижением высоты эпителиоцитов. Коллаген I типа отмечался в виде очагового свечения слабой и умеренной интенсивности. Регенерация мышечной оболочки желудка происходила с образованием соединительнотканного рубца. В подслизистой и мышечной оболочке, в зоне формирования соединительнотканного рубца, одновременно обнаруживались участки нестабильной рубцовой зоны, которые характеризовались разрыхлением и деструкцией коллагеновых волокон, дистрофией и десквамацией эндотелия сосудов микроциркуляторного русла, набуханием базальной мембраны, развитием продуктивного эндо- и периваскулита. В составе инфильтрата по-прежнему обнаруживались многочисленные НГ (CD18) и в небольшом количестве макрофаги (ED1) с лимфоцитами (CD3, CD45RA). Анализ относительного количества вышеуказанных иммунных клеток подтверждал сохраняющееся превосходство

тарных стазов и периваскулярных кровоизлияний. Коллаген I типа отсутствовал. К данному сроку наблюдений полностью не завершалась регенерация мышечной оболочки желудка. Сохранялись дистрофические изменения миоцитов.

К 30 суткам в основной группе зона некроза не определялась в большей части наблюдений и составляла $48,4 \pm 2,8$ мкм. В составе воспалительного инфильтрата преобладающей популяцией являлась Т-лимфоцит-тарная (CD3), достаточно широко были представлены В-лимфоциты (CD45RA) и макрофаги (ED1), тогда как нейтрофильные гранулоциты (CD18) были немногочисленны. На месте диссекции в слизистой оболочке имело место полное восстановление структуры тканевых компонентов. Полностью регенерировал призматический эпителий CD18 на фоне несколько нарастающей макрофагальной и В-лимфоцитарной реакции.

При анализе местных иммунных реакций была выявлена закономерность характерная как для ультразвуковой диссекции, так и для электродиссекции, а именно к 14-м суткам эксперимента достоверно уменьшалась доля нейтрофильной инфильтрации (CD18) и нарастала лимфо-макрофагальная (ED1, CD45RA, CD3). Однако, относительное количество CD18 при электродиссекции оставалось достоверно выше такового при ультразвуковой диссекции до конца эксперимента и соответственно уменьшалось присутствие Т- и В-лимфоцитов (CD3, CD45RA), а также макрофагов.

Применение УЗС в клинике выявило значительные преимущества перед МЭН. Пересечение сосудов обоих сальников осуществляли с чередованием режимов коагуляции и рассечения, при этом перевязывали только крупные кровеносные сосуды. Каждая операция заканчивалась установлением назогастрального или назоинтестинального (в случае гастрэктомии) зонда и дренированием брюшной полости. Рассечение просвета или резекция желудка выполнялась по предложенному нами способу (патент Украины на полезную модель № 17229 от 15.09.2006). Рассечение стенки происходило несколько медленнее, чем при использовании МЭН, но при этом по линии разреза отсутствовало кровотечение и наблюдался эффект биологической сварки, который выражался в фиксации всех слоев желудочной стенки на одном уровне. Формирование анастомоза и ушивание гастротомной раны проходило в более короткие сроки, поскольку не было затрат времени на осуществление гемостаза и удаления избыточной слизистой оболочки, как в случаях использования МЭН. К поло-

жительним моментам применения УЗС также относилось отсутствие налипания тканей на инструмент и их обугливание, которое имело место при использовании МЭН.

Результаты патоморфологического исследования удаленных во время операции фрагментов желудочной стенки подтвердили экспериментальные данные о том, что МЭН, в сравнении из УЗС, вызывает более выраженные морфологические изменения. Зона некробиоза в контрольной группе определялась постоянно, тогда как в основной группе больных она определялась непостоянно.

Сроки пребывания больных после операции в основной группе составил $14 \pm 1,4$ суток, у больных контрольной группы – $19 \pm 2,3$ суток.

ВЫВОДЫ

риск развития несостоятельности швов анастомозов на 4,6%, предотвращает кровотечение из зоны анастомоза и как следствие уменьшает послеоперационный период госпитализации с $19 \pm 2,3$ до $14 \pm 1,4$ суток.

ЛИТЕРАТУРА

1. Власов А.П., Сараев В.В., Трофимов В.А., и др. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. - 2004. - № 10. - С. 14-19.
2. Чуприна А.П. Электрохирургия и ультразвук // Эндоскопическая хирургия: Материалы конференции «Обеспечение безопасности эндохирургических операций» - Москва. - 2006. - № 2. - С.57.
3. Zhou B.J., Song W.Q., Yan Q.H., et al. // World J Gastroenterol. - 2008. - Vol. 14, № 25. - P. 4065-4069.
4. Rajbabu K, Barber NJ, Choi W, et al. // Ann R Coll Surg Engl. - 2007. - Vol. 89, № 4. - P. 359-362.
5. Ikeuchi H., Nakano H., Uchino M. et al. // Dis Colon Rectum. - 2005. - Vol. 48, № 8. - P. 1550-1555.
6. Huscher C.G, Mingoli A., Sgarzini G., et al. // Ann Surg. - 2005. - Vol. 241, № 2. - P. 232-237.
7. Papagrigroriadis S. // Int Semin Surg Oncol. - 2006. - № 3. - P. 13.
8. Юшкин А.С. Физические способы диссекции и коагуляции тканей в абдоминальной хирургии и особенности морфологических изменений в области их воздействия // Дис...доктора мед.наук. - 2002. - 270 с.
9. Ying C., Zhaoying Z., Ganghua Z. // Ultrasound Med Biol. - 2006. - Vol.32, № 3. - P. 415-420.

ВИКОРИСТАННЯ УЛЬТРАЗВУКОВОГО СКАЛЬПЕЛЯ В ШЛУНКОВІЙ ХІРУРГІЇ

Є.Д. Хворостов, М.С. Томін

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

РЕЗЮМЕ

У роботі проаналізовані результати експериментального і клінічного застосування ультразвукового скальпеля (УЗС) при виконанні операцій на шлунку. У експерименті було 70 кролів породи Шиншила. У основній групі тварин (n=35) використовувався УЗС, в контрольній (n=35) – монополярний електроніж (МЕН). У клінічній частині пацієнти з хірургічними захворюваннями шлунку (n=111) були розділені на дві групи. У основній групі (n=46) оперативні втручання виконувалися за допомогою УЗС, в контрольній (n=65) – з МЕН. Вивчені морфологічні зміни, що відбуваються під дією фізичних видів енергії. Встановлено, що ультразвукова диссекція не надає серйозної ушкоджувальної дії на шлункову стінку, а розсічення відбувається швидко і безкровно. На підставі отриманих даних УЗС рекомендовано для формування гастроентероанастомозів в клінічних умовах.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ультразвуковий скальпель, ультразвукова коагуляція, ультразвукова диссекція, електрокоагуляція

USE THE ULTRASONIC SCALPEL IN STOMACH SURGERY

E.D. Khvorostov, M.S. Tomin

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

SUMMARY

The results of experimental and clinical application of ultrasonic scalpel are analysed at implementation of operations on a stomach. In an experiment there were 70 rabbits of breed Chinchilla. An ultrasonic scalpel was utilized in the basic group of animals (n=35), in control (n=35) is a monoarctic electro-knife (MEN). In clinical part patients with the surgical diseases of stomach (n=111) parted on two groups. In a basic group (n=46) operative interferences were executed by USS, in control (n=65) – with MEN. Morphological changes, what be going on under the action of physical types of energy, are studied. It is set that ultrasonic dissection does not render the serious damaging affecting gastric wall, and a section takes a place quickly and bloodless. On the basis of findings an ultrasonic scalpel is recommended for forming of gastroenteroanastomosis in clinical terms.

KEY WORDS: ultrasonic scalpel, ultrasonic coagulation, ultrasonic dissection, electrocoagulation

УДК: 617-089-083. 98+617. 65.

УЛЬТРАЗВУКОВОЙ МОНИТОРИНГ СОСТОЯНИЯ АНАСТОМОЗОВ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

А.И. Цивенко¹, Т.Е. Скалозуб², Л.В. Усенко²

¹Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

²Дорожная клиническая больница ст. Харьков, Украина

РЕЗЮМЕ

В работе представлены ультразвуковые признаки нормального и осложнённого течения репаративных процессов в зоне анастомозов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Накопленный клинический опыт позволяет говорить об эффективном использовании ультразвукового исследования (УЗИ) с целью контроля состояния анастомозов ЖКТ в разные сроки послеоперационного периода. Выявление таких осложнений как: анастомозит, несостоятельность швов анастомоза, стриктура анастомоза и др. на начальных этапах их развития позволяет внести коррективы в лечебную программу, что обеспечивает улучшение медицинских и реабилитационных показателей у больных, перенесших операции на ЖКТ с формированием различных анастомозов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ультразвуковой мониторинг, несостоятельность швов анастомоза, анастомозит

Предупреждение развития послеоперационных осложнений у больных, перенесших операции на органах желудочно-кишечного тракта остаётся актуальной проблемой абдоминальной хирургии. На протяжении всей истории хирургии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) разрабатывались методы профилактики послеоперационных осложнений. Внедрение новых технологий, используемых для формирования анастомозов прежде всего направлено на создание надёжных соустьев и предупреждение развития осложнений. Активные научные поиски в данном направлении свидетельствуют о высокой актуальности и нерешённости данной проблемы, по данным разных авторов, только несостоятельность швов анастомозов после вмешательств на желудочно-кишечном тракте наблюдается в 1,5-3% случаев при операциях на желудке и двенадцатиперстной кишке, в 2,8-8,7% при операциях на тонкой и в 4-32%

при операциях на толстой кишке [6]. Следует отметить, что такие послеоперационные осложнения как анастомозит и стриктура или рубцевание анастомоза в значительной мере ухудшают качество жизни пациентов после операции. Применение современных методов рассечения стенок органов ЖКТ с последующим наложением анастомозов сшивающими аппаратами позволяют уменьшить частоту развития данных осложнений. Но решающее значение имеют процессы, предшествующие развитию данных осложнений и только своевременно проведенная коррекция этих нарушений позволит их предупредить. Именно в силу этого весьма актуальным и перспективным является поиск методов, позволяющих осуществлять мониторинг состояния анастомозов ЖКТ в разные сроки послеоперационного периода. До настоящего времени наиболее информативными методами определения состояния ана-

стомозов являются эндоскопическое и рентгенологическое исследования, однако инсuffляция воздуха, которая сопровождает эндоскопию, приводящая к повышению внутрипросветного давления сама может нарушить герметизм наложенных швов. Проведение рентгенологического исследования требует соблюдения целого ряда условий, порой неприемлемых в первые сутки послеоперационного периода [2, 5]. Эти обстоятельства являются основными сдерживающими факторами, не позволяющими применять данные методы исследования в раннем послеоперационном периоде. Но в более поздние сроки именно эндоскопические методы позволяют не только диагностировать осложнения, но и достаточно эффективно проводить лечение анастомозитов и выполнять дилатацию стриктур анастомозов.

Работа выполнена в рамках научно-исследовательской работы кафедры хирургических болезней Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина «Изучение действия физических методов и морфофункционального состояния сосудов, тканей желудка, тонкого и толстого кишечника при их диссекции и коагуляции в хирургии желудочно-кишечного тракта», № госрегистрации 0106U001585.

В последнее время в литературе появились работы, указывающие на большие возможности ультразвуковых аппаратов в диагностике «острых» заболеваний брюшной полости и желудочно-кишечного тракта [1, 3, 4]. Включение ультразвукового исследования в диагностическую программу позволяет повысить вероятность правильного установления диагноза.

Не было найдено публикаций посвящённых использованию методов ультразвуковой диагностики для верификации осложнений со стороны анастомозов ЖКТ в послеоперационном периоде.

Цель - изучить возможности и эффективности проведения ультразвукового мониторинга анастомозов желудочно-кишечного тракта в послеоперационном периоде.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В клинике хирургических болезней ХНУ имени В.Н. Каразина на базе дорожной клинической больницы ст. Харьков Южной железной дороги ультразвуковое исследование (УЗИ) органов брюшной полости проводится аппаратами Sonoace 4800 фирмы «Medison», Toshiba Nemio и ультразвуковой диагностической системой экспертного класса Philips HDI 4000 конвексными датчиками с частотой от 2 до 5 МГц, в режиме реального вре-

мени.

