
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ЛІКАРСЬКА СПРАВА ВРАЧЕБНОЕ ДЕЛО

Науково-практичний журнал
Заснований у грудні 1918 р.

Нагороджений Почесною грамотою

Президії Верховної Ради Української РСР

1-2 (1108)

СІЧЕНЬ–БЕРЕЗЕНЬ

КИЇВ "ЗДОРОВ'Я" 2011

РЕДАКЦІЙНА КОЛЕГІЯ

Головний редактор **Г. Й. МАРКЕВИЧ**

*К. М. Амосова, О. В. Аніщенко, Л. Я. Бабиніна, Т. Д. Бахтєєва, М. В. Благодаров, Р. В. Богатирьова, О. П. Вікторов, Ж. І. Возіанова, О. П. Волосовець, Ю. В. Вороненко, Л. Г. Воронков, С. М. Гайдукова, Н. Г. Горовенко, В. В. Загородній, І. С. Зозуля, С. П. Катоніна, В. М. Коваленко, Є. В. Коханевич, Б. П. Криштопа, Ю. І. Кундієв (заст. головного редактора), П. В. Куц, **В. В. Лазоришинець** (голова редакційної колегії), В. Г. Лизогуб, Г. І. Лисенко, В. П. Лисенко, В. Ф. Москаленко, І. М. Ємець, В. Г. М'ясніков, Т. Д. Никула, В. А. Олійник, О. М. Орда, Є. Г. Педаченко, Л. А. Пиріг, С. Є. Подпрятков, Ю. В. Поляченко, Р. Г. Процюк, А. Ю. Романенко, Г. Г. Рощин, І. З. Самосюк, А. М. Сердюк, В. П. Сільченко, **Г. О. Соловйова** (заст. головного редактора), М. Д. Тронько, О. А. Федоровська, Ю. І. Фещенко, Н. В. Харченко, І. С. Чекман, С. О. Шалімов, В. П. Ширококов, І. П. Шлапак, Є. Є. Шунько, І. Б. Щепотин*

РЕДАКЦІЙНА РАДА

В. В. Безруков (Київ), В. М. Буряк (Донецьк), Т. М. Бойчук (Чернівці), А. Д. Візир (Запоріжжя), П. В. Волошин (Харків), Г. В. Дзяк (Дніпропетровськ), Є. І. Гусєв (Москва), Ю. В. Думанський (Донецьк), В. І. Козявкін (Трускавець), М. В. Кузько (Київ), А. О. Лобенко (Одеса), М. В. Лобода (Київ), Р. О. Моїсеєнко (Київ), Л. В. Новицька-Усенко (Дніпропетровськ), М. П. Павловський (Львів), Я. Ф. Радий (Київ), Г. І. Румак (Київ), С. І. Синицький (Київ), М. С. Скрипніков (Полтава), І. М. Сорока (Київ), А. Ф. Фролов (Київ), І. Д. Шкробанець (Чернівці)

Надруковані матеріали не обов'язково відображають погляди редакції, якщо це спеціально не оговорено. Редакція також не несе відповідальності за наслідки, пов'язані з використанням наданої в журналі інформації

Передплатний індекс — 74088

Адреса редакції

01103, Київ-103, вул. Підвисоцького, 4а, МКЛ № 12
(поліклініка № 1, каб. 413, 414)
Тел./факс: (044) 529-75-56, 067-302-86-10, 095-16-44-775
E-mail: liksprava@gala.net
Internet: <http://www.vrachebnoedelo.com.ua>

Розрахунковий рахунок видавництва "Здоров'я" № 26000026432131, Печерське відділення Київської міської філії АКБ "Укрсоцбанк" м. Києва, МФО 322012, ЗКПО 02473139, для журналу "Лікарська справа" =
Врачебное дело" (це вказати обов'язково)

Свідоцтво про реєстрацію серії КВ № 1338 від 22.03.95 р.
Журнал включено до Переліку № 1 наукових фахових видань ВАК України
(бюл. № 4 від 09.06.99 р.; пост. № 1-05/7)
Опубліковані в номері статті прорецензовані

Редактор *Т. О. Міїна*
Коректор *Г. О. Авдеєнко*
Перекладач *В. В. Самосюк*

Здано до набору 25.02.2011. Підписано до друку 25.03.2011. Формат 70×108/16.
Папір офсетний № 1. Друк офсетний. Умов.-друк. арк. 13,62.
Умов. фарбовідб. 14,53. Обл.-вид. арк. 14,18. Зам. 11-652.
Видавництво "Здоров'я", 01054, Київ-54, вул. Довженка, 3 (тел. 044-453-24-34)

Виготовлення оригінал-макета: видавництво "ДІА".
Виготовлено з готового оригінал-макета фірмою "Віпол",
01151, Київ-151, вул. Волинська, 60

I. S. CHEKMAN, Z. R. ULBERG, N. O. GORCHAKOVA, T. YU. NEBESNA, T. G. GRUZINA,
A. O. PRISKOKA, A. M. DOROSHENKO, P. V. SIMONOV (Kyiv, Ukraine)

THE PROSPECTS OF MEDICAL APPLICATION OF METAL-BASED NANOPARTICLES AND NANOMATERIALS

National O.O. Bogomoletz Medical University, The F. D. Ovcharenko Institute of Biocolloidal
Chemistry of National Academy of Sciences of Ukraine

Current studies, dedicated to metallic (gold, silver, iron, and copper) nanomaterials are reviewed in this paper. These metals own unique physical and chemical properties which determine their application. The medical application of metallic nanomaterials includes therapy and prophylaxis of diseases, development of new drugs and improvement of conventional ones, nanodiagnostics. Nevertheless some aspects concerning the introduction of the nanometals into medical practice need further profound research.

Key words: nanotechnology, nanomedicine, nanopharmacology, metallic nanoparticles, nanomaterials.

Introduction. The evolving of nanotechnology generated different nanoscale-sized materials and metal-based ones are one of the most interesting and promising among them. Nowadays thousands of articles in various specialized journals all-over the world are published and dedicated to different metallic nanomaterials. The unique physical (e. g. plasmonic resonance, fluorescent enhancement) and chemical (e. g. catalytic activity enhancement) properties of nanometals are as a result of high quantity of surface situated atoms and high area/volume relation. Metal nanoparticles found their application in engineering, chemistry, biology, medicine. The medical applications of metal nanomaterials (nanoparticles, nanocomposites, nanocoatings) may be divided as follows:

- therapy (e. g. photothermal cancer treatment using nanogold [72], or using cytotoxic effect of iron-based nanomaterials [56]);
- specific detection of biomolecules and drugs, nanodiagnostics [52, 77];
- prophylaxis (e. g. antimicrobial silver nanocoating on catheters for prevention of infections [144]);
- creating new drugs and medicinal products or improvement of conventional ones [21, 76, 129].

Nevertheless, some fields of using nanometals (controllable commercial synthesis, toxicological properties, safety for environment, and ethical issues) are still requiring further profound research. The aim of this review article is to focus on the most studied metal nanoparticles (gold, silver, iron, copper), their potential use in medicine.

Nanogold. In biomedical researches most often used types of gold nanoparticles (AuNPs) are nanorods, nanospheres and nanoshells [31, 72, 142]. Nanotubes, nanoparticles with irregular form and nanocoatings are used less frequently.

Intensive researches in nanomedicine have formed a distinguished direction – **nanodiagnostics**. Nanodiagnostics – is an application of nanotechnology and nanomaterials in clinical diagnostics [77]. According to the classification of [16] diagnostics, based on gold nanoparticles, may be divided into three approaches:

1. *Utilization of the AuNPs color change upon aggregation.* The best characterized example being AuNPs functionalized with ssDNA capable of specifically hybridizing

to a complementary target for the detection of specific nucleic acid sequences in biological samples [141].