Ультразвуковому мониторингу подвергались пациенты, перенесшие операции на органах ЖКТ, которым были наложены различные виды анастомозов. Характер оперативных вмешательств был следующим: резекция желудка с гастро-дуоденоанастомозом по поводу осложненной язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки выполнена – 9 больным, гастрэктомий с эзофаго-еюноанастомозом по поводу рака желудка – 13 больным, правосторонних гемиколэктомий с илео-трансверзоанастомозом – 16 больным, левосторонних гемиколэктомий с трансверзо-ректоанастомозом – 3 больным, резекций сигмовидной и прямой кишки с десценденс-ректоанастомозом – 12 больным. УЗИ зоны анастомоза и органов брюшной полости проводилось на 3, 7 и 14 сутки, спустя один и два месяца после операции. Верификация зоны анастомоза, как правило не вызывала затруднений, так как ультрасонографически выявлялись приводящий и отводящий отделы кишки. В тех случаях, когда для формирования анастомозов применялись сшивающие циркулярные аппараты, то наличие скобок служило неоспоримым ориентиром. При проведении УЗИ зоны анастомоза оценивали состояние тканей окружающих анастомоз, толщину приводящей и отводящей петель, внутренний диаметр анастомоза, диаметр приводящей и отводящей петель, характер перистальтики в этой зоне, наличие или отсутствие выпота и жидкостных образований в брюшной полости.

В основу оценки ультразвуковых исследований были положены описательные методы.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время контроль состояния пациентов, перенесших операции на ЖКТ осуществляется целым рядом аппаратных методов исследования. Однако применение некоторых из них, даже малоинвазивных в большинстве случаев затруднено или невозможно, поэтому предпочтение отдаётся методам лучевой диагностики. Не умаляя роли других специальных лучевых диагностических методов, таких как КТ, МРТ, ультразвуковое исследование является наиболее простым, доступным, неинвазивным, удобным и достоверным методом диагностики абдоминальной патологии.

В раннем послеоперационном периоде, со стороны анастомоза, чаще всего могут развиваться следующие осложнения: несостоятельность швов анастомоза и анастомозит. Безусловно, несостоятельность швов ана-

стомоза является наиболее тяжёлым осложнением, так как может привести к развитию абдоминального сепсиса и гибели пациента. Однако нельзя умалять роль анастомозитов, потому что наличие воспаления в зоне анастомоза в раннем послеоперационном периоде в последующем, в большинстве случаев может привести к стриктуре анастомоза. Выявление данных осложнений на начальных этапах их развития позволяет внести коррективы в лечебную программу. Но до сегодняшнего дня диагностика несостоятельности швов анастомоза и анастомозита в самом начале их развития, инструментально крайне затруднительна, что делает научные поиски в этом направлении весьма актуальными.

Основываясь на клиническом опыте, нами установлены ультразвуковые критерии

нормального течения репаративных процессов в зоне анастомозов ЖКТ. К ним относятся:

- нормальная эхогенность тканей вокруг анастомоза и органов прилежащих к анастомозу;
- одинаковая толщина стенок приводящей и отводящей петель кишечника, образующих анастомоз;
- нормальная перистальтика в зоне анастомоза.

На рис. 1 представлены данные ультразвукового исследования, выполненного больному, перенесшему гастрэктомию с формированием эзофаго-еюноанастомоза, соответствующие нормальному течению послеоперационного периода.

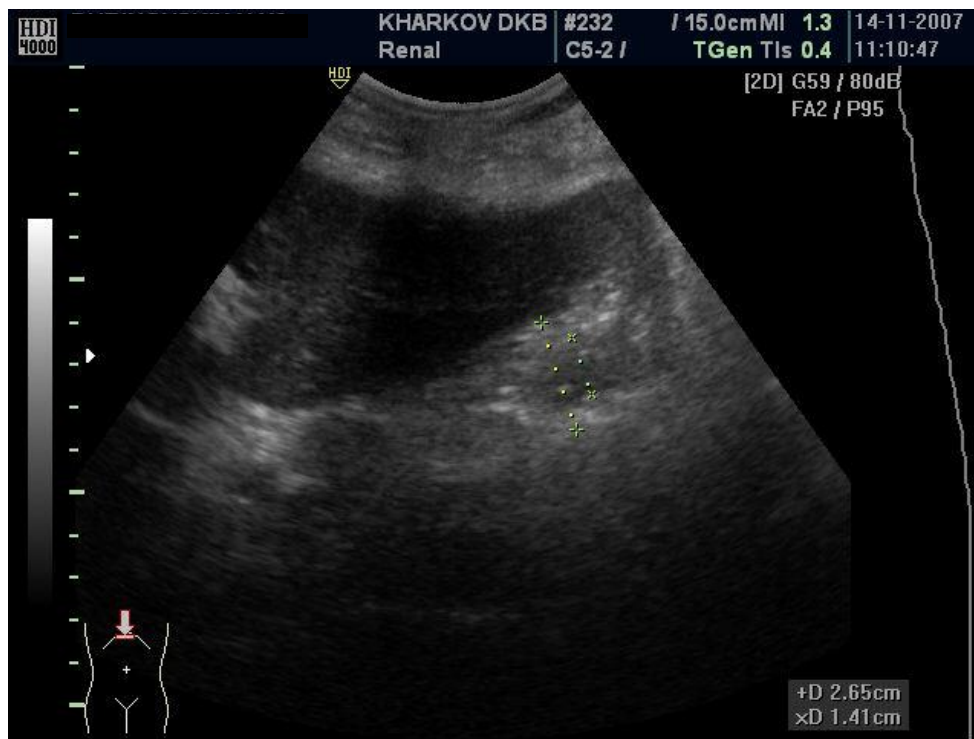


Рис. 1. Определяется зона эзофаго-еюноанастомоза и окружающие его органы, нарушения репаративных процессов нет

Основываясь на клинических и ультразвуковых данных, нами были определены косвенные признаки несостоятельности швов анастомозов ЖКТ, к ним относятся:

- повышение эхогенности тканей вокруг анастомоза;
- повышение эхогенности структур в проекции анастомоза (прилежащие петли кишечника, окружающих тканей);
- утолщение стенок приводящей и отводящей петель кишки более 3-х мм, со снижением их эхогенности;
- отсутствие возвратно-поступательных движений химуса.

Прямыми признаками несостоятельности швов анастомоза является:

- наличие газа вне просвета кишки;
- наличие небольших, диаметром несколько миллиметров жидкостных образований в зоне анастомоза;
- наличие свободной жидкости в брюшной полости (малый таз, боковые каналы, поддиафрагмальные пространства).

В дальнейшем выявляются ультразвуковые признаки, соответствующие динамической кишечной непроходимости.

К изменениям, характерным для анастомозита относится:

- утолщение стенок приводящей и отводящей петель кишки с повышением их контрастности по типу «кокарды» или «мишени», с последующим нарушением диффе-

ренциации слоёв стенки желудка либо кишки;

- незначительная дилатация приводящей кишки анастомоза;
- уменьшение внутреннего диаметра анастомоза;
- повышение эхогенности тканей вокруг анастомоза;
- ослабление перистальтики в зоне анастомоза.

На рис. 2 представлены ультразвуковые данные соответствующие анастомозиту.

В поздние сроки послеоперационного периода может развиваться стриктура анастомоза, конечно в это время можно без опасений проводить рентген-контрастные и эндоскопические методы исследования, причём под контролем эндоскопа выполняется дилатация анастомоза. Однако, при стриктурах

тонкокишечных и илео-трансверзоанастомозов эндоскопическое исследование крайне затруднено. Нами установлены ультразвуковые признаки стриктуры анастомоза ЖКТ, к ним относятся:

- дилатация приводящей кишки анастомоза;
- утолщение стенок приводящей кишки;
- значительное уменьшение внутреннего диаметра анастомоза;
- наличие не резко выраженных возвратно-поступательных движений химуса в проксимальном отделе кишечника;
- повышение эхогенности тканей вокруг анастомоза;
- повышение эхогенности структур в проекции анастомоза – вследствие рубцовых изменений и деформации окружающих тканей.



Рис. 2. Определяются признаки анастомозита у больного, перенесшего правостороннюю гемиколэктомию с последующим формированием илео-трансверзо анастомоза

Таким образом, нами выявлены и систематизированы ультразвуковые признаки нормального и осложнённого течения репаративных процессов в зоне анастомозов желудочно-кишечного тракта (патент Украины на полезную модель №33824 от 10.07.08 г.). Накопленный нами клинический опыт позволяет говорить об эффективном использовании УЗИ с целью контроля состояния анастомозов ЖКТ в разные сроки послеоперационного периода. Выявление осложнений в процессах заживления анастомозов на начальных этапах их развития позволяет внести коррективы в лечебную программу, тем самым улучшить лечебные и реабилитационные показатели у больных, перенесших

операции на ЖКТ с формированием различных анастомозов.

ВЫВОДЫ

1. Накопленный нами клинический опыт позволяет говорить об эффективном использовании УЗИ с целью контроля состояния анастомозов ЖКТ в разные сроки послеоперационного периода.
2. Выявление данных осложнений на начальных этапах их развития позволяет внести коррективы в лечебную программу, тем самым улучшить лечебные и реабилитационные показатели у больных, перенесших операции на ЖКТ с формированием различных анастомозов.

3. Такие положительные качества ультразвуковой диагностики, как доступность, неинвазивность и высокая достоверность позволяют данный метод диагностики применять в разные сроки послеоперационного периода. Такие положительные качества ультразвуковой диагностики, как доступность, неинвазивность, высокая достоверность и отсутствие ограничений в её использовании открывают перспективы изучения применения данного метода диагностики с первых суток послеоперационного периода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гольдберг Б., Петтерссон Г. Ультрасонографія. –Львів:Медицина світу, 1998. - 722 с.
2. Кондратенко П.Г., Стукало А.А., Раденко Е.Е. Гастроинтестинальная эндоскопия. - Донецк, 2007. - 374 с.
3. Кондратенко П.Г., Конькова М.В., Юдин А.А. // Вісник Української медичної стоматологічної академії. - 2008. - Т. 8, випуск 1-2 (21-22). - С. 87-91.
4. Конькова М.В. Диагностическая и интервенционная сонография в неотложной абдоминальной хирургии. –Донецк:Новый мир, 2005. - 300 с.
5. Петрова И.С., Розенфельд Л.Г., Остапенко Т.А., Шпонтак А.С. Рентгенодиагностика заболеваний оперированных органов пищеварительной системы. -К.:Здоровья, 1985. - 224 с.
6. Шуркалин Б.К., Горский В.А., Леоненко И.В. Проблема надежности кишечного шва. -М.: Consilium medicum, хирургия. - 2004. Т. 06, № 6.

УЛЬТРАЗВУКОВИЙ МОНІТОРИНГ СТАНУ АНАСТОМОЗІВ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ В ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

О.І. Цівенко¹, Т.Є. Скалозуб², Л.В. Усенко²

¹Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

²Дорожня клінічна лікарня ст. Харків, Україна

РЕЗЮМЕ

В роботі представлені ультразвукові ознаки нормальної і ускладненої течії репаративних процесів у зоні анастомозів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Накопичений клінічний досвід дозволяє стверджувати про ефективне використання ультразвукового дослідження (УЗД) з метою контролю стану анастомозів шлунково-кишкового тракту в різні терміни післяопераційного періоду. Виявлення таких ускладнень як: анастомозит, неспроможність швів анастомозу, стріктура анастомозу та інші на початкових етапах їх розвитку дозволяє вносити корективи в лікувальну програму, що забезпечує покращення медичних і реабілітаційних показників у хворих після операцій на органах ШКТ з формуванням різних анастомозів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: ультразвуковий моніторинг, неспроможність швів анастомозу, анастомозит

ULTRASONIC MONITORING OF A CONDITION OF ANASTOMOSIS GASTROENTERAL PATH IN THE POSTOPERATIVE PERIOD

A.I. Tsivenko¹, T.E. Skalozub², L.V. Usenko²

¹V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

²Road clinical hospital of the station Kharkov, Ukraine

SUMMARY

In work ultrasonic signs of the normal and complicated current reparatives processes in a zone anastomosis a gastroenteric path are presented. The stored clinical experience allows to speak about an effective utilisation of ultrasonic research for the purpose of the condition control anastomosis in different terms of the postoperative period. Revealing of such complications as: anastomosis, the inconsistency of seams anastomosis, stricture of anastomosis, etc. at the initial stages of their development allows to introduce corrective amendments in the medical program that provides improvement of medical and rehabilitation indicators at the patients who have transferred operations on digestive systems with formation various anastomosis.