2. *Use of AuNPs as a core/seed that can be tailored with a wide variety of surface functionalities to provide highly selective nanoproboscopes for diagnosis (e. g. electrochemical immunosensors).* An integrated automatic electrochemical immunosensor array has been designed for the simultaneous detection of type-5 hepatitis virus antigens (i. e. hepatitis A, hepatitis B, hepatitis C, hepatitis D, and hepatitis E) [148]. Initially, type-5 hepatitis virus antibodies were immobilized onto a self-made electrochemical sensor array using nanogold particles and protein A as matrices. The detection is based on the potential change before and after the antigen-antibody interaction by using a 2-electrode system. The developed immunosensor array allows simultaneous determination of type-5 hepatitis virus antigens in 5 min. The detection limit of the sensor array was $< \text{or} = 1 \text{ ng/mL}$. Based on gold label silver stain and coupled with multiplex asymmetric polymerase chain reaction analysis, the visual DNA microarray for simultaneous, sensitive, and specific detection of human immunodeficiency virus type-1 and *Treponema pallidum* was developed [149].

An electrochemical impedimetric immunosensor was developed for ultrasensitive determination of insulin-like growth factor-1 based on immobilization of a specific monoclonal antibody on AuNPs modified gold electrode [131]. Nanogold in size of 10 nm was used to label goat anti-human IgG to obtain an immunonanogold probe for IgG [150].

3. *Use of AuNPs in electrochemical methods, associated with metal deposition for signal amplification.* A sandwich-type electrochemical immunosensor with enhanced sensitivity was designed for detection of alpha-fetoprotein (marker of hepatocarcinoma) in biological fluids by using nanogold-enclosed titania nanoparticle-labeled secondary antibody on a gold-silver-graphene (AuAgGP) hybrid nanosheet-functionalized glassy carbon electrode [145]. The presence of the AuAgGP nanosheets enhanced the immobilized amount of biomolecules and improved the electrochemical properties of the immunosensor.

AuNPs are also used in **pharmacotherapy of diseases**. Photothermal therapy – is a method of treatment, grounded on a phenomenon of surface plasmon resonance. AuNPs absorb near-infrared light and convert its energy into local heat. This process is accompanied by destruction and bubbles formation [121]. AuNPs linked to antibodies can selectively destroy the target-cells under influence of Ti:Sapphire laser. Gold nanoparticles conjugated to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies specifically and homogeneously bind to the surface of cancer cells with 600 % greater affinity than to noncancerous cells [78]. Intravenous administration of AuNPs enhanced radiation therapy when treating the radiation resistant and highly aggressive mouse head and neck squamous cell carcinoma model [66]. AuNPs thus offer a novel class of selective photothermal agents using mostly for treatment of superficial tumors (e. g. squamous-cell carcinoma) [50, 71]. Another important area of photothermal therapy application – is treatment of infections caused by multiresistant strains of microorganisms. For example, gold nanorods that have been covalently linked to primary antibodies destroyed the pathogenic Gram-negative bacterium, *Pseudomonas aeruginosa* [121].

Nanogold is used in **drugs detection** in biological objects. E. E. Ferapontova et al. [52] designed a biosensor for detection of the bronchodilator theophylline in serum. The 5'-disulfide-functionalized end of the RNA aptamer sequence was immobilized on a gold electrode, and the 3'-amino-functionalized end was conjugated with a ferrocene redox probe. Upon binding of theophylline the aptamer switches conformation from an open unfolded state to a closed hairpin-type, resulting in the increased electron-transfer efficiency. Theophylline is detected with high selectivity in the presence of caffeine and theobromine. S. Y. Hou et al. [68] developed a dot-blot gold nanoparticle immunoassay to detect target molecules, such as dioxin, digoxin and mercury salts.

Gold nanoparticles are used in **cytological and cytogenetic studies** to get clear images of cell structures and investigate their functions. In research of K. Oyelere et

al. [123] gold nanorods covalently conjugated with a nuclear localization signal peptide were incubated with an immortalized benign epithelial cell line and an oral cancer cell line. Dark field light surface plasmon resonance scattering images demonstrated that nanorods are located in both the cytoplasm and nucleus of both cell lines. The Raman spectra reveals the difference between benign and cancer cell lines. The work represents an important step toward both imaging and Raman-based intracellular biosensing.

G. Guigas et al. [62] have used uorescence correlation spectroscopy to determine the anomalous diffusion properties of uorescently tagged gold beads in the cytoplasm and the nucleus of living cells in normal and osmotic stress conditions. Another important research [91] was devoted to the imaging of pH in live cells by mobile and biocompatible nanosensors using surface-enhanced Raman scattering of 4-mercapto-benzoic acid on gold nanoaggregates. Designed sensor enables measurements over a wide pH range without the use of multiple probes. I. U. Vakarelski et al. [155] have fabricated robust nanosurgical needles suitable for single cell operations by modifying multiwalled carbon nanotube-terminated atomic force microscopy tips with an outer shell of gold. The terminal diameters of the final fabricated tips were approximately 30–40 nm, such tips can easily penetrate the plasma membrane of living cells at the smallest indentation depths (100–200 nm) and lowest penetration forces (100–200 pN) currently reported for these procedures. An outer layer of gold enhanced their versatility and ease of conjugation with a variety of chemicals, nanoparticles, drugs and biological molecules.

A new method of optical microscopy – antenna-based near-field optical microscopy – was developed by C. Hoppener et al. [67]. An optical antenna in the form of a single gold nanoparticle to localize incident laser radiation to 50 nm (significantly smaller than the diffraction limit of light) was used. This approach enables researchers to optically resolve individual plasma-membrane-bound Ca^{2+} pumps immersed in aqueous environments and to determine the distribution of interprotein distances. Antenna-based near-field optical microscopy will make it possible to resolve, identify, and probe single membrane proteins in live cells with true protein resolution of 5–10 nm. Molecular study of Ca^{2+} pumps is important for treatment of such diseases as arterial hypertension, heart disorders, diabetes, Alzheimer's disease, sickle cell anemia, muscular dystrophy, cystic fibrosis, chronic kidney diseases.

M. Hu et al. [70] developed a labeling method to prepare protein 2D arrays using AuNPs interconnecting genetic tag sites on proteins. As an example, mycobacterium tuberculosis 20S proteasomes tagged with 6x-histidine were assembled into 2D arrays using 3,9 nm AuNPs functionalized with nickel-nitrilotriacetic acid.

AuNPs are used in drug and gene delivery. Lamin A/C, an important nuclear envelope protein, was effectively silenced by lamin A/C-siRNA delivered by charge-reversal functional gold nanoparticles, whose knockdown efficiency was better than that of commercial Lipofectamine 2000 [63]. Liposomes labeled with nanogold were used to target atheromas in a Watanabe heritable hyperlipidemic (WHHL) rabbit model. Liposomes were concentrated in areas of lipoprotein-associated phospholipase A_2 expression. Modified liposomes can be delivered to the shoulder regions of advanced atheromas in WHHL rabbits and may be useful therapeutically for targeting metabolically active plaque [156].

Although gold compounds have been used as a potential drug for the treatment of rheumatoid arthritis, some adverse effects, such as skin irritation, dermatitis, stomatitis, contact allergy, and hypersensitivity reactions were associated with over exposure to gold compounds [127]. According to Y. Pan et al. [125] the cytotoxicity of AuNPs was checked by including them with various incubating cell lines; for example, cervix carcinoma epithelial cells (HeLa), SK-Mel-28 melanoma cells (SK-Mel-28), L929 mouse fibroblasts (L929) and mouse monocytic/macrophage cells. There are two types of cell death in the cell lines: a rapid cell necrosis (caused by membrane damage; the products released by this necrotic process are also highly inflammatory) and apoptosis (doesn't involve membrane damage and inflammation). W. S. Cho et al. [33] studied the *in vivo* toxic effects of 13 nm size polyethylenglycol- (PEG) coated AuNPs

on mice. The nanoparticles were seen to induce acute inflammation and apoptosis in the liver. They accumulated in the liver and spleen for up to 7 days after injection and had prolonged blood circulation times. Because PEG-coated AuNPs are widely used in biomedical applications these effects have obvious clinical implications.

However with the increasing interest in studying gold nanoparticles, one should pay attention to their biosafety and peculiarities of interaction with living cells. Z. R. Ulberg group [1–5, 41–44, 85, 153, 154] have shown mechanisms of some bacteria cells interaction with spherical gold nanoparticles of average size 20 nm. The cells used in the experiments were representative heterotrophic bacteria, such as *Bacillus cereus*, *Bacillus fascidiosus*, *Bacillus subtilis*, and *Pseudomonas iodinum*, and microalgae such as *Chlorella vulgaris*. Intriguingly, the interaction occurred in two stages: the nanoparticles were initially bound to the cell very weakly and reversibly but in the second stage, the reversible aggregation gradually became irreversible over 1h. The first stage, reversible aggregation, was the most peculiar. It was very sensitive to specific metabolism inhibitors and, consequently, was under the control of the cell's energetic metabolism. Fig. 1 demonstrates results with pentachlorophenol.

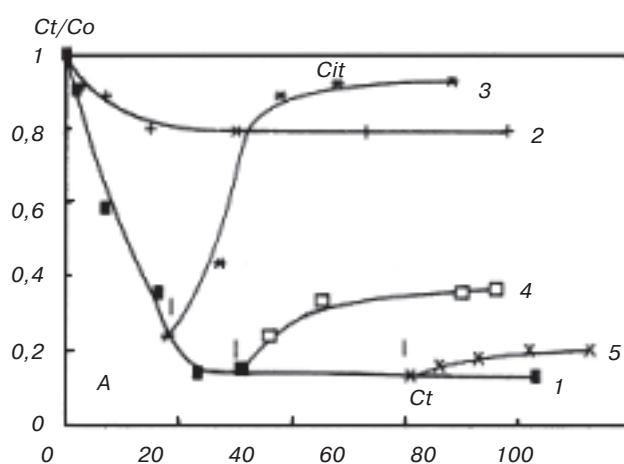


Fig. 1. Kinetic curves of the gold nanoparticles adsorption by bacteria *Bacillus cereus* B-4368, where C_t is a relative concentration of gold nanoparticles in the solution. Curve 1 is uninterrupted adsorption. Curve 2 is adsorption when pentachlorophenol is initially added to the solution. Curves 3, 4 and 5 represent the kinetics after injection of pentachlorophenol at different time points [44]

Injection of pentachlorophenol released gold nanoparticles back into the solution. The amount of released particles decreased with increasing incubation time of the nanoparticles with the cells, suggesting that the aggregation went from reversible to irreversible. Several other inhibitors were used that shared a common feature – they dissipate the proton-motive force or disturb the work of ion pumps that generate this force. The inhibitors were sodium azide and rotenone for blocking the respiratory chain, dicyclohexylcarbodiimide (DCCD) that inhibited proton ATPase, and arsenate that damaged synthesis of ATP. The reversible aggregation was specific for live cells only. Dead cells aggregating with gold nanoparticles did not exhibit this feature. Inactivation of the bacterial cells by thermal shock resulted in losing the capability to accumulate colloidal gold. Most convincing was influence of light on the interaction of algae cells with colloidal gold: cells of green microalgae, *Chlorella vulgaris*, sufficiently decreased the amount of accumulated gold after putting the cell suspension in a dark box [44, 85, 152]. These data shows that interaction of live cells with AuNPs depended on the membrane-energy transformation processes.

During this experimental work the peculiarities of size-dependent interaction of synthesized spherical gold nanoparticles (average sizes 10, 20, 30 and 45 nm) with bacteria (probiotic strains) and eukaryotic (CHO-K1 and U937 cell lines) cells have

been determined [73, 132]. Confocal-microscopic images of *E. coli* bacteria cells and U937 eukaryotic cell with accumulated gold nanoparticles are presented on fig. 2.

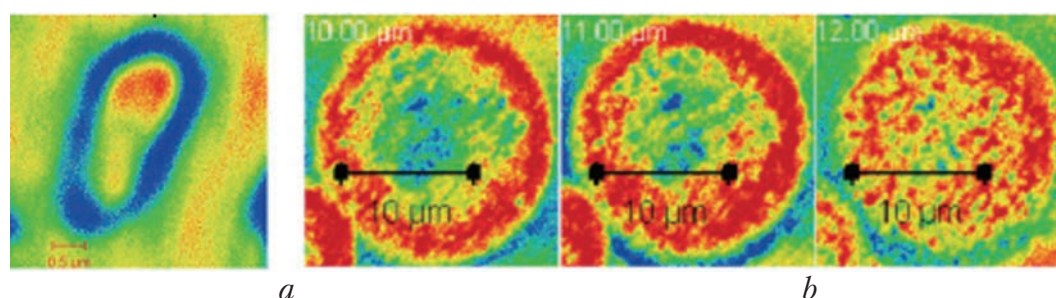


Fig. 2. Confocal-microscopic image of *E. coli* bacteria cells (a) and U937 eukaryotic cell (b) with accumulated gold nanoparticles

Stimulation on 20–40 % the H^+ -ATP-ase activity of bacteria cells' membrane fraction, on 30–50 % – β -lactamase activity of *E. coli* bacteria and stabilization in concentration 1,1 mcg/ml by metal of the gramnegative (*E. coli*) as well as grampositive (*Ent. faecalis*) bacteria cell walls by gold nanoparticles with average size 30 nm has been established [7, 132, 133].

The concentration optimum (0,1–1 ng metal per cell) and fast kinetics (3–5 min) of the process of AuNPs contact interaction with eukaryotic tumor U937 cells have been determined in the *in vitro* experiments. AuNPs size-dependent influence on Na^+, K^+ -ATP-ase and lactate dehydrogenase activities of U937 tumor cells have been shown [133, 134].

In works [43, 44] with using of genotoxicity as biomarker of nanomaterials' risk assessment the 30 and 45 nm AuNPs biosafety under the conditions of interaction with CHO-K1 as well as U937 cells has been established. In contrast, the 10 and 20 nm AuNPs possess genotoxic influence for both types of the cells.

Thus, AuNPs are used in molecular diagnostics, therapy, drugs detection, cytologic studies. It should be specially noted that AuNPs offer new possibilities in the therapy of cancer and infectious diseases. However, there are certain difficulties in implementing them in practical activities related to the problem of reproducibility, biological and toxicological aspects [15, 151]. Nevertheless, in future it is hoped that these issues will be resolved, because AuNPs have opened new possibilities in medicine, unattainable by traditional methods.

Nanosilver. Silver has been known for its antimicrobial properties since ancient times [4]. However, the first medical preparations with this metal were made only in the XIX-th century. Silver nitrate was quite effective agent against different microorganisms but in the 40s of the XX-th century interest to silver preparations had decreased greatly, when antibiotics were discovered [45]. Later, with the rise of nanotechnology this interest increased again, when it became possible to manufacture different materials with defined shape and size at the nanoscale level. Nowadays nanostructured silver is studied very extensively especially for medical purposes.