KEY WORDS: ultrasonic monitoring, an inconsistency of seams anastomosis, anastomosis

БЛОКАТОРЫ БЕТА-АДРЕНорецепТОРОВ В ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ КЛИНИКЕ

Л.А. Мартимьянова¹, Н.В. Макиенко¹, Н.Ю. Усань²

¹ Харьковський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

² Государственное лечебно-профилактическое учреждение «Центральная Клиническая больница «Укрзалізниці», г. Харьков, Украина

РЕЗЮМЕ

Описана клиническая фармакология бета-адреноблокаторов в рамках классификационной системы АТС. Дана клиническая классификация и особенности фармакокинетики и фармакодинамики препаратов данной группы. Рассмотрены показания к клиническому применению и принципы использования бета-адреноблокаторов при основных заболеваниях в терапевтической клинике. Сделаны акценты на использовании бета-адреноблокаторов при артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности. Описаны основные побочные эффекты препаратов, абсолютные и относительные противопоказания, а также взаимодействие с другими лекарственными средствами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: клиническая фармакология, бета-адреноблокаторы

Историческая справка

Бета-адреноблокаторы (БАБ) используются в клинической практике с начала 60-х годов. Теоретической основой для их разработки явилась гипотеза Алквиста о том, что эффекты катехоламинов опосредованы их взаимодействием с α - и β -адренорецепторами (R. Ahlquist, 1948 г.). Первым синтезированным БАБ, нашедшим практическое применение, стал пропранолол (J. Black and J. Stephenson, 1962; J. Black and B. Prichard, 1973). В 1964 г. были опубликованы первые сообщения о применении пропранолола при лечении стенокардии напряжения и артериальной гипертензии (АГ). Руководителем работ, которые привели к созданию в 60-х годах первых БАБ был J. Black, который в 1988 г. был удостоен Нобелевской премии за исследования в этой области.

В настоящее время врачи научились управлять многими реакциями адренергической системы, а БАБ более 40 лет широко применяются в клинической практике и насчитывают более 800 препаратов и около 100 торговых названий.

Классификация

В классификационной системе АТС БАБ позиционируются следующим образом:

С: СРЕДСТВА, ВЛИЯЮЩИЕ НА СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТУЮ СИСТЕМУ

С01 КАРДИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕПАРАТЫ

С07 БЛОКАТОРЫ БЕТА-АДРЕНорецепТОРОВ

С07А Неселективные блокаторы бета-адренорецепторов

С07А А02 Окспренолол

ТРАЗИКОР, Chinoïn

С07А А03 Пиндолол

ВИСКЕН, Egis

С07А А05 Пропранолол

АНАПРИЛИН, ICN Октябрь

АНАПРИЛИН, Здоровье

АПО-ПРОПРАНОЛОЛ, Звезда

ИНДЕРАЛ, ICN Yugoslavia

ПРОПРАНОЛОЛ, Магик

С07А А07 Согалол

ГИЛУКОР/МИТЕ,

Solvay Pharmaceuticals

ДАРОВ, Knoll

СОТАЛОЛ АД, AWD

С07А А08** Метипранолол

ТРИМЕПРАНОЛ, Slovakofarma

С07А А12 Надолол

КОРГАРД, БЕТАristol-Myers Squibбетабета

С07А В Селективные блокаторы бета-адренорецепторов

С07А В02 Метопролол

ВАЗОКАРДИН, Slovakofarma

МЕТОПРОЛОЛ, ICN Polfa Rzeszow

ВАЗОКАРДИН, У Фарма

КОРВИТОЛ, БЕТАerlin-Chemie (Menarini Group)

ЛОПРЕСОР, Сибетта-Geigy

С07А В03 Атенолол

АТЕНОВА, Lupin

АТЕНОЛОЛ, Norton Healthcare

ТЕНОЛОЛ, IPСА

УНИЛОК, Nycomed Pharma

АТЕНОБЕНЕ, Merckle

АТЕНОЛОЛ, Pliva

АТЕНОЛОЛ, Монфарм

АТЕНОСАН (Атенолол), Sanofi

АТКАРДИЛ, Sun

БЛОКОТЕНОЛ, Azupharma

КАТЕНОЛ, Cadila Healthcare

КОРОТЕНОЛ КАРДОТАБЗ, Мерпа

ОРМИДОЛ, БЕТАelupo

ПРИНОРМ, ICN Yugoslavia

СИНАРОМ, Faran

С07А В04 Ацебутолол

СЕКТРАЛ, Гродзиский ФЗ «Польфа»

СЕКТРАЛЬ, Spacia

С07А В07 Бизопролол

КОНКОР®, Merck KGaA

С07А В12 Небиволол

НЕБИЛЕТ®, БЕТАerlin-Chemie (Menarini Group)

С07А В13** Талинолол

КОРДАНУМ 50, AWD

КОРДАНУМ 100, AWD

C07A G Сочетанные блокаторы альфа- и бета-адренорецепторов
C07A G02 Карведилол
КРЕДЕКС, SmithKline BETAeecham
Pharmaceuticals

БАБ, применяемые для длительной терапии, разделены на группы в зависимости от селективности и наличия/отсутствия вазодилатирующих свойств:

1. БАБ без вазодилатирующих свойств:

а) неселективные: пропранолол, надолол, окспренолол, соталол, тимолол и др.;

б) β_1 -селективные: атенолол, бетаксолол, бисопролол, метопролол и др.

2. БАБ с вазодилатирующими свойствами:

а) неселективные: карведилол, лабетолол, пиндолол, бундолол и др.;

б) β_1 -селективные: небиволол, целипролол и др.

Фармакокинетика

БАБ принимаются перорально, часть из них вводится также/или парентерально (метопролол, пропранолол, эсмолол). Большая часть БАБ при приеме внутрь быстро и хо-

рошо (70-90%) всасываются из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Основные фармакокинетические показатели БАБ приведены в табл. 1.

Фармакокинетические особенности БАБ зависят от их способности растворяться в жирах или воде.

Липофильные БАБ (бетаксолол, метопролол, пропранолол и др.) быстро и почти полностью (более 90%) всасываются в ЖКТ. Обычно они метаболизируются в печени (80-100%). Основным путем элиминации липофильных БАБ следует учитывать при их назначении больным с нарушенной функцией печени. Например, разовые дозы или кратность приема липофильных БАБ необходимо уменьшать у пожилых больных, больных с циррозом печени или сердечной недостаточностью, а также при совместном применении с лекарственными препаратами, тормозящими активность микросомальных ферментов печени (например, с циметидином или хлорпромазином).

Таблица 1

Основные фармакокинетические показатели БАБ

Препарат	Липофильность	Биодоступность (%)	Период полужизни (час)	Выведение (%)	
				печенью	почками
Атенолол	-1	40-60	6-9	10	90
Ацебутолол	+2	20-60	3-4	60	40
Бетаксолол	+3	80-90	14-22	85	15
Бисопролол	+2	85-90	10-12	50	50
Карведилол	+3	22-24	6-7	100	0
Лабетолол	+3	60	3-6	100	0
Метопролол	+3	50	3-4	100	0
Надолол	-1	30	14-24	0	100
Небиволол	+2	12-96	10-44	60	40
Окспренолол	+3	30-60	2-3	100	0
Пиндолол	+2	90-95	3-4	60	40
Пропранолол	+3	30	2-5	100	0
Соталол	-1	90-100	7-18	10	90
Тимолол	+3	70	4-5	80	20
Целипролол	+1	30-70	5-6	40	60

Гидрофильные БАБ (атенолол, надолол, соталол и др.) имеют больший $T_{1/2}$, чем липофильные, не полностью (30-70)% и неравномерно всасываются в ЖКТ. Обычно они в незначительной степени (0-20)% метаболизируются в печени. Как правило, гидрофильные БАБ экскретируются почками с мочой в неизменном виде (40-70%), либо в виде метаболитов. При их дозировании следует принимать во внимание функцию почек. У больных с низкой скоростью клубочковой фильтрации (СКФ) (менее (30-50) мл/мин) суточную дозу гидрофильных препаратов необходимо уменьшить. С другой стороны, фармакокинетика гидрофильных БАБ (в отличие от липофильных) не изменяется у злостных курильщиков и при совместном применении с барбитуратами, фенитоином и

рифампицином. Гидрофильные БАБ проникают через гематоэнцефалический барьер хуже, чем липофильные. Поэтому иногда считают, что они реже вызывают побочные эффекты со стороны центральной нервной системы (ЦНС) (общая слабость, сонливость, бессонница, кошмарные сновидения, депрессия и т.д.).

Некоторые БАБ растворяются как в жирах, так и в воде (жиро-водорастворимые или амфобильные – бисопролол), и имеют два основных пути элиминации из организма – печеночный и почечный. От 40% до 60% всосавшейся в ЖКТ дозы амфобильного БАБ метаболизируется в печени, остальная часть выводится почками в неизменном виде.

Большинство БАБ хорошо связывается с

белками плазмы (80-95%).

Фармакодинамика

Бета-адреноблокаторы, блокируя бета-адренорецепторы (75% бета₁- и 25% бета₂-адренорецепторов), уменьшают стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, в результате чего снижают внутриклеточное поступление Ca²⁺ и оказывают отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие (урежается частота сердечных сокращений (ЧСС), угнетается проводимость и возбудимость, снижается сократимость миокарда).

При приеме БАБ общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) в первые 24 ч увеличивается (в результате реципрокного возрастания активности альфа-адренорецепторов и устранения стимуляции бета₂-адренорецепторов сосудов скелетной мускулатуры левого желудочка (ЛЖ), тормозит свободнорадикальные процессы и перекисное окисление липидов. Особым спектром активности обладает небиволол, который наряду с высокоизбирательной блокадой β₁-адренорецепторов (сродство к ним в 293 раза выше, чем к β₂-адренорецепторам), модулирует высвобождение эндотелиального вазодилатирующего фактора – оксида азота (NO).

Антиангинальное действие БАБ обусловлено снижением потребности миокарда в кислороде (за счет отрицательного хромо- и инотропного эффекта). Уменьшение ЧСС ведет к удлинению диастолы и улучшению перфузии миокарда. За счет повышения конечного диастолического давления левого желудочка (ЛЖ) и увеличения растяжения мышечных волокон желудочков может повышаться потребность в кислороде, особенно у больных с хронической сердечной недостаточностью (ХСН).

Антиаритмический эффект обусловлен устранением аритмогенных факторов (тахикардии, повышенной активности симпатической нервной системы, увеличенного содержания цАМФ, АГ), уменьшением скорости спонтанного возбуждения синусного и эктопического водителей ритма и замедлением АВ проведения. Угнетение проведения импульсов отмечается преимущественно в антеградном и в меньшей степени в ретроградном направлениях через АВ узел и по дополнительным путям. По классификации антиаритмических препаратов БАБ относятся к препаратам II группы. Уменьшение выраженности ишемии миокарда – за счет снижения потребности миокарда в кислороде, постинфарктная летальность может также уменьшаться благодаря антиаритмическому действию БАБ.

латуры), но через (1-3) сут. возвращается к исходному и снижается в последующем только при длительном назначении.

Гипотензивный эффект БАБ связан с уменьшением минутного объема крови (МОК), симпатической стимуляции периферических сосудов, снижением активности ренин-ангиотензиновой системы (РАС), чувствительности барорецепторов дуги аорты (не происходит усиления их активности в ответ на снижение артериального давления (АД)) и влиянием на ЦНС. Он достигает максимума к концу 2-3-й недели. Исключением составляет эсмолол (бета₁-селективный блокатор ультракороткого действия), который используется при лечении гипертензивных кризов и острых коронарных синдромов.

Длительный прием БАБ уменьшает гипертонический эффект неселективных БАБ обусловлен блокадой β₂-адренорецепторов бронхов. В норме БАБ мало влияют на функцию легких, но у больных бронхиальной астмой и хроническими обструктивными заболеваниями легких (ХОЗЛ) могут привести к бронхоспазму, угрожающему жизни. Кардиоселективные БАБ или бета-адреноблокаторы с внутренней симпатомиметической активностью реже приводят к таким осложнениям, но, тем не менее, их следует использовать с осторожностью у пациентов со склонностью к бронхоспазму.

Метаболические эффекты БАБ также опосредованы блокадой β-адренорецепторов. Эти препараты влияют на метаболизм углеводов и жиров. Блокируя β₂-адренорецепторы β-клеток поджелудочной железы, они уменьшают секрецию инсулина и повышают базальный уровень глюкозы. У лиц без нарушений углеводного обмена эти изменения не вызывают клинических последствий. Однако при сахарном диабете БАБ могут маскировать симптомы гипогликемии и привести к развитию серьезных осложнений.