Pharmacological properties of nanosilver In contrary to conventional silver preparations, nanostructured ones have improved pharmacokinetics [20, 45]. Nanosilver has significant anti-inflammatory effect that was shown by K. C. Bhol et al. [21] and J. Jain et al. [76], immunomodulative [21] and antiviral [17, 48, 97, 98, 108, 143] effects. But the most prominent and well-studied is antimicrobial effect of nanosilver. It is known that silver nanoparticles and nano-coatings could be an effective agent against not only gram-negative and positive bacteria but also fungi in concentration of about tens milligrams per liter [92, 137]. Furthermore, some researchers report about synergistic effect of silver nanoparticles and antibiotics [51, 76]. Nevertheless the mechanism of antimicrobial effect has not been completely clarified yet. The possible mechanism of silver nanoparticles action on the

microbial cell was described in works of Q. Li et al. [103] and D. M. Aruguete et al. [11]. Nanoparticles accumulate at the surface of the cell wall, degrade lipopolysaccharides and form “pits” of high permeability. Then nanoparticles penetrate cell wall through this pits, release silver cations in cytoplasm, cause the forming of reactive oxygen species, and bind to cytochromes thus blocking respiratory chain. Some authors allow that silver ions can interact with DNA and block its replication [45]. It is suggested that antimicrobial properties of silver nanoparticles are dependent on their geometrical parameters. Thus O. Choi et al. [35] showed that inhibition of nitrifying bacteria is correlated with fraction of 5 nm-sized silver nanoparticles. S. Pal et al. [124] performed a study which elucidates dependence of antimicrobial activity of silver nanoparticles from their geometry. They determined that triangle-shaped nanoparticles are more effective than spherical and rod-shaped types against *E. coli*. Despite the fact that silver has broad spectrum of antimicrobial activity and resistance to this metal is formed very rarely, there are already mentioned some mechanisms of resistance formation in *Salmonella typhimurium*, *E. coli* strains [36] and *Bacillus cereus* [102]. Researchers also note that resistance may be as a result of using nanosilver in concentrations below minimal inhibition concentration (MIC) [42]. Another effects of nanosilver are anti-inflammatory and immunomodulative which are associated with suppression of cytokines synthesis, and inhibition of matrix metalloproteinases [21, 45].

Nanosilver as a potential treatment agent

With increasing interest to nanostructured silver a number of medical preparations and products were made with adding of this metal. These are predominantly topical medicines such as crèmes [21], gels [76] and dressings [20, 45]. Some of them passed clinical trials and available for patients' treatment [45]. Preparations with nanosilver are effective in treatment of wounds and burns, allergic contact dermatitis and skin microbial infections. Silver nanoparticles could be combined with natural or synthetic polymers to improve their efficiency and obtain new effects. For example, chitosan-silver composites have not only antibacterial activity but also decrease blood clotting time [111]. Another study has been dedicated to the so-called polyrhodamine-silver nanofibers, which have significant antimicrobial effect which was greater than conventional silver-sulfadiazine preparation [92].

Other medical applications of nanosilver

Silver nano-coatings could be effective in preventing hospital infections when deposited on intravenous catheters [144]. The ability of silver nanoparticles to increase greatly fluorescence emission formed the basis of so-called “silver enhancement” technique which is useful for diagnostic purposes [29]. Silver nanoparticles as well as gold own specific optical properties, and can be useful in surface enhanced Raman spectroscopy [83], sensing and imaging [101].

Toxicological aspects of using silver nanoparticles

Despite nanostructured silver being one of the most extensively studied nanomaterials, the toxicological aspects of its use still remain a question. It is necessary to provide *in vitro* studies of cytotoxicity, genotoxicity, and mutagenic action of nanoparticles, and *in vivo* studies, as well due to a lack of data about acute and chronic toxicity of nanosilver. It is known that silver nanoparticles may be cytotoxic to both differentiated and non-differentiated cell lines [10, 115, 138]. Genotoxic action on cells is important point in assessing of nanomaterials safety. Nowadays it is determined that silver nanoparticles with different shape, size and stabilizers could be genotoxic to prokaryotic [59] and eukaryotic cells [6, 39, 95, 119, 126, 160], including human cell lines [12, 54]. However, the cytotoxic concentrations were higher than therapeutic. Most researchers associate cytotoxic and genotoxic effects with formation of reactive oxygen species (ROS) under the influence of Ag⁺-ions, promoting of DNA-damage and generation of oxidative stress [89]. Studies provided on different aquatic invertebrates and pisces also show that silver can be toxic to this organisms and impair their reproductive system [23, 61, 96, 160, 165].

The acute toxicity data concerning silver nanoparticles is poor and quite contradictory. The LD₅₀ of nanocrystalline silver (spherical nanoparticles 7–20 nm in diam-

eter) in form of gel for topical use was assessed about more than 2000 mg/kg for Sprague-Dawley rats (skin application), and researchers made a conclusion that this nanomaterial could be considered as safe for topical use [76]. In the study of G. Ordzhonikidze et al. [122] the LD₅₀ for intraperitoneal injection of stabilized silver nanoparticles (size 9nm ± 6 nm) for BALB/c mice was $1,9 \cdot 10^{-6}$ mg/gm of animal weight. The changes in organs and systems function after repeated administration of silver nanoparticles (sub-chronic and chronic toxicity) are also unclear. In the studies of J. H. Ji et al. [79, 90, 147] 28-day experiments were established with two routes of administration (inhalation and oral) on Sprague-Dawley rats. They determined in what organs nanoparticles could accumulate and how did biochemical parameters changed during experiment. Researchers also marked that accumulation of silver nanoparticles in rat female kidneys is more than two-fold higher than in male ones.

According to mentioned above we can make a conclusion that nanomaterials made of silver or with adding this metal are very prospective in context of their medical applications. Their potential use includes:

- development of new medical preparations and improvement of conventional ones;
- imaging and nanodiagnostics;
- prophylaxis of hospital infections.

Due to pharmacological properties of silver nanoparticles (antimicrobial, anti-inflammatory, immunomodulative) there is a necessity in further research concerned with toxicological aspects and safety for human use and environment.

Iron-based nanomaterials. The more bulk iron is dispersed, the more evident become its physical and chemical properties. As a result one can observe enhancement of chemical reactivity and magnetic features of micro-sized iron particles that made them useful in chemical industry as catalysts, in electronics as magnetic data carriers. Further miniaturization in the nanoscale direction that has taken place during the last two decades has led to thorough studying of nanoiron. Term “nanoiron” has an integrative meaning and involves nanosize iron-based materials such as zero-valent iron (ZVI) nanoparticles, iron oxide nanoparticles also known as superparamagnetic iron-oxide nanoparticles (SPIONs), and iron-based nanocomposites. The main advantages of nanoiron among other nanomaterials are relatively low toxicity and biodegradation. In addition, iron is relatively cheap and widespread material [74].

Zero-valent iron nanoparticles

Iron typically exists in the environment in an oxidized state, and as such, ZVI is a manufactured material. The use of ZVI as a remediation agent in groundwater and soil treatment started in 1990s when granular ZVI was first employed in permeable reactive barrier systems. Recent research in the utilization of ZVI nanoparticles for treatment of contaminated soils and groundwater can be regarded as an extension of the ZVI technology [106].

ZVI nanoparticles typically exhibit core-shell morphology. Due to oxidation of surface atoms metallic core is coated with iron oxide (maghemite and magnetite) or hydroxide shell. While ZVI acts as electron donor during chemical reactions, oxide/hydroxide shell is involved in chemical complexes formation (chemisorption) [114]. In addition, corrosion of iron in the presence of oxygen leads to formation of hydroxyl radicals and other oxidants [80]. According to these processes ZVI nanoparticles cause degradation of various organic contaminants, such as chlorinated organic solvents, organochloride pesticides (lindane, DDT), polychlorinated biphenyls, organic dyes. ZVI nanoparticles can rapidly remove and/or reduce inorganic ions, such as metal ions Cd, Ni, Zn, As, Cr, Ag, Hg, U, and Pb, as well as notorious inorganic anions like perchlorate and nitrate, and also have relatively higher capacity than conventional sorptive media and granular iron particles [32, 49, 105, 162].

Several groups revealed that ZVI nanoparticles exhibit antimicrobial properties against Gram-negative *E. coli*, *Pseudomonas fluorescens* and Gram-positive *Bacillus subtilis var. niger* microorganisms [40, 88, 100]. C. Lee et al. [100] reported that inactivation of *E. coli* by ZVI nanoparticles could be because of the penetration of the small

particles (size ranging from 10–80 nm) into *E. coli* membranes. ZVI nanoparticles could then react with intracellular oxygen, leading to oxidative stress and causing disruption of the cell membrane. In addition, iron oxide nanoparticles also possess antimicrobial properties. N. Tran et al. [152] showed that at the highest tested dose of polyvinylalcohol- (PVA) coated iron oxide nanoparticles (3 mg/mL), the growth of Gram-positive *Staphylococcus aureus* was inhibited significantly compared with the control samples.

**Superparamagnetic
iron oxide nanoparticles
(SPIONs)**

In great number of biomedical applications nanoparticles of iron oxide are widely exploited due to their chemical stability and low toxicity. SPIONs with appropriate surface chemistry can be used for numerous *in vivo* applications, such as MRI contrast enhancement, hyperthermia, drug delivery, tissue repair, immunoassay, detoxification of biological fluids, and cell separation. In addition SPIONs are used for treatment of iron deficiency anaemia (IDA). The term superparamagnetic refers to the characteristic strong paramagnetic nature of the particles at nano-scale. SPIONs have much larger magnetic susceptibilities (compared with strictly paramagnetic materials) as the entire crystal aligns with the applied field due to its single crystal nature. Hence SPIONs are useful as contrast agents or for hyperthermic treatment of malignant tumours [81].

SPIONs typically consist of two components, an iron oxide core of one or more magnetic crystallites embedded in a coating. The SPIONs' core can be composed of magnetite (Fe_3O_4) and/or maghemite ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$). Maghemite is the ferrimagnetic cubic form of iron (III) oxide and it differs from the inverse spinel structure of magnetite through vacancies on the cation sublattice [37, 159].

Pharmacological properties of SPIONs are strongly dictated by their physico-chemical properties, such as size, charge, hydrophilicity/hydrophobicity, and surface chemistry. Different monomeric (carboxylates, phosphates), inorganic (silica, gold, gadolinium), and polymeric (dextran, polyvinyl alcohol, chitosan, PEG etc.) surface coatings are used to improve nanoparticles' solubility, stability, reduce toxicity, immunogenicity and phagocytosis. The stability of a magnetic colloidal suspension results from the equilibrium between two attractive (van der Waals and magnetic dipolar) and two repulsive (electrostatic and steric) forces [99].

Size of SPIONs makes important contribution to their fate in organism. Categories of SPIONs, based on their overall diameter (including iron oxide core and hydrated coating), are noted in the literature as oral or micron-sized SPIONs between 300 nm and 3,5 μm ; standard or small SPIONs (SSPIONs) at approximately 60–150 nm; ultrasmall SPIONs (USPIONs) of approximately 10–50 nm; and monocrystalline iron oxide nanoparticles (MION – a subset of USPIONs) of approximately 10–30 nm. MION are so named to underline the single crystal nature of their core. This is in contrast to SPIONs greater than 50 nm that are comprised of multiple iron oxide crystals [117].

Oral SPIONs, such as ferumoxsil (GastroMARK[®], AMAG Pharmaceuticals) or ferristene (Abdoscan[®], GE Healthcare), are used for contrast enhancement of gastrointestinal tract on MRI [65]. A sufficiently long blood half-time of USPIONs, such as ferumoxtran-10 (Combidex[®], AMAG Pharmaceuticals), is in most cases favorable for delivering the magnetic nanoparticles in deep territories and then actively targeting the pathological tissues. These nanoparticles may improve visualization of metastatic lesions in reticuloendothelial system (RES) or be useful during MR-angiography [104].

SPIONs may be administered orally or intravenously. Iron from orally administered SPIONs may replenish iron pool in organism. The clearance of iron oxide nanoparticles intravenously injected is strongly related to the opsonization process, i.e. adsorption of opsonins, such as circulating plasma proteins including complement proteins, fibronectin, immunoglobulins, on the surface of nanoparticles. Opsonins are capable of interacting with specialized plasma membrane receptors on macrophages, and promoting the particle recognition by these cells. As a result, spleen, liver, and bone marrow become the most accessible tissues as they are rich in macrophages [75, 116]. Moreover,

SPIONs may accumulate in a focus of inflammation or degeneration associated with high phagocytic activity, such as atherosclerotic plaque, ischemic stroke etc [93, 136]. Nanoparticles larger than 200 nm are sequestered by the spleen via mechanical filtration and then are taken up by the RES [116]. Particles down to 100 nm or below, are poorly recognized by Kupffer cells. H. S. Choi et al. [34] recently demonstrated that particles with hydrodynamic size smaller than 5,5 nm are rapidly removed through renal clearance. Larger particles undergo biodegradation in RES and the metabolized iron is incorporated into hemoglobin [28, 158].

Taking into account the pharmacokinetics of nanoparticles it is possible to create nanoiron-based antianemic drugs. Ferumoxytol (Feraheme™, AMAG Pharmaceuticals) is an intravenous iron preparation for treatment of the anemia of chronic kidney disease. It is a carbohydrate-coated USPIO that is undergoing clinical trials [139].

Composite inorganic iron-based nanomaterials Attempts to create multifunctional nanomaterials or nanomaterials with improved magnetic properties than that of SPIONs led to the synthesis of composite inorganic iron-based nanomaterials. A. Figuerola et al. [53] categorized all these nanostructures based on their levels of compositional and/or structural complexity: 1) nanostructures made of an iron-based magnetic material different from iron oxide; 2) nanostructures whose morphology is not a sphere (e. g. hollow structure); 3) multi-material nanostructures, i. e. each of them is made of two or more domains of different inorganic materials joined together.

These approaches can be illustrated by the results of several recent researches. $MnFe_2O_4$ nanoparticles have surpassed SPIONs as contrast agents for MRI *in vivo*. The enhanced sensitivity of $MnFe_2O_4$ nanoparticles was proved *in vivo*, as the $MnFe_2O_4$ nanoparticle enabled detection of a tumor mass as small as 50 mg [9]. Terbium-doped Fe_3O_4 nanoparticles exhibiting at the same time magnetism and fluorescence, and the nanoparticles were non-toxic in the cytological studies [164]. S. T. Selvan et al. [140] reported a synthesis of Fe_2O_3 -CdSe dumbbells by direct growth of a fluorescent CdSe domain on the surface of a preformed γ - Fe_2O_3 nanocrystal, after which the dumbbell was encapsulated in a silica shell. The final nanostructure was strongly fluorescent and magnetically active.

In addition to diagnostic applications, composite iron-based nanocrystals can be used for treatment of malignant tumours. Thus, FePt nanoparticles functionalized with luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) peptide have enhanced cytotoxicity against ovarian cancer cells that express LHRH-receptors. In the acidic environment of lysosomes, these nanoparticles release toxic iron species, which catalyze the formation of reactive oxygen. The latter is toxic for cells as it can damage lipid membranes, DNAs, and proteins [161]. Nanoshells $CoS_2@FePt$ also possess better antitumor activity than that of cisplatin [58]. MR-visualisation of a tumour with its destruction prompted scientists to develop nanoshells $Fe_3O_4@FePt$ [56].