Способность БАБ предупреждать развитие головной боли сосудистого генеза обусловлена уменьшением выраженности расширения церебральных артерий вследствие бета-адреноблокады сосудистых рецепторов, ингибированием вызываемых катехоламинами агрегации тромбоцитов и липолиза, снижением адгезивности тромбоцитов, предотвращением активации факторов свертывания крови во время высвобождения адреналина, стимуляцией поступления кислорода в ткани и уменьшением секреции ренина.

Уменьшение тремора на фоне применения БАБ обусловлено преимущественно

блокадой периферических бета₂-адренорецепторов.

БАБ повышают атерогенные свойства крови. Они усиливают сокращения матки (спонтанные и вызванные лекарственными средствами, стимулирующими миометрий). В больших дозах БАБ вызывают седативный эффект.

Имеющиеся фармакодинамические особенности селективных и неселективных, обладающих и не обладающих вазодилатирующим эффектом, липофильных и нелипофильных БАБ представлены в табл. 2.

Кардиоселективность. БАБ, избирательно блокирующие бета₁-адренорецепторы, локализованные преимущественно в сердце (кардиомициты, клетки проводящей системы), называют кардиоселективными (небиволол, метопролол, атенолол, бетаксоллол, бисопролол, талинолол, ацебутолол, целипролол). Они также влияют на бета₁-адренорецепторы юкстагломерулярного аппарата

почек и жировой ткани тогда, как неселективные БАБ (пропранолол, пиндоллол, надолол, тимолол, окспренолол, соталолол) действуют одновременно на бета₁- и бета₂-адренорецепторы бронхов, периферических сосудов, поджелудочной железы, печени, скелетной мускулатуры.

Важно учитывать, что кардиоселективность не является абсолютной: в больших дозах или при длительном применении «селективные» БАБ блокируют и бета₂-адренорецепторы. Наибольшей кардиоселективностью обладают небиволол и бисопролол. Селективность действия значительно расширяет возможности применения БАБ при сопутствующих заболеваниях и снижает риск появления некоторых побочных эффектов (в т.ч. бронхоспастических). Отмечено, что кардиоселективные БАБ более эффективны в профилактике сердечно-сосудистых осложнений на фоне АГ и ишемической болезни сердца (ИБС), чем неселективные.

Таблица 2

Сравнительная характеристика фармакодинамических эффектов БАБ

Препарат	бета ₁ -селективность	ВСА	а-блокада	Длительное действие	Другие свойства
Атенолол	+2	0	0	Да	
Ацебутолол	+1 (бета ₁)	+1	0	Нет	
Бетаксоллол	+2	0	0	Да (более 24 ч)	
Бисопролол	+3	0	0	Да	
Карведилол	+1	0	+1 (a ₁)	Нет	Вазодилатация
Лабетолол	0	+1 (бета ₂)	+2 (a ₁)	Нет	Вазодилатация
Метопролол	+2	0	0	Нет	
Надоллол	0	0	0	Да	
Небиволол	+4	0	0	Да	Вазодилатация
Окспренолол	0	+2 (бета ₁ =бета ₂)	0	Нет	
Пиндоллол	0	+2 (бета ₂)	0	Нет	Вазодилатация
Пропранолол	0	0	0	Нет	Препарат-прототип
Соталолол	0	0	0	Да	Антиаритмическое действие
Тимолол	0	0	0	Нет	
Целипролол	+1	+2 (бета ₂)	+1	Нет	Вазодилатация
Эсмолол	+2	0	0	Нет (сверхкороткое действие)	

Внутренняя симпатомиметическая активность (ВСА). Одни БАБ (пропранолол, тимолол, атенолол, метопролол, надолол и др.), взаимодействуя с бета-адренорецепторами, только препятствуют действию на них медиатора (норадреналина). Другие, кроме этого, сами незначительно стимулируют рецепторы, т.е. имитируют эффект медиатора. ВСА обладают пиндоллол, окспренолол, алпренолол, целипролол, в меньшей степени – ацебутолол и талинолол. БАБ, обладающие симпатомиметической активностью, действуют мягче, в меньшей степени снижают сократимость миокарда, не оказывают выраженного влияния на ЧСС, дают меньше осложнений (бронхоспазм, нарушение микроциркуляции, брадикардия, снижение со-

кратимости сердца) и лучше переносятся больными (особенно в пожилом возрасте).

Периферическое вазодилатирующее действие. Выделяют БАБ с дополнительными вазодилатирующими свойствами, приводящими к снижению ОПСС и АД: лабеталол, карведилол, небиволол, целипролол, пиндоллол. Предполагается, что вызываемое БАБ расширение сосудов может быть обусловлено тремя различными механизмами. Так, это может быть связано с наличием α₁-адреноблокирующей активности (лабеталол, карведилол). Сосудорасширяющие свойства небиволола обусловлены способностью образовывать NO (вазодилатирующий фактор). У пиндоллола отмечена выраженная ВСА в отношении бета₂-адренорецепторов сосудов.

БАБ различаются также по наличию **мембраностабилизирующих свойств** (местноанестезирующий и хинидиноподобный эффекты). Мембраностабилизирующей активностью обладают пропранолол, ацебутолол, в слабой степени – надолол, алпренолол, окспренолол, пиндолол, метопролол, бетаксолол, талинолол. Другие БАБ, например, атенолол, проявляют незначительную мембраностабилизирующую активность, если она имеется. Это действие заключается в уменьшении проницаемости мембран для ионов Na^+ и K^+ и не связано с блокированием β -адренорецепторов. Некоторые препараты блокируют калиевые (обладают свойствами противоаритмических препаратов III класса) и натриевые (свойства препаратов I класса) каналы кардиомиоцитов. Мембраностабилизирующая активность проявляется только экстрасистолия, аритмии на фоне пролапса митрального клапана), врожденный синдром удлиненного интервала QT;

- эндокринные заболевания: тиреотоксикоз, гиперпаратиреоз;
- заболевания ЦНС: абстинентный синдром, мигрень, тремор (эссенциальный, старческий), состояние тревоги;
- заболевания глаз: глаукома;
- заболевания печени: портальная гипертензия, желудочно-кишечные кровотечения;
- акушерство: усиление родовой деятельности.

В наибольшей степени БАБ используются в кардиологии. Проведенные широкомасштабные клинические исследования показали их позитивное влияние на качество и продолжительность жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. БАБ, в особенности бета₁-селективные, обладают достаточно высокой антигипертензивной эффективностью и хорошей переносимостью при длительном применении в средних терапевтических дозах.

В 2007 году мир пережил атаку на БАБ, когда CS Wiysonge с соавт. сообщили, что имеющиеся доказательства не позволяют поддерживать эти препараты как лекарственные средства первой линии терапии ИБС и АГ. По их выводам БАБ оказывали слабое влияние на снижение частоты инсульта и совершенно не влияли на частоту коронарной болезни сердца по сравнению с плацебо или случаями, когда лечение вообще не проводилось. Авторами также была отмечена тенденция к более низким конечным резуль-

при высоких (намного выше терапевтических) дозах.

Показания и принципы использования в терапевтической клинике

Основными показаниями для клинического применения БАБ являются:

- ИБС: стенокардия напряжения, нестабильная стенокардия, инфаркт миокарда;
- АГ, гипертензивный криз;
- ХСН (в комбинации с диуретиками, ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) и сердечными гликозидами);
- нарушения ритма - синусовая тахикардия, желудочковая и суправентрикулярная аритмии (в т.ч. наджелудочковая тахикардия, фибрилляция и трепетание предсердий, желудочковая татам лечения БАБ по сравнению с блокаторами калиевых каналов (БКК), ингибиторами ренин-ангиотензиновой системы и тиазидными диуретиками. Авторы обзора акцентировали внимание, что их результаты совпадают с выводами еще двух недавних систематических обзоров, в которых было показано, что БАБ менее эффективны, чем другие вместе взятые антигипертензивные средства разных групп в отношении снижения случаев инсульта, комбинированных конечных точек инсульта и инфаркта миокарда, а также смерти. При этом было сделано замечание, что БАБ могут оказаться лучше или хуже отдельно взятых классов лекарственных средств из этих групп, поэтому проведенное сравнение в упомянутых обзорах не является до конца корректным и могло привести к ложным выводам.

БАБ, несмотря на атаку, устояли и четко прописаны в Рекомендациях по лечению артериальной гипертензии европейских обществ гипертензии (ESH) и кардиологии (ESC), в том числе в пересмотре 2008 г.

Препаратами с доказанной эффективностью, а потому рекомендуемыми в первую очередь, являются бисопролол, карведилол, метопролола сукцинат в ретардной форме CR/XL.

Для длительной терапии АГ рекомендуется использовать средние дозы БАБ (табл. 3) без ВСА, отдавая предпочтение препаратам, эффективным при приеме один или два раза в день. При наличии выбора лучше использовать селективные препараты с липофильными свойствами, т.е. бетаксолол, бисопролол, карведилол, метопролол или небиволол.

Таблица 3

Суточные дозы и кратность приема БАБ

Международное название	Средние дозы (мг/сут)	Кратность приема
Атенолол	25-100	1-2

Ацебутолол	200-800	1-2
Бетаксоллол	10-20	1
Бисопролол	2,5-10	1
Карведилол	25-75	2
Лабетолол	200-800	2-3
Метопролол*	50-200	2-3
Надоллол	40-160	1
Небиволол	2,5-5	1
Оксспренолол	60-200	2-3
Пиндолол	10-40	2-3
Пропранолол*	60-160	2-3
Соталлол	80-160	1-2
Целипролол	200-500	1-2

* - Существуют ретардные формы метопролола и пропранолола, эффективные при приеме один раз в день.

При монотерапии БАБ позволяют добиться значительного снижения АД примерно у 50-70% больных с АГ. Если в течение 2-4 нед. АД не удастся снизить до желаемого уровня, следует не повышать дозу БАБ, а добавить тиазидные диуретики (гидрохлортиазид, индапамид, хлорталидон) дигидропиридиновый БКК (амлодипин, нифедипин, фелодипин) или др. гипотензивный препарат, что значительно усиливает гипотензивный эффект БАБ.

Наиболее важное значение имеет назначение БАБ пациентам, перенесшим острый инфаркт миокарда (ИМ). По данным нескольких рандомизированных плацебо-контролируемых исследований, длительная терапия БАБ уменьшает риск повторного ИМ, внезапной смерти и общую смертность. Для лечения ИБС предпочтительным является назначение β_1 -селективных липофильных БАБ (табл. 1), так как эти препараты характеризуются лучшей переносимостью, меньшей частотой развития побочных явлений, а также достоверно улучшают прогноз у больных после инфаркта миокарда.

БАБ рекомендованы всем пациентам с

ХСН. Они замедляют ее прогрессирование, уменьшают число госпитализаций, улучшают прогноз. По снижению риска смертности декомпенсированных пациентов БАБ превосходят ИАПФ. Ранее БАБ назначались в дополнение к ИАПФ стабилизированным пациентам. Согласно последним исследованиям, в частности СБЕТАИС-III, терапия ХСН может начинаться БАБ (бисопрололом) с последующим присоединением ИАПФ.

Терапию пациентов с ХСН начинают с минимальной дозы БАБ, с последующим ее удвоением (титрованием) каждые 2-4 недели до достижения максимально клинически переносимой, с учетом целевой (табл. 4). Повышение дозы на этапах ее титрования возможно лишь в случае, если пациент адекватно переносит предыдущую. В случае возникновения побочных эффектов БАБ (гипотензия, признаки задержки жидкости), связанные с предыдущей дозой препарата, необходимо отложить любое запланированное повышение дозы до тех пор, пока побочные эффекты не будут устранены (путем, соответственно, уменьшения дозы ИАПФ или увеличения дозы диуретика).

Таблица 4

Схема титрования суточных доз БАБ при ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка

Препарат	Начальная доза, мг	Неделя терапии								Целевая суточная доза
		1-2	3-4	5-6	7-8	9-10	11-12	13-14	15-16	
Метопролол	6,25	6,25 × 2 раза	12,5 × 2 раза	25 × 2 раза	50 × 2 раза	50 × 3 раза				150 мг
Метопролол CR/XL	12,5	12,5-25 × 1 раз	50 × 1 раз	100 × 1 раз	200 × 1 раз					200 мг
Бисопролол	1,25	1,25 × 1 раз	2,5 × 1 раз	3,75 × 1 раз	5 × 1 раз	5 × 1 раз	7,5 × 1 раз	7,5 × 1 раз	10 × 1 раз	10 мг
Карведилол	3,125	3,125 × 2 раза	6,25 × 2 раза	12,5 × 2 раза	25 × 2 раза					50 мг

БАБ должны назначаться всем пациентам с ХСН, если только нет противопоказаний.