Nanoiron-cells interaction strongly depends on physicochemical properties of the nanoparticles. T. Phenrat et al. [128] revealed on rodent brain cells that fresh ZVI nanoparticles was more toxic relative to its "aged" (partially oxidized during 11 months), oxidized (such as magnetite), and surface-modified counterparts. Partial or complete oxidation of ZVI nanoparticles reduce its "redox" activity and cytotoxicity. Surface coating also reduces toxicity of nanoparticles by limiting particles exposure to the cells. Comprehensive study of SPIONs (Ferumoxtran-10) and macrophages interaction *in vitro* showed, nanoparticles was not toxic to cells, did not activate them to produce pro-inflammatory cytokines (interleukin-12, interleukin-6, tumor necrosis factor- α or interleukin-1 β) or superoxide anions, was not chemotactic and did not interfere with Fc-receptor-mediated phagocytosis [118]. In another study phagocytic function of macrophages decreased after labelling with only 10 μ g Fe/mL SPIONs (ferucarbotran) [69].

Iron-based nanomaterials are thoroughly investigated according to their relatively low toxicity integrated with unique properties in order to exploit them in such biomedical applications as remediation of environment, development of a novel diagnostic tools and methods for individualized treatment.

Nanocopper. Among nanometals, copper (Cu) is the promising candidate for a development of new generation preparations. It's interesting that copper is a trace element and a toxic heavy metal to many living cells simultaneously. On the one hand, copper participates in many major metabolic processes [94]. On the other hand, it shows significant bacteriostatic and bactericidal activity, due to cell membrane, nucleic acid and protein damage [24, 55].

The mechanism of the antibacterial action of copper is predominantly based on DNA structure damage. Copper selectively binds to guanine residues in molecule and activates the oxidative stress that results in a break of one or both DNA strands and a base modification with formation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine and other products [25, 86, 120].

Nowadays it is known that copper shows biocidal activity not only against bacteria, among which are methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* strains [55, 109, 157], but also against bacteriophages [24] and viruses, such as herpes simplex virus, human immunodeficiency virus [26], bronchitis and influenza viruses [27, 60].

Actually, nanomaterials generally readily participate in chemical reactions than larger objects of similar chemical nature. Therefore, nanomaterials show greater biological activity. This fact set scientists thinking about the possibility of copper nanoparticles' use as the antibacterial and biocidal agents.

Development and improvement of synthesis methods is a very important part in creation of nanometals and study of their properties. Among most frequently used, nanocopper synthesis techniques to date are reverse micelles, the reduction of a copper (II) acetate in water and 2-ethoxyethanol using hydrazine, the reduction of a copper chloride using NaBH_4 in the nonionic water-in-oil (w/o) microemulsion, the sonochemical synthesis, the radiolysis method, the use of carbon nanotubes as a template, the photochemical synthesis and the laser ablation [64, 84].

The sonoelectrochemical synthesis method, initially proposed by J. Reisse et al. [130] and improved for nanotechnology purposes by A. Haas et al. [64], utilizes current and sonic pulses for nanoparticles generation.

S. Sahoo et al. [135] proposed the new Cu_2O nanostructures synthesis technique at the room temperature without utilization of any templates or additional reagents – the copper nanocrystals electric field self-assembly. Nanostructures are formed by the anodic oxidation of copper in deionized water.

The promising area of a nanocopper employment is the copper/low-density polyethylene nanocomposites (nano-Cu/LDPE) creation for copper-containing intrauterine devices (Cu-IUD) – one of the most effective contraceptive methods nowadays. Within the first few months of Cu-IUD application the typical side effects such as a uterine bleeding and a pain syndrome occur. That's the reason of the contraception method discontinuation [110]. Nano-Cu/LDPE were developed with the aim to eliminate this shortcoming of Cu-IUD. Devices with nanocomposites impede the burst release behavior of copper ions in the first few months of use. Therefore the side effects are minimized while high antifertility effectiveness is preserved [107].

Methods of synthesis of copper nanotubes, nanospheres, nanorods and nanorings are swiftly developing nowadays. These nanoscaled structures find their fields of application in the medicine. In 2003 I. A. Banerjee et al. [14] synthesized copper nanotubes with the biomineralization method using histidine-rich peptide nanotubes as a template. Copper nanotubes are utilized as the part of biosensors that combine properties of a nanoelectric component (electric properties of nanocopper change with a crystal size alteration) and a biochemical sensor (peptide templates conformation vary under the influence of biochemical factors).

Y. Chang et al. [30] synthesized hollow Cu_2O nanospheres that, due to the great free surface area and the ability to insert ligands into the structure of the cavity, can find an application as transport structures for drug-delivery [146].

Recently developed copper nanorings [19] and nanorods [163] have a potential application in the surface enhanced Raman spectroscopy (SERS), that's an effective method of chemical analysis, the aim of which is to determine a composition and a

molecular structure of observable objects. Metal nanorings and nanorods are promising nanostructures that can be used in SERS for the purpose of disease and pathological state diagnostics [13, 87].

The growth of synthetic nanoparticles' influence on the Earth's biosphere due to their increasing global production is projected in the coming years. From the position of this prospect an attention of scientists was drawn to aspects of nanomaterials safety, their impact on the environment and human health. Carrying out of continuous studies on toxicological properties of nanomaterials and taking into account their results in order to most effectively avoid a negative impact of nanoparticles on a human organism and the biosphere are of great importance [18]. Toxicological properties of nanoparticles depend on numerous factors, such as size, shape, surface area, mass, charge, solubility, purity, pharmacokinetic parameters (routes of entering the organism, absorbability, distribution and excretion) [38, 112].

Nanoscale size may promote the toxicity of particles owing to several reasons:

- the free surface area increases and therefore the dissolution speed and reactivity grow;
- particles are able to overcome cellular and intracellular barriers;
- nanomaterials can interact with subcellular structures, particularly with microtubules and DNA;
- as a result of previous three clauses, pathological and physiological responses of the organism may occur, among which are inflammation, fibrosis, allergic reactions, genotoxicity and carcinogenicity [73].

Impact of nanocopper on a human health and the environment is partially known, despite the increase in the rate of introduction of copper nanomaterials in medicine. A research in this direction is being actively conducted today [82, 113].

Despite the broad spectrum of toxic activity of nanomaterials, including copper nanostructures, nanotechnologies keep on developing and improving. Optimization of nanocopper synthesis and stabilization technology, change of its physicochemical properties are the main objectives in reducing toxicity of promising copper nanomaterials.

We can conclude that special attention of scientists is paid to copper nanomaterials. Medications with copper nanoparticles may be considered as promising antibacterial drugs. In addition, applied in IUD, nanocopper shows contraceptive activity with low intensity of side effects. Technology of copper nanoparticle synthesis has to be further improved with the purpose of generating homogeneous monodisperse nanocopper fractions. Toxicological properties of copper nanoparticles and means of safe nanopreparations' development have to be studied more thorough too.

Conclusion. Metallic nanomaterials are widely researched at present, and gold-, silver, iron-, and copper-based are promising in medical field. Nanogold found its application mostly in immunodiagnosics and cancer treatment, nanosilver is prospective antimicrobial, anti-inflammatory and immunomodulative agent, nanoiron could be used in diagnostics and therapy of cancers and in treatment iron-deficiency states, and nanocopper may be useful in construction of biosensors, and as antimicrobial and contraceptive agent. Nevertheless, some aspects of medical usage of this nanomaterials such as problems of safety for human and environment are still need further profound research.