Побочное действие

БАБ вызывают разнообразные побочные эффекты, что объясняется присутствием бета-адренергических рецепторов во всех органах и тканях организма.

Из побочных эффектов БАБ наиболее важными являются:

- 1) выраженная синусовая брадикардия (ЧСС менее 50 в 1 мин);
- 2) синдром слабости синусового узла;
- 3) атриовентрикулярная блокада II-III степени;
- 4) застойная сердечная недостаточность;
- 5) артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 100 мм рт.ст.);

- 6) обострение бронхиальной астмы или другого обструктивного заболевания легких;
- 7) развитие гипогликемии, особенно у больных сахарным диабетом лабильного течения, при одновременном назначении с инсулином или пероральных сахароснижающих препаратов;
- 8) нарушение липидного обмена: повышение концентрации триглицеридов и снижение липопротеидов высокой плотности;
- 9) нарушение половой функции у мужчин (частота от 11 до 28% при длительном применении неселективного БАБ пропранолола);
- 10) обострение тяжелой перемежающейся лихорадки в плазме. Как результат, реактивность сердца на стимулы симпатoadренальной системы повышается. Основными клиническими проявлениями синдрома отмены являются: беспокойство, дрожь в теле, внезапное повышение АД, учащение сердечных сокращений и приступов стенокардии, отрицательная динамика ЭКГ. Наиболее тяжелые последствия синдрома отмены – инфаркт миокарда и внезапная смерть. Для его предотвращения препарат отменяется постепенно в течение 10-14 дней.

Противопоказания

Абсолютными противопоказаниями к назначению любых БАБ считают:

- 1) выраженную синусовую брадикардию (ЧСС в покое менее 50 уд./мин);
- 2) синдром слабости синусового узла;
- 3) АВ блокаду II–III степени (кроме больных с искусственным водителем ритма сердца);
- 4) кардиогенный шок;
- 5) декомпенсацию сердечной недостаточности, отек легких;
- 6) артериальная гипотензия (систолическое АД ниже 110 мм рт. ст.);
- 7) бронхиальная астма, ХОЗЛ.

К относительным противопоказаниям относят:

- 1) нарушения периферического кровообращения (облитерирующие заболевания артерий нижних конечностей, синдром Рейно);
- 2) сахарный диабет.

Во всех этих случаях предпочтительнее высокоселективные БАБ. С осторожностью применяют БАБ также при депрессивных состояниях и феохромоцитоме.

Взаимодействие БАБ с другими лекарственными средствами

БАБ совместимы с большинством препаратов, используемых в кардиологической

практике (наличие болей в покое), синдрома Рейно и в единичных случаях – спонтанной (вазоспастической) стенокардии;

- 11) неблагоприятные эффекты на ЦНС у лиц пожилого возраста – сонливость, бессонница, кошмарные сновидения, галлюцинации, психическая депрессия;

- 12) синдром отмены.

Синдром отмены заслуживает особого внимания. Он возникает при длительном приеме БАБ, но иногда достаточно и нескольких дней терапии. Развитие его связывают с увеличением плотности бета-адренорецепторов (феномен апрегуляции) и, в меньшей степени, со способностью влиять на обмен тиреоидных гормонов с накоплением в тканях. Они потенцируют действие других гипотензивных средств, хорошо сочетаясь с диуретиками (удлиняется срок действия последних за счет подавления активности ренина), ингибиторами АПФ, антагонистами рецепторов ангиотензина II. У больных со стенокардией рациональной является комбинация БАБ с нитратами (при этом брадикардия, вызываемая БАБ, нивелируется тахикардией, вызываемой нитратами).

Совместное применение БАБ с антиаритмическими препаратами сопровождается увеличением гипотензивного эффекта, брадикардией, блокадой проведения.

В малых дозах БАБ можно сочетать с БКК группы нифедипина. Нежелательно и опасно их комбинировать с БКК группы верапамила из-за взаимного усиления побочных эффектов (возможно развитие брадикардии, артериальной гипотензии, левожелудочковой сердечной недостаточности).

Нежелательно также сочетать БАБ с симпатолитиками (резерпин и содержащие его препараты), т.к. при этом резко ослабляется симпатическое влияние на миокард, с холиномиметиками (ацелидин, пилокарпин), антихолинэстеразными средствами (прозерин), сердечными гликозидами (опасность развития брадиаритмий, АВ блокады, асистолии), трициклическими антидепрессантами (имипрамин и др.) из-за высокой вероятности негативных сердечно-сосудистых эффектов, вплоть до остановки сердца.

БАБ снижают эффект бета-адреномиметиков, антигистаминных средств, глюкокортикоидов. Не следует комбинировать БАБ с теофиллином (происходит замедление его биотрансформация в печени и кумуляция). При назначении БАБ на фоне приема инсулина или пероральных гипогликемических средств необходимы особая осторожность и контроль гликемии.

Гипотензивный эффект БАБ снижается на фоне НПВС, особенно индометацина (вероятнее всего, за счет подавления синтеза простагландина в сосудах и/или вследствие задержки натрия и жидкости).

ЛИТЕРАТУРА

1. Дзяк Г. В., Васильева Л. И., Ханюков А. А. Артериальная гипертензия. Принципы и тактика лечения. -Днепропетровск, 2000. - 52 с.
2. Документ о соглашении экспертов по блокаторам β -адренергических рецепторов. Рабочая группа Европейского общества кардиологов по бета-блокаторам // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2005. - № 1. - С. 99-124.
3. Коваленко В.Н., Свищенко Е.П., Безродна Л.В. Лекарственное лечение артериальной гипертензии. / Под редакцией чл.-корреспондента АМН Украины, профессора Коваленко В.Н. // Библиотека практикующего врача. - 2004. - № 1. - 75 с.
4. Кукес В.Г., Фисенко В.П. Клиническая фармакология блокаторов медленных кальциевых каналов. -М.:Ремедиум, 2003.
5. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН (второй пересмотр). // Сердечная недостаточность. - 2006. - Т. 8, № 2. - С. 1-35.
6. Рекомендації Української асоціації кардіологів з діагностики, лікування та профілактики хронічної серцевої недостатності у дорослих. -К.:Четверта хвиля, 2006. - 48 с.
7. Серцево-судинні захворювання. Класифікація, стандарти діагностики та лікування. / За редакцією проф. В.М. Коваленка, проф. М.І. Лутая, проф. Ю.М. Сіренка. Асоціація кардіологів України, 2007. - 128 с.
8. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія. -К.:Моріон, 2002. - 204 с.
9. Яблчанский Н.И. Вдоль обрыва, по-над пропастью... <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=2x438-3ei-7-8c-13abcdcfgh-14arx1>
10. Яблчанский Н.И. Коронарный синдром <http://www.medicusamicus.com/index.php?action=2x331-7c-9-10-12-13-16-18-19-21-22-23-26-28-32-37-38-39-40-41abop-44x1>
11. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation—executive summary. // *EHJ*. - 2006. - Vol. 27. - P. 1979-2030.
12. ACC/AHA Guidelines for the Evaluation and Management of Chronic Heart Failure in the Adult. A report of the American College of Cardiology // Amer. Heart Association Task Force on Practice Guidelines. – American College of Cardiology and the American Heart Association, Inc, 2001. - P. 55.
13. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration With the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians: 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. / Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al // *Circulation*. -2008. - Vol. 117(2). - P. 296-329.
14. Calvert MJ, Shankar A, McManus RJ, Ryan R, Freemantle N. Evaluation of the management of heart failure in primary care. // *Fam Pract*. - 2009 Jan 18. [PubMed - as supplied by publisher]
15. Fonarow GC. // *Rev Cardiovasc Med*. - 2008.- Vol. 9(2).- P. 84-95.
16. Dosing of beta-blocker therapy before, during, and after hospitalization for heart failure (from Organized Program to Initiate Lifesaving Treatment in Hospitalized Patients with Heart Failure). / Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, Stough WG et al.// *Am J Cardiol*. - 2008. - Vol. 102(11). - P. 1524-1529.
17. Gajos G. Diagnostic algorithm and therapeutic options in chronic heart failure: updated review of clinical practice guidelines. // *Pol Arch Med Wewn*. - 2008. - Vol.118(9). - P.489-500.
18. Gottlieb SS, Fisher ML, Kjekshus J. // *Circulation*. - 2002. - Vol. 105. - P. 1182-1188.
19. Groote P, Isnard R, Clerson P, et al // *Eur J Heart Fail*. - 2009. - Vol. 11(1). - P. 85-91.
20. Guidelines for the prevention, detection and management of chronic heart failure in Australia, 2006. Sydney (Australia): National Heart Foundation of Australia. - 2006, - 79 p.
21. Jessup M, Brozena S.C. // *Cardiol Clin*. - 2007. - Vol. 25(4). - P. 497-506.
22. Krantz M.J., Tanner J., Horwich T.B., Yancy C. et al // *Am J Cardiol*. -2008. - Vol. 102(12). -P. 1693-1697.
23. Lainscak M, Moullet C, Schön N, et al // *Int J Cardiol*. - 2007. - Vol. 122(2). - P. 149-55.
24. London MJ. Beta blockers and alpha-2- agonists for cardioprotection. // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. - 2008. - Vol.22(1). - P. 95-110.
25. Luppi F, Franco F, Beghé B, et al // *Proc Am Thorac Soc*. - 2008. - Vol. 5(8). - P. 848-856.
26. Poole-Wilson PA. // *Timely Top Med Cardiovasc Dis*. - 2007. - Vol. 11. - E. 2.
27. Setoguchi S, Glynn RJ, Avorn J, et al // *Am J Cardiol*. - 2007. - Vol. 100(7). - P. 1061-1067.
28. Shah SM, Carey IM, DeWilde S, et al // *Br J Gen Pract*. - 2008. - Vol. 58(557). - P. 862-869.
29. Zentgraf C, Uebelacker I, Jahns R, et al // *Eur J Heart Fail*. - 2008. - Vol. 10(12). - P.1236-1245.
30. Straube F, Dorwarth U, Janko S, et al // *Herz*. - 2008. - Vol. 33(8). - P. 568-579.
31. Waeber B, Feihl F. // *Rev Med Suisse*. - 2007. - Vol. 3(124). - P. 2003-2004, 2006.
32. Weber M.A., Bakris G.L., Giles T.D., et al // *J. Clin Hypertens (Greenwich)*. - 2008. - Vol. 10(3). - P. 234-238.
33. Wenzel UO, Krebs C. // *Curr Hypertens Rep*. - 2007. - Vol. 9(6). - P. 491-497.
34. Zidek W. // *MMW Fortschr Med*. - 2004. - Vol. 146(1-2). - P. 37-38.

БЛОКАТОРИ БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ У ТЕРАПЕВТИЧНІЙ КЛІНІЦІ

Л.О. Мартим'янова¹, Н.В. Макієнко¹, Н.Ю. Усань²

¹Харківський національний університет імені В.Н. Карабіна, Україна

²Державний лікувально-профілактичний заклад «Центральна клінічна лікарня «Укрзалізниця», м. Харків, Україна

РЕЗЮМЕ

Описана клінічна фармакологія бета-адреноблокаторів у рамках класифікаційної системи АТС. Дана клінічна класифікація і особливості фармакокінетики та фармакодинаміки препаратів даної групи. Розглянуті показання до клінічного призначення і принципи використання бета-адреноблокаторів при основних захворюваннях у терапевтичній клініці. Зроблені акценти на використання бета-адреноблокаторів при артеріальній гіпертензії, ішемічній хворобі серця і хронічній серцевій недостатності. Описані основні побічні ефекти препаратів, абсолютні та відносні протипоказання, а також взаємодія з іншими лікарськими засобами.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: клінічна фармакологія, бета-адреноблокатори

БЕТА-ADRENOBLOCKERS IN A THERAPEUTIC CLINIC

L.A. Martimyanova¹, N.V. Makienko¹, N.Yu. Usan²

¹V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

²State medical-prophylactic establishment the «Central Clinical Hospital of Railways of Ukraine», Kharkov, Ukraine

SUMMARY

Clinical pharmacology of beta-adrenoblockers within the framework of ATC classification system is described. Clinical classification, pharmacokinetics and pharmacodynamics features of this drug group are given. Clinical application and principles of beta-adrenoblockers use at basic diseases in a therapeutic clinic are examined. Accents on beta-adrenoblockers use in patients with arterial hypertension, ischemic heart diseases and chronic heart failure are made. The main side effects of drugs, absolute and relative contraindications, and interaction with other medications are described.

KEY WORDS: clinical pharmacology, beta-adrenoblockers

УДК: 616.12-008.331.1+616.72-002

СОЦИАЛЬНО-ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ И ФАКТОРЫ РИСКА ОСТЕОАРТРОЗА И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ: ОБЩЕГО ГОРАЗДО БОЛЬШЕ, ЧЕМ РАЗЛИЧИЙ

И.В. Солдатенко, Н.И. Яблунчанский

Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, Украина

РЕЗЮМЕ

Остеоартроз и артериальная гипертензия занимают лидирующую позицию среди всех заболеваний опорно-двигательной и сердечно-сосудистой систем. Представлен обзор литературы по эпидемиологии, факторам риска, экономическим затратам и оценке качества жизни пациентов с остеоартрозом и сопутствующей артериальной гипертензией. Особенное внимание уделялось особенностям инвалидизации населения и ухудшения качества жизни пациентов при коморбидности данных состояний. Приведены последние данные эпидемиологических исследований по распространенности остеоартроза и артериальной гипертензии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеоартроз, артериальная гипертензия, эпидемиология, факторы риска

В последнее время внимание ученых и врачей все больше привлекает проблема мульти- и коморбидности [19, 22]. Она является особо актуальной по отношению к таким широко встречающимся и социально высокозначимым патологиям опорно-двигательной и сердечно-сосудистой системы, как

остеоартроз (ОА) и артериальная гипертензия (АГ) [16].

Эти патологии на первый взгляд не имеют ничего общего, но так ли это? Попробуем разобраться.

Многочисленные многоцентровые эпидемиологические исследования доказали зна-

чительную распространенность данных заболеваний среди взрослого населения.

Несмотря на успехи, достигнутые современной ревматологией, распространенность дегенеративно-дистрофических заболеваний суставов в мире остается достаточно высокой и отмечается тенденция к ее нарастанию. Около 80% среди всех пациентов составляют именно больные остеоартрозом [2, 47, 48]. Распространенность ОА среди населения бывшего СССР составляет 6,4%, а в Украине прирост заболеваемости за последние 6 лет составил 135% [4, 15]. Эти показатели, по результатам популяционных исследований, проводимыми в других странах, несколько ниже, чем в США и значительно выше, чем в Великобритании [31]. В целом, в различных странах мира распространенность и заболеваемость остеоартрозом широко варьирует. По данным ревматологов Европы и США, на долю этой патологии приходится до 69-70% всех ревматических болезней [5]. По данным Andrea L. Clark 14 млн. американцев, почти такое же количество европейцев и около 7 млн. японцев страдают от этой болезни [23].

Что касается артериальной гипертензии, по многочисленным эпидемиологическим исследованиям можно видеть, что в экономически развитых странах число больных с повышенными цифрами артериального давления достигает в настоящее время 20-30%, однако в некоторых этот показатель достигает 50% [3, 12, 20]. Реальная картина контроля АД на сегодня выглядит еще более удручающей. Согласно последним данным Европейского общества по гипертензии (2007 г.), контроль АД составляет в Англии 21,5%, во Франции – 33%, в Германии – 30%, Италии – 28%, Испании – 35,7%, Китае – 3%, Индии – 9%, Корее – 5% [32]. В то же время число больных в нашей стране, не только получающих антигипертензивную терапию, но и эффективно контролирующего артериальное давление, крайне низко. Исследования выявили, что распространенность артериальной гипертензии среди городской популяции у мужчин составляет 32,5%, а среди женщин – 29,1%, а эффективного контроля АД удается добиться лишь у 18,7% городской популяции, хотя охваченность медикаментозным лечением составляет 48,4%. В настоящее время показатель распространенности АГ в Украине приближается к официальному уровню распространенности в развитых странах. Однако, все еще существуют определенные разногласия между данными официальной статистики и результатами эпидемиологических исследований, которые показывают, что значительное количество лиц с повышенным АД остается

все еще не выявленным. По прогнозам специалистов, количество больных в Украине должно составлять около 13-15 миллионов человек [8].

Из представленных данных следует, что из всех болезней суставов остеоартроз занимает лидирующую позицию, также как и артериальная гипертензия среди всех сердечно-сосудистых заболеваний.

Не лишним будет упомянуть о расовых особенностях этих болезней, которые во многом имеют сходные черты. Так, некоторые формы ОА преобладают у афро-американцев, скорее всего из-за повышенной минеральной плотности костной ткани [36]. При этом женщины негроидной расы чаще страдают данным заболеванием из-за повышенной массы тела в сравнении с европейцами. Европейцы имеют более высокий риск развития патологии суставов, чем азиаты, а риск развития ОА тазобедренных суставов ниже в Азии, чем в США. Жители Азии, в свою очередь, чаще страдают от гонартроза чем европейцы, в то время как спондилоартроз распространен в этих популяциях одинаково [20, 39]. Что касается заболеваемости артериальной гипертензии, она у афро-американцев практически на 50% выше, чем у европейцев и развивается в более раннем возрасте за счет сниженной активности ренина [21].

При анализе заболеваемости остеоартроза и артериальной гипертензии очевидны половые различия. До 50-летнего возраста распространенность ОА в большинстве случаев выше у мужчин, чем у женщин. После 50 лет гонартроз, ОА суставов кисти и стопы чаще наблюдаются у женщин. В большинстве исследований, патологический процесс тазобедренного сустава (коксартроз) более чем в 2 раза чаще наблюдается у мужчин, при этом женщины чаще страдают ОА коленного сустава [9, 43, 44]. Ситуация аналогична при артериальной гипертензии: в среднем возрасте ее распространенность выше у мужчин, чем у женщин, но примерно в возрасте 50 лет зависимость меняется на обратную, и уже в пожилом возрасте заболевание более распространено среди женщин [20, 12]. В 2007 году было проведено широкомасштабное эпидемиологическое исследование с целью оценки контроля АГ среди населения Украины. При расчете стандартизованных показателей за стандарт брали возрастной состав городского и сельского населения. В результате возрастной показатель распространенности гипертензии в городской популяции составил 29,3%, в том числе 32,5% среди мужчин и 25,3% у женщин. В сельской популяции распространенность оказалась

несколько выше – 36,3%, среди мужчин 37,9%, среди женщин – 35,1% [18].

При анализе возрастных особенностей сравнимых заболеваний можно увидеть, что остеоартроз развивается преимущественно в среднем и пожилом возрасте, в молодом возрасте встречаясь только после перенесенных травм суставов, воспалительных процессов и у пациентов с врожденной патологией опорно-двигательного аппарата. В США ОА встречается у 2% населения моложе 45 лет, у 30% в возрасте 45-64 лет и у 63-85% старше 65 лет [38, 40]. В то же время в Швеции манифестный ОА периферических суставов обнаружен только у 5,8% населения в возрасте 50-70 лет. В Украине эта патология выявляется у 47,7% женщин в возрасте 40-49 лет, 62,8% – 50-59 лет, 74,9% – 60-69 лет и 79,9% – старше 65 лет. У мужчин эти показатели составляют 56,6; 72,3; 83,7 и 88,6% [6]. При АГ также наблюдается прямая зависимость от возраста. По данным NHANES в возрастной категории 18-29 лет заболеваемость составила 3,3%, 30-39 лет – 13,2%, 40-49 лет – 22%, 50-59 лет – 37,5%, 60-75 лет – 51%. В других исследованиях приводились данные об увеличении риска возникновения АГ на 5% на каждые последующие 10 лет жизни [33].

Принимая во внимание эти данные, можно видеть, что возможность сочетания остеоартроза и артериальной гипертензии значительно увеличивается с возрастом. Хотя старость не болезнь (и не диагноз), не вызывает сомнения, что старение организма способствует возникновению и накоплению болезней. Опыт показывает, что у лиц пожилого и старческого возраста при обследовании обнаруживается от трех до пяти различных заболеваний, в том числе ОА и АГ. Во многих случаях эти заболевания сопутствуют друг другу. В 2005 году Р. Caporali с соавт. при исследовании больных с ОА выявили у 52% из них наличие АГ, у 21% – ОА, у 15% – сахарный диабет 2 типа, у 12% – хронические обструктивные болезни легких, еще у 6% – ишемическую болезнь сердца, а у 5% – наличие пептической язвы [22]. Wang P. с соавторами при исследовании 13577 больных ОА показали, что 80% обследованных принимают антигипертензивные препараты [19].

Методологической основой эпидемиологии неинфекционных заболеваний является учение о факторах риска (ФР). Фактором риска называют признак, наличие которого «на входе» сочетается через некоторое время с развитием болезни «на выходе». При этом внутренние механизмы связи могут оставаться неизвестными [7, 14, 34]. Факторы

риска при ОА и АГ практически совпадают (табл.).

Таблица

Факторы риска остеоартроза и артериальной гипертензии

Факторы риска ОА и АГ		
ОА	А+АГ	АГ
травма	возраст пол наследственность ожирение гормональный фон гиподинамия курение стресс сахарный диабет атеросклероз алкоголь	избыток соли в пище

Так как возрастные и половые факторы в развитии остеоартроза и артериальной гипертензии мы уже разобрали, далее остановимся на остальных факторах риска.

Наследственность: Генетическая предрасположенность характерна для коленного сустава, и совершенно не присуща тазобедренному [50]. Интересно в этом аспекте также и то, что нередко поражению коленных суставов предшествует развитие Геберденовских узелков, имеющих совершенно четкую генетическую детерминацию [30]. Этот факт имеет большое практическое значение. Если у матери узелковый остеоартроз развивается в 61 год, у дочери он разовьется в 43 года. И соответственно, если поражение крупных суставов у матери происходит к 67 годам, у дочери его следует ожидать к 48. То есть у дочери заболевание начинается почти на 20 лет раньше [1, 10]. В то же время, артериальная гипертензия у родственников первой степени достоверно означает повышенную вероятность развития у родственников второй степени. Риск возрастает еще больше, если повышенное артериальное давление имелось у двух и более родственников [51].

Ожирение: У лиц с избыточным весом в большинстве случаев повышен риск развития остеоартроза коленных и тазобедренных суставов. Потеря веса при ожирении может уменьшать риск развития данного заболевания. В Фрименгеймском исследовании женщины, снизившие свой вес в среднем на 11 фунтов, уменьшили риск развития ОА коленных суставов на 50%. Взаимосвязь увеличенной массы тела с ОА тазобедренных суставов менее выражена, чем коленных. Как правило, одностороннее поражение тазобедренного сустава не связано с избыточным весом в отличие от двухстороннего. Перегрузка суставов ведет к повреждению хрящевой ткани и нарушениям в связочном аппарате, а также в других поддерживающих

структурах [43, 44]. В некоторых, но не в большинстве, исследований сообщено о взаимосвязи между избыточным весом и остеоартрозом кистей, предполагается, что метаболические нарушения могут выступать в роли посредника (например, диабет или нарушение липидного обмена), однако достоверно такой посредник не был обнаружен [9, 24, 48, 49]. Артериальная гипертензия в 2 раза чаще встречается у людей с избыточной массой тела. Это неудивительно, поскольку ожирение часто связано с обилием животных жиров в организме (что вызывает атеросклероз), употреблением соленой пищи, а также малой физической активностью. Кроме того, при избытке веса организм человека нуждается в большем количестве кислорода. Кислород переносится кровью, поэтому на сердечно-сосудистую систему ложится дополнительная нагрузка, что является одним из факторов развития АГ.

Избыток соли в пище. В Японии Dr. Kazumasa Yamagishi с коллегами провели ряд исследований, которые показали тесную связь между уровнем артериального давления и количеством потребляемой ежедневно человеком соли. Выяснилось, что регулярное потребление с пищей более 5 г соли ежедневно способствует возникновению АГ, особенно если человек к ней предрасположен [53]. Избыток соли в организме часто ведет к спазму артерий, задержке жидкости в организме и, как следствие, к развитию АГ. Хотя мы не приписали этот фактор риска к возникновению ОА, необходимо заметить, что он так же играет роль в возникновении заболеваний суставов. Так, избыток соли ведет к задержке жидкости в организме и отеку, который является одним из признаков воспаления, а потому при ОА экссудативная фаза воспаления несколько удлиняется. Кроме того, имеет место повышенная нагрузка на суставы из-за увеличения массы тела при отеках.