References

1. Духин А. С., Ульберг З. Р., Карамушка В. И., Овчаренко Ф. Д. О внешней функции трансмембранного потенциала // Биологические мембраны. – 1989 – Т. 6, № 9 – С. 987–994.
2. Карамушка В. И., Ульберг З. Р., Грузина Т. Г. Роль мембранных процессов в накоплении золота Au (III) и Au (0) бактериями // Укр. биохим. журн. – 1990. – Т. 62. – Вып. 1 – С. 76–82.
3. Карамушка В. И., Ульберг З. Р., Грузина Т. Г., Степура Л. Г. Функциональная гетерогенность клеточной поверхности как фактор гетерокоагуляции микробных клеток и минеральных частиц // Коллоид. журн. – 1998. – Т. 60, № 3 – С. 327–330.

4. Ульберг З. Р., Карамушка В. И., Грузина Т. Г. и др. Влияние протонофоров на гетерокоагуляцию бактериальных клеток и минеральных частиц // Коллоидн. журн. – 1990. – № 1 – С. 172–178.
5. Ульберг З. Р., Подольская В. И., Карамушка В. И. и др. Взаимодействие белков с частицами коллоидного золота. Флокуляция белками золей золота // Коллоид. журн. – 1986. – Т. 48, № 5. – С. 1038–1042.
6. Ahamed M., Karns M., Goodson M. et al. DNA damage response to different surface chemistry of silver nanoparticles in mammalian cells // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2008. – Vol. 233, N 3. – P. 404–410.
7. Akymenko L. I., Reznichenko L. S., Gruzina T. G. et al. Metal nanoparticles as perspective activators of probiotic preparations' biological effects", Abstracts of Ukrainian-German Symposium on Physics and Chemistry of Nanostructures and on Nanobiotechnology (Beregove, September 6–10). – The Crimea, Ukraine – 2010 – P. 239.
8. Alexander J. W. History of the medical use of silver // Surgical Infections – 2009 – Vol. 3 – P. 289–299.
9. An K., Hyeon T. Synthesis and biomedical applications of hollow nanostructures // Nano Today. – 2009. – Vol. 4, N 4. – P. 359–373.
10. Arora S., Jain J., Rajwade J. M., Paknikar K. M. Interactions of silver nanoparticles with primary mouse fibroblasts // Toxicology and Applied Pharmacology. – 2009. – Vol. 236. – P. 310–318.
11. Aruguete D. M., Hochella M. F. Bacteria–nanoparticle interactions and their environmental implications // Environmental Chemistry. – 2010. – Vol. 7, N 1. – P. 3–9.
12. Asharani P. V. Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells // ACS Nano. – 2009. – Vol. 3, N 2. – P. 279–290.
13. Banaee M. G., Crozier K. B. Gold nanorings as substrates for surface-enhanced Raman scattering // Optics Letters. – 2010. – Vol. 35, N 5. – P. 760–762.
14. Banerjee I. A., Yu L., Matsui H. Cu nanocrystal growth on peptide nanotubes by biomineralization: size control of Cu nanocrystals by tuning peptide conformation // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of Am. – 2003. – Vol. 100, N 25. – P. 14678–14682.
15. Banerji S. K., Hayes M. A. Examination of nonendocytotic bulk transport of nanoparticles across phospholipid membranes // Langmuir. – 2007. – Vol. 23, N 6. – P. 3305–3313.
16. Baptista P., Pereira E., Eaton P. et al. Gold nanoparticles for the development of clinical diagnosis methods // Analytical and Bioanalytical Chemistry. – 2008. – Vol. 391, N 3. – P. 943–950.
17. Baram-Pinto D., Shukla S., Perkas N. et al. Inhibition of herpes simplex virus type 1 infection by silver nanoparticles capped with mercaptoethane sulfonate // Bioconjugate Chemistry. – 2009. – Vol. 20, N 8. – P. 1497–1502.
18. Baun A., Hartmann N. B., Grieger K., Kusk K. O. Ecotoxicity of engineered nanoparticles to aquatic invertebrates: a brief review and recommendations for future toxicity testing // Ecotoxicology. – 2008. – Vol. 17, N 5. – P. 387–395.
19. Bayati M., Patoka P., Giersig M., Savinova E. R An approach to fabrication of metal nanoring arrays // Langmuir. – 2010. – Vol. 26, N 5. – P. 3549–3554.
20. Bhattacharaya R., Mukherjee P. Biological properties of naked" metal nanoparticles // Advanced Drug Delivery Reviews. – 2008. – Vol. 60. – P. 1289–1306.
21. Bhol K. C., Alroy J., Schechter P. J. Anti-inflammatory effect of topical nanocrystalline silver cream on allergic contact dermatitis in a guinea pig model // Clin. and Experiment. Dermatol. – 2004. – Vol. 26, N 3. – P. 282–287.
22. Bhol K. C., Shechter P. J. Effects of nanocrystalline silver (NPI 32101) in a rat model of ulcerative colitis // Digestive Diseases and Sciences. – 2007. – Vol. 52. – P. 2732–2742.
23. Bilberg K., Malte H., Wang T., Baatrup E. Silver nanoparticles and silver nitrate cause respiratory stress in Eurasian perch (*Perca fluviatilis*) // Aquatic toxicology. – 2010. – Vol. 96. – P. 159–165.
24. Borkow G., Gabbay J. Copper as a biocidal tool // Current Med. I Chemistry. – 2005. – Vol. 12, N 18. – P. 2163–2175.
25. Borkow G., Gabbay J. Copper An Ancient Remedy Returning to Fight Microbial, Fungal and Viral Infections // Current Chemical Biology. – 2009. – Vol. 3, N 3. – P. 272–278.
26. Borkow G., Lara H. H., Covington C. Y. et al. Deactivation of human immunodeficiency virus type 1 in medium by copper oxide-containing filters // Antimicrobial Agents and Chemotherapy. – 2008. – Vol. 52, N 2. – P. 518–525.
27. Borkow G., Zhou S. S., Page T., Gabbay J. A novel anti-influenza copper oxide containing respiratory face mask // PLoS One. – 2010. – Vol. 5, N 6. – P. e11295.
28. Briley-Saebo K., Bjørnerud A., Grant D. et al. Hepatic cellular distribution and degradation of iron oxide nanoparticles following single intravenous injection in rats: implications for magnetic resonance imaging // Cell and Tissue Research. – 2004. – Vol. 316, N 3. – P. 315–323.