Гормональные нарушения: Состояние эндокринного статуса организма является важным фактором возможного развития ОА. Доказано, что гормональные влияния являются существенными регуляторами на этапах роста и развития хрящевой ткани, а хондроциты имеют специфические рецепторы к тироксину, инсулину, глюкокортикоидам, соматотропину, эстрадиолу, тестостерону [42]. В экспериментальных условиях показано, что дисбаланс гормонов в организме приводит к изменению метаболизма хрящевой ткани, в связи с чем, нарушения в эндокринной системе могут рассматриваться как фактор риска ОА [30, 42]. Все еще ведется дискуссия о роли дефицита половых гормо-

нов и менопаузы в развитии ОА [60, 61]. В 1940 г. M. Silberberg, N. Silberberg [64] показали, что введение животным экстракта гипофиза приводит к дистрофии суставных хрящей, а введение эстрогенов благоприятно влияет на их метаболизм. В 1966 году S. Seze и A. Ryskewaert высказали [20, 62] точку зрения, что нарушения в системе гипоталамус-гипофиз-яичники, особенно возникающие в постменопаузальном периоде, могут быть патогенетическим звеном в развитии остеоартроза. В более поздних работах показано, что рецепторы к эстрогенам существуют в тканях сустава, а именно в синовиоцитах, хондроцитах, фибробластах, синовиальном эпителии, стенках сосудов сустава, суставной строме [42]. Риск заболеть АГ повышается у женщин в период климакса. Это связано с нарушением гормонального баланса в организме в этот период и обострением нервных и эмоциональных реакций. Артериальная гипертензия развивается в 60% случаев у женщин именно в климактерический период. Изменения, наблюдающиеся после менопаузы, оказывают многоплановое действие на патогенез артериальной гипертензии. Дефицит эстрогена в этот период способствует появлению многих факторов риска, составляющих так называемый «менопаузальный метаболический синдром», который в настоящее время представляет собой концепцию патогенеза артериальной гипертензии у женщин в период менопаузы. У остальных 40% во время климакса артериальное давление также стойко повышено, но эти изменения проходят, как только трудное для женщин время остается позади [20, 52].

Гиподинамия: Человечество издавна знает о благотворном влиянии мышечной деятельности на состояние организма. Исследования, направленные на выявление связи между физическими упражнениями и возникновением ОА показали, что регулярные упражнения на укрепление мышц, значительно снижают риск возникновения данного заболевания [44]. Мышечная слабость, являясь фактором риска ОА, может быть как следствием гиподинамии, так и каких-либо врожденных дефектов. Что же касается артериальной гипертензии, то необходимо учитывать, что при физической нагрузке происходит резкое увеличение расхода энергии, это стимулирует деятельность сердечно-сосудистой системы, тренирует сердце и сосуды. Мышечная нагрузка способствует механическому массажу стенок сосудов, что благотворно сказывается на кровообращении. Благодаря физическим упражнениям полноценнее работает сердце, кровеносные сосуды становятся более эластичными, сни-

жається рівень холестерину в крові і стабілізується артеріальне тиск. Нетреноване серце гірше справляється з навантаженнями, а обмін речовин, відбувається повільніше [37, 52]. Крім того, фізична активність допомагає впоратися зі стресом, тоді як гіподинамія послаблює нервову систему і організм в цілому.

Курення: Той факт, що курення здатно викликати розвиток багатьох захворювань, настільки очевидний, що навіть з'явився спеціальний термін — «захворування, пов'язані з куренням» [56, 57]. «Мішенями» нікотину виступають як серце і судини, так і суглоби. В дослідженні, проведенному Ревматологічною клінікою Мейо (Mayo Clinic Rheumatologist) [25]. Було виявлено, що у курячих з ОА колінного суглоба руйнування хряща і біль в коліні виражені в більшій ступені, ніж у некурячих. Зв'язок між куренням і руйнуванням хряща при ОА пояснено в наступних теоріях:

- курення, можливо, сприяє руйнуванню клітин і гальмує проліферацію клітин хряща;
- курення сприяє посиленню оксидативного стресу, що, в свою чергу, сприяє руйнуванню хрящової тканини;
- курення, очевидно, сприяє підвищенню концентрації СО в артеріальній крові, тим самим приводячи до гіпоксії тканин, що негативно впливає на репарацію хряща [25].

Що стосується впливу даного фактора ризику на розвиток артеріальної гіпертензії, то необхідно відзначити, що курення пошкоджує стінки кровоносних судин і прискорює склерозування артерій. Непосередній ефект декількох сигарет на артеріальне тиск, можливо, і не великий, але регулярне курення викликає хімічні зміни в організмі, які обумовлюють стійке підвищення артеріального тиску [56, 57].

Стрес: Це реакція організму на сильне вплив факторів зовнішнього середовища. При стресі в процес включаються відділи центральної нервової системи, які забезпечують його взаємодію з навколишнім середовищем. Але частіше за все порушення функцій центральної нервової системи відбувається внаслідок тривалого психічного напруження, що відбувається, крім того, в несприятливих умовах. При частих психічних травмах, негативних подразниках гормон стресу адреналін змушує серце битися частіше, перекачуючи великий обсяг крові в одиницю часу, внаслідок чого тиск підвищується.

Якщо стрес продовжується тривале час, то постійне навантаження виснажує судини, і підвищення артеріального тиску стає хронічним [55]. Крім того, стрес запускає цілий каскад гормональних порушень, що в свою чергу, як вказано вище, може призвести до розвитку ОА і АГ [58].

Сахарний діабет: За даними Sturmer T. et al., 2001; Kessler S. et al. [30, 42] сахарний діабет відноситься до факторів ризику остеоартрозу колінних і тазобедрених суглобів, сприяє збільшенню відкладення мікрокристалів кальцію в синовіальній оболонці. Крім того, дане захворювання є достовірним і значимим фактором ризику розвитку атеросклерозу, АГ і ішемічної хвороби серця [55]. Сахарний діабет призводить до глибоких порушень обміну речовин, підвищенню вмісту холестерину і ліпопротеїнів в крові, зниженню рівня захисних ліпопротеїдних факторів крові

Атеросклероз (вміст холестерину 6,5 ммоль/л) є основною причиною різних уражень серцево-судинної системи. В його основі лежать відкладення в стінках артерій жирових мас і розвиток зв'язуючої тканини з наступним потовщенням і деформацією стінки артерій. В кінцевому підсумку, ці зміни призводять до звуження просвіту артерій і зменшенню еластичності їх стінок, що ускладнює протікання крові, в кінцевому підсумку, призводить до підвищення артеріального тиску [35, 41]. Що стосується ОА, дану патологію також можна віднести до його факторів ризику. Суглоб і голівку тазобедренної кістки живить лише одна артерія. Якщо стінки артерії уражаються атеросклерозом, живлення голівки страждає і розвивається ОА. При вираженому порушенні кровопостачання може розвинути асептичний некроз з руйнуванням голівки.

Алкоголь часто стає отрутою. Зловживання спиртним може призвести до розвитку серцевої недостатності, АГ, гострому порушенню мозкового кровообігу [59]. Етиловий спирт — основа алкоголю — викликає порушення внутріклітинного обміну речовин в м'язі серця, а також порушення утворення енергії. Це призводить до зміни електролітного балансу, що недопустимо, оскільки порушується нормальне функціонування міокарда, виникає слабкість серцевої м'язи, розвивається серцева недостатність. В результаті м'язові структури гинуть і замінюються зв'язуючою тканиною — у людини з'являються скарги на біль в серці, порушення серцевого ритму. Виділяють да-

же отдельное заболевание – алкогольную кардиомиопатию [14]. Кроме того, токсические вещества с легкостью накапливаются в хрящевой ткани, но с трудом вымываются из нее, т.к. в хрящах нет сосудов. Значит, алкогольная интоксикация так же играет роль в развитии ОА.

Травма или чрезмерная нагрузка У спортсменов и людей, у которых работа связана с выполнением часто повторяющихся движений, т.е. избыточной нагрузки на определенный сустав существует более высокий риск развития ОА. Также возникновение патологического процесса начинается в ранее травмированных или оперированных суставах. Однако, необходимо отметить, что дозированная нагрузка на суставы и регулярные физические упражнения снижают риск возникновения ОА [5, 10]. Что касается травмы как фактора риска АГ, можно предположить, что при ней в любом случае имеет место стресс, который, в свою очередь, является фактором риска АГ.

По данным *H.J. Quevedo, M.M. Donayre and B.F. Castaneda* [26], пациенты с ОА имеют более высокий кардиоваскулярный риск, в сравнении со здоровой популяцией.

Остеоартроз и артериальная гипертензия, сложно найти заболевания, которые бы так влияли на качество жизни пациента. Среди патологии опорно-двигательного аппарата нет более инвалидизирующей патологии, чем ОА. Недаром в рейтинге заболеваний костей и суставов ВОЗ, имеющих важное медико-социальное значение, эта патология наряду с остеопорозом занимает лидирующую позицию:

1. Остеопороз
2. Остеоартроз
3. Боль в спине
4. Ревматоидный артрит у детей и взрослых
5. Травматические повреждения костей и суставов [16, 17].

В США остеоартроз занимает второе место после ортопедической патологии в рейтинге заболеваний, которые ограничивают функциональную активность пациентов. По количеству лиц со сниженной функциональной активностью (7 млн американцев) он значительно опережает такие виды патологии, как ишемическая болезнь сердца (5,5 млн), артериальная гипертензия (3 млн), бронхиальная астма (2,5 млн) и др [13].

Артериальная гипертензия – наиболее важный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний и смертности. Анализ показателя общей смертности в Украине свидетельствует о том, что смертность от заболеваний системы кровообращения составляет 61,6%

[8]. Занимая ведущее место в структуре сердечно-сосудистых заболеваний, она в 2-4 раза повышает вероятность развития хронической сердечной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения и хронической почечной недостаточности, и тем самым значительно ухудшает качество жизни пациентов [11, 50].

Оба эти заболевания, и ОА и АГ, в равной степени способствуют инвалидизации населения.

Нельзя не упомянуть об экономической стороне вопроса. Agency for Healthcare Research and Quality опубликовало перечень болезней, которые в США лечить дороже всего. Список 10-ти недугов был создан на основе статистики 2005 года. При подсчете учитывались количество визитов к врачу, количество посещений больниц, количество вызовов «скорой помощи», сроки госпитализации, стоимость лекарств [19].

В финальную десятку попали:

- сердечно-сосудистые заболевания (ежегодно обходятся экономике США в \$76 млрд.),
- травмы (соответственно, \$72 млрд.),
- рак (\$70 млрд.),
- психические заболевания, включая депрессию (\$56 млрд.),
- астма (\$54 млрд.),
- гипертензия (\$42 млрд.),
- диабет второго типа (неинсулинозависимый) и болезни суставов (по \$34 млрд.),
- проблемы спины и рождение детей (по \$32 млрд.).

Как видим, артериальная гипертензия и болезни суставов, львиную долю которых составляет остеоартроз, стоят на соседних ступенях. В 1999 г. ОА занимал 8-е место среди несмертельных заболеваний по затратам [10]. В дальнейшем ситуация только усугублялась. Yelin с коллегами установили, что затраты на остеоартроз в США с 1997 по 2003 год, выросли с 15 до 80 миллиардов \$. Lanes S.F; Lanza L.L.; Radesky P.W.; Yood R.A.; Meenan R.F, Walker A.M; Dreyer N.A [28] при обследовании 10 101 пациента с этим заболеванием установили, что затраты в год для больного составляют 543\$ в год, медицинская страховка 4 728 425\$. Из этой суммы 46% составляли затраты на госпитализацию, 32% на медикаменты и 22% на амбулаторное обслуживание. Что касается АГ, то экономические потери вследствие временной нетрудоспособности, инвалидности и преждевременной смерти от осложнений в Украине превышают 2 миллиарда гривен в год. Кроме того, определенные экономические потери для государства составляют за-

траты, связанные с лечением и реабилитацией данной категории больных (медикаменты, оборудование, медицинский персонал, амортизация основных фондов и др.) [8]. Odell T.W., Gregory M.C. [27] из университета Юты, провели ретроспективный анализ затрат на госпитализацию, лабораторные тесты и медикаменты при артериальной гипертензии. Итого – 947\$, на первый год лечения, 575\$ – на второй и 420\$ на третий. Причем 80% средств уходит на лекарства. Данных по затратам на лечения этих двух одновременно протекающих заболеваний в литературе нет. Но, так как наблюдаются такие совпадения, то можно предположить, что сумма будет составлять более 1 500\$, что является довольно внушительной цифрой. [27, 28].

Высокая распространенность ОА в популяции, рост заболеваемости с возрастом, с одной стороны, и высокая частота АГ у того же возрастного контингента больных, с другой стороны, делают весьма актуальной проблему взаимодействия этих состояний. Суммируя вышесказанное, можно сделать вывод, что эти две различные, на первый взгляд, нозологические единицы имеют много общего, могут усугублять течение друг друга, в равной степени ухудшая качество жизни пациентов и приводя к экономически невыгодным для больного и государства последствиям. Поэтому представляется целесообразным дальнейшее изучение ОА и АГ как коморбидных состояний.

ЛИТЕРАТУРА

1. В.А. Насонова, Е.С. Цветкова // Лечащий врач. - 2004. - №7. - С. 5-7.
2. Н.В. Чичасова // Лечащий врач. - 2007. - № 2. - С. 1-4.
3. В.С. Моисеев, Ж.Д. Кобалева АРГУС Артериальная гипертензия у лиц старших возрастных групп. Монография. -М.:ООО «Медицинское информационное агентство», 2002. - с. 29-37.
4. О.П. Борткевич Механизмы действия хондропротекторов / IV Национальный конгресс ревматологов «Новая линия хондропротекторов – оценка специалистов». - Полтава, 19.10.2005.- С. 170-173.
5. Н.А. Хитров, В.В. Цурко // Лечащий врач. - 2000. - № 9. - С. 3-6.
6. I.M. Горбась // Артериальная гипертензия. - 2007. - спец.выпуск. - С. 15-20.
7. И.А. Гундаров, В.А. Полески, В.В. Власов // Артериальная гипертензия. - 2007. - № 3. - С. 56-58.
8. Ю.Н.Сиренко // Артериальная гипертензия. - 2007. - спец.выпуск. - С. 20-22.
9. В.В. Поворознюк // Ревматология. - 2007. -№ 3. - С. 34-37.
10. Наносова В.А Этиопатогенез остеоартроза. Современные подходы к терапии / IV Национальный конгресс ревматологов. «Новая линия хондропротекторов – оценка специалистов». - Полтава, 19.10.2005. - С. 17-20.
11. Н. Куприненко // Лікарю-практику. - 2007. - № 5. - С. 34-39.
12. Г.Е. Ройтберг, А.В. Струтынский. Кардиология. -М.:«Медицина», 2004. - глава 7. - С. 88-97.
13. В.В. Поворознюк Остеоартроз: нельзя забыть о болезни, но можно ею управлять / IV Международный медико-фармацевтический конгресс «Ліки та життя». 6-7 февраля 2008. - С. 111-117.
14. Рекомендации Российского медицинского общества по артериальной гипертензии и Всероссийского научного общества кардиологов, «Диагностика и лечение артериальной гипертензии». - 2007. - С. 6-38.
15. Шальнова С.А., Баланова Ю.А., Константинов В.В. и др. // Российский кардиологический журнал. - 2006. - № 4. - С. 45-50
16. Верткин А.Л., Наумов А.В. // РМЖ. - 2007. – Т. 15, № 14. - С. 14-18.
17. Верткин А.Л., Наумов А.В. и др. // РМЖ. - 2006. - № 25. - С. 24-28.
18. Steve Lee // Ann Rheum Dis. - 2008. - Vol. 8. - P. 240.
19. Wang P. et al. // J. Hypertension - 2005. - Vol.46. - P. 273.
20. Jaakko Tuomilehto, MD, PhD, Risto Kaaja, MD, PhD, Lena Sjoberg, MD // J. Hypertension. - 2007. - Vol. 13. - P. 134.
21. Sat Sharma // Emedicine. - 2007. - Vol. 11. - P. 21-30.
22. Caporali P. et al. // Semin Arthritis Rheum. - 2005. - Vol. 35. - P. 31-37.
23. Andrea L. Clark // Arthritis Rheum. - 2008. -Vol. 15. - P. 12-17.
24. L. Stefan Lohmander, Maria Gerhardsson, Jan Rollof, et al. // Annals of the rheumatic diseases. - 2008. - Vol. 10. - P. 2-10.
25. S. Amin, J Niu, A Guermazi, et al. // Annals of the rheumatic diseases. - news releases from Mayo Clinic - P. 22-28.
26. H.J. Quevedo, M.M. Donayre and B.F. Castaneda // Annals of the rheumatic diseases. – 2007. – Vol. 2. - P. 22-30.
27. Odell T.W., Gregory M.C. // J. Hypertension. - 2007. - Vol. 15. - P. 101.
28. Content provided by Revolution Health Group // Annals of the Rheumatic Diseases. - 2007. - Vol. 3. - P. 20-25.
29. T. Stürmer, H. Brenner, W. Koenig // Annals of the Rheumatic Diseases. - 2004. - Vol. 63. - P. 200-205.
30. Stove J., Sturmer T., Kessler S., et al. // Rheumatol. - 2001. - Vol. 30. - P. 340-345.
31. J.L. van Saase, L K van Romunde, A. Cats, et al. // Annals of the Rheumatic Diseases. - 1989. - Vol. 48. - P. 271-280.
32. ESH-ESC Guidelines Committee. // J. Hypertension. - 2007. - Vol. 25. - P. 1105-1187.
33. Beckett N.S., Peters R., Fletcher A.E. et al. // N Engl J Med. - 2008. - Vol. 18. - P. 358.
34. Martha Kerr // Am J Hypertens. - 2008. - Vol. 21. - P. 879-883.

35. G. Grassi // *Journal of Cardiology Practice*. - 2008. - Vol7. - № 2. - P. 21-36.
36. Miranda L Davies-Tuck, Anita E Wluka, et al. // *Ann Rheum Dis*. - 2008. - Vol.-8. - P. 240.
37. Jean-Pierre Raynaud, Johanne Martel-Pelletier, Peter Bias, et al. // *Ann Rheum Dis*. - 2008. - Vol. 6. - P. 21.
38. Hien T. Nghiem // *American Family Physician*. - 2008. - Vol. 1. - P. 57.
39. Michael Benjamin and Dennis McGonagle // *Arthritis & Rheumatism*. - 2007. - Vol.11. - P. 67-70.
40. Nisha J. Manek, M.D., M.R.C.O., Nancy E.Lane // *Arthritis & Rheumatism*. - 1995. - Vol. 38. - P. 11.
41. H. Attalah, D. Deblois, C. Manacu, et al. // *Ann Rheum Dis*. - 2007. - Vol. 6. - P. 45-47.
42. F. Berenbaum // *Ann Rheum Dis*. - 2007. - Vol. 6. - P. 100-103.
43. J. Franklin, T. Ingvarsson, M Englund, et al. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2008.- Vol. 3. - P. 30.
44. Felix Eckstein, Susanne Maschek, Wolfgang Wirth, et al. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2008. - Vol. 10. - P. 69-74.
45. S.D. Bos, H.E.D. Suchiman, M. Kloppenburg, et al. // *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2007. - 2008. - Vol. 11. - P.12.
46. National Institute for Health and Clinical Excellence // *J. Hypertension*. - 2008. - Vol. 13. - P. 113.
47. Laurie Barclay, Charles Vega, // *Osteoarthritis and Cartilage*. - 2008. - Vol. 2. - P. 28.
48. Penny Murata, Laurie Barclay // *Annals of the Rheumatic Diseases*. - 2008. - Vol. 2. - P. 30-32.
49. W. Zhang, M. Doherty, B.F. Leeb, et al. // *Ann Rheum Dis*. - 2008. - Vol. 2. - P. 45-47.
50. Johnson J.A., Turner S.T. // *Current Opinion in Molecular Therapy*. - 2007. - Vol. 3. - P. 218-225.
51. Hideo Izawa, Yoshiji Yamada, Taro Okada, et al. // *Hypertension*. - 2003. - Vol. 5. - P. 1035-1040.
52. Messerli F.H., Williams B., Ritz E. // *Lancet*. - 2007. - 370 (9587). - P. 591-603

53. Dr. Kazumasa Yamagishi Salt-Sensitive Hypertension May Be Linked to ACE Polymorphism // *Am J Hypertens*. - 2007. - Vol. 20. - P. 751-757.
54. Joel E. Dimsdale // *Journal of the American College of Cardiology*. - 2008. - Vol. 13. - P. 1237-1246.
55. Michael R. MacDonald, Mark C. Petrie, et al. // *European Heart Journal*. - 2008.- Vol.10. - P. 1224-1240.
56. Rhee M.Y., Na S.H., Kim Y.K., et al. // *Am J Hypertens*. - 2007. - Vol. 6. - P. 637-641.
57. Suliburska J., Duda G. // *Przegląd lekarski*. - 2006. - Vol. 10. - P. 864-866.
58. Joel E., Dimsdale // *J Am Coll Cardiol*. - 2008. - Vol. 13. - P. 1237-1246.
59. James H., O'Keefe M.D., FACC, Kevin A., et al. // *J Am Coll Cardiol*. - 2007. - Vol. 11. - P. 50-55
60. Professor Lorraine Dennerstein // *Medscape Ob/Gyn & Women's Health*. - 2002. - Vol. 7. - P. 2.
61. Nadkar M.Y., Samant R.S., Vaidya S.S., et al. // *J Assoc Physicians India*. - 1999. - Vol. 12. - P. 1161-1163.
62. Herndon J.H. // *Menopause*. - 2004. - Vol. 5. - P. 499-501.

СОЦІАЛЬНО-ЕКОНОМІЧНА ЗНАЧУЩІСТЬ І ФАКТОРИ РИЗИКУ ОСТЕОАРТРОЗУ ТА АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ: СПІЛЬНОГО НАБАГАТО БІЛЬШЕ НІЖ РІЗНИЦІ

I.V. Soldatenko, M.I. Яблучанський

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, Україна

РЕЗЮМЕ

Остеоартроз та артеріальна гіпертензія займають лідируючу позицію серед усіх захворювань опорно-рухової та серцево-судинної систем. Надан огляд літератури стосовно епідеміології, факторам ризику, економічним витратам та оцінки якості життя пацієнтів із остеоартрозом та супутньою артеріальною гіпертензією. Особлива увага приділена особливостям інвалідизації населення та погіршенню якості життя пацієнтів доприсліджень за умови коморбідності цих станів. Приведені останні дані епідеміологічних досліджень щодо остеоартрозу та артеріальної гіпертензії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: остеоартроз, артеріальна гіпертензія, епідеміологія, фактори ризику

THE SOCIAL AND ECONOMIC IMPORTANCE AND RISK FACTORS OF THE OSTEOARTHRITIS AND ARTERIAL HYPERTENSIA: THE GENERAL MUCH MORE, THAN DIFFERENCES

I.V. Soldatenko, M.I. Iabluchanskyi

V.N. Karazin Kharkov National University, Ukraine

SUMMARY

Osteoarthritis and an arterial hypertension take of an in the lead position among all diseases of oporno-impellent and cardiovascular systems. The literature review on epidemiology, risk factors, economic expenses and an estimation of quality of a life of patients with osteoarthritis and an accompanying arterial hypertension is presented. The especial attention was given to disability the population and deterioration of quality of a life

of patients with combination the given conditions. Last data of epidemiological researches on prevalence osteoarthritis and an arterial hypertension are cited.

KEY WORDS: osteoarthritis, arterial hypertension, epidemiology, risk factors

Наукове видання

Збірник наукових праць

Вісник

Харківського національного університету
імені В.Н. Каразіна

№ 831/2008

МЕДИЦИНА

Випуск 16

Комп'ютерна верстка *Панова О.А.*
Технічний редактор *Лисенко Н.В.*

Підг. до друку 18.08.2008 р. Формат 60x84/8
Папір офсетний. Друк різнографічний.
Ум. друк. арк. 11,4. Обл.-вид. арк. 12,8.
Наклад 100 прим. Ціна договірна

61077, м. Харків, пл. Свободи, 4
Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна
Видавничий центр

Надруковано ФОП «Петрова І.В.»
61144, м. Харків-144, вул. Гв. Широнінців 79^В, к. 137

Свідоцтво про державну реєстрацію ВОО № 948011 від 03.01.2003 р.