29. Cao Y., Wu X., Wang M. Silver nanoparticles fluorescence enhancement effect for determination of nucleic acids with kaempferol-Al(III) // *Talanta*. – 2011. – Vol. 84, N 4. – P. 1188–1194.
30. Chang Y., Teo J. J., Zeng H. C. Formation of colloidal CuO nanocrystallites and their spherical aggregation and reductive transformation to hollow Cu₂O nanospheres // *Langmuir*. – 2005. – Vol. 21, N 3. – P. 1074–1079.
31. Chen J., Wiley B. J., Xia Y. One-dimensional nanostructures of metals: large-scale synthesis and some potential applications // *Langmuir*. – 2007. – Vol. 23, N 8. – P. 4120–4129.
32. Cheng R., Zhou W., Wang J. L. et al. Dechlorination of pentachlorophenol using nanoscale Fe/Ni particles: role of nano-Ni and its size effect // *J. of Hazardous Materials*. – 2010 – Vol. 180, N 1–3. – P. 79–85.
33. Cho W. S., Cho M., Jeong J. et al. Acute toxicity and pharmacokinetics of 13 nm-sized PEG-coated gold nanoparticles // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 236, N 1. – P. 16–24.
34. Choi H. S., Liu W., P. Misra et al. Renal clearance of nanoparticles // *Nature Biotechnology*. – 2007. – Vol. 25, N 10. – P. 1165–1170.
35. Choi O., Hu Z. Size dependent and reactive oxygen species related nanosilver toxicity to nitrifying bacteria // *Environmental Science & Technology*. – 2008. – Vol. 42, N 12. – P. 4583–4588.
36. Chopra I. The increasing use of silver-based products as antimicrobial agents: a useful development or a cause of concern? // *J. of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2007. – Vol. 59. – P. 587–590.
37. Chourpa I., Douziech-Eyrolles L., Ngaboni-Okassa L. et al. Molecular composition of iron oxide nanoparticles, precursors for magnetic drug targeting, as characterized by confocal Raman microspectroscopy // *Analyst*. – 2005. – Vol. 130, N 10. – P. 1395–1403.
38. Clark K. A., White R. H., Silbergeld E. K. Predictive models for nanotoxicology: Current challenges and future opportunities // *Regulatory Toxicology and Pharmacology* – 2011 – Vol. 59, N 3 – P. 361–363.
39. Demir E., Vales G., Kaya B. E. et al. Genotoxic analysis of silver nanoparticles in *Drosophila* // *Nanotoxicology*. – 2011. doi:10.3109/17435390.2010.529176.
40. Diao M., Yao M. Use of zero-valent iron nanoparticles in inactivating microbes // *Water Research*. – 2009. – Vol. 43, N 20. – P. 5243–5251.
41. Dukhin A. S. Biospecific mechanism of double layer formation and peculiarities of cell electrophoresis // *Colloids Surf A*. – 1993. – Vol. 73. – P. 29–48.
42. Dukhin A. S., Karamushka V. I. Biospecific mechanism of the living cell double layer formation”, *Abstr. of 7th Int. Conf. Surface and Colloid Science* // Compiègne, France. – 1991. – Vol. 3. – P. 357.
43. Dukhin A. S., Karamushka V. I., Ulberg Z. R., Abidor I. G. On the existence of an intramembrane field stabilization system in cells” // *Bioelectrochem Bioenerg.* – 1991. – Vol. 26, N 2. – P. 131–138.
44. Dukhin A., Ulberg Z., Karamushka V., Gruzina T. Peculiarities of live cells’ interaction with micro- and nanoparticles, *Advances in Colloid and Interface Science*. – 2010. – Vol. 159. – P. 60–71.
45. Dunn K., Edwards-Jones V. The role of Acticoat™ with nanocrystalline silver in the management of burns // *Burns*. – 2004. – Vol. 30 – P. 1–9.
46. Dybkova S., Romanko M., Gruzina T. et al. Gold nanoparticles genotoxicity” // *Ukr. Biochem. J.* – 2009. – Vol. 81, N 4 – P. 291.
47. Dybkova S. N., Rieznichenko L. S., Gruzina T. G. et al. Risk assessment of nanomaterials by systems’ biomarkers”, *Abstracts of Ukrainian-German Symposium on Physics and Chemistry of Nanostructures and on Nanobiotechnology (Beregove, September 6–10)*. – The Crimea, Ukraine, 2010. – P. 227.
48. Elechiguerra J. L., Burt J. L., Morones J. R. et al. Interaction of silver nanoparticles with HIV-1 // *J. of Nanobiotechnology*. – 2005. – Vol. 3, N 6.
49. Elliott D. W., Lien H. L., Zhang W. X. Zerovalent iron nanoparticles for treatment of ground water contaminated by hexachlorocyclohexanes // *J. of Environmental Quality*. – 2008. – Vol. 37, N 6. – P. 2192–2201.
50. El-Sayed H., Huang X., El-Sayed M. A. Selective laser photothermal therapy of epithelial carcinoma using anti-EGFR antibody conjugated gold nanoparticles // *Cancer letters*. – 2006. – Vol. 239, N 1. – P. 129–135.
51. Fayaz A. M., Balaji K., Girilal M. et al. Biogenic synthesis of silver nanoparticles and their synergistic effect with antibiotics: a study against gram-positive and gram-negative bacteria // *Nanomedicine*. – 2010. – Vol. 6, N 1. – P. 103–109.
52. Ferapontova E. E., Olsen E. M., Gothelf K. V. An RNA Aptamer-Based Electrochemical Biosensor for Detection of Theophylline in Serum // *J. of Am. Chemical Society*. – 2008. – Vol. 130, N 13. – P. 4256–4258.

53. *Figuerola A., Di Corato R., Manna L., Pellegrino T.* From iron oxide nanoparticles towards advanced iron-based inorganic materials designed for biomedical applications // *Pharmaceutical Research*. – 2010. – Vol. 62, N 2. – P. 126–143.
54. *Foldbjerg R., Dang D. A., Autrup H.* Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in the human lung cancer cell line, A549” // *Archives of toxicology* – 2010. doi: 10.1007/s00204-010-0545-5.
55. *Gant V. A., Wren M. W. D., Rollins M. S. M.* et al. Three novel highly charged copper-based biocides: safety and efficacy against healthcare-associated organisms // *J. of Antimicrobial Chemotherapy*. – 2007. – Vol. 60, N 2. – P. 294–299.
56. *Gao J., Liang G., Cheung J. S.* et al. Multifunctional yolk-shell nanoparticles: a potential MRI contrast and anticancer agent // *J. of the Am. Chemical Society*. – 2008. – Vol. 130, N 35. – P. 11828–11833.
57. *Gao J., Liang G., Zhang B.* et al. FePt@CoS(2) yolk-shell nanocrystals as a potent agent to kill HeLa cells // *J. of the Am. Chemical Society*. – 2007. – Vol. 129, N 5. – P. 1428–1433.
58. *Geraldes C. F., Laurent S.* Classification and basic properties of contrast agents for magnetic resonance imaging // *Contrast Media & Molecular Imaging*. – 2009. – Vol. 4, N 1. – P. 1–23.
59. *Gou N., Onnis-Hayden A., Gu A. Z.* Mechanistic toxicity assessment of nanomaterials by whole-cell-array stress genes expression analysis // *Environmental Science and Technology*. – 2010. – Vol. 44, N 15. – P. 5964–5970.
60. *Grass G., Rensing C., Solioz M.* Metallic copper as an antimicrobial surface // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2011. – Vol. 77, N 5. – P. 1541–1547.
61. *Griffitt R. J., Luo J., Gao J.* et al. Effects of particle composition and species on toxicity of metallic nanomaterials in aquatic organisms” // *Environmental Toxicology and Chemistry*. – 2008. – Vol. 9. – P. 1972–1978.
62. *Guigas G., Kalla C., Weiss M.* Probing the nanoscale viscoelasticity of intracellular fluids in living cells // *Biophysical J.* – 2007. – Vol. 93, N 1. – P. 316–323.
63. *Guo S., Huang Y., Jiang Q.* et al. Enhanced gene delivery and siRNA silencing by gold nanoparticles coated with charge-reversal polyelectrolyte // *ACS Nano*. – 2010. – Vol. 4, N 9. – P. 5505–5511.
64. *Haas I., Shanmugam S., Gedanken A.* Pulsed sonoelectrochemical synthesis of size-controlled copper nanoparticles stabilized by poly(N-vinylpyrrolidone) // *The J. of Physical Chemistry B*. – 2006. – Vol. 110, N 34. – P. 16947–16952.
65. *Hahn P. F., Stark D. D., Lewis J. M.* et al. First clinical trial of a new superparamagnetic iron oxide for use as an oral gastrointestinal contrast agent in MR imaging // *Radiology*. – 1990. – Vol. 175, N 3. – P. 695–700.
66. *Hainfeld J. F., Dilmanian F. A., Zhong Z.* et al. Gold nanoparticles enhance the radiation therapy of a murine squamous cell carcinoma // *Physics in Med. and Biology*. – 2010. – Vol. 55, N 11. – P. 3045–3059.
67. *Hoppener C., Novotny L.* Antenna-based optical imaging of single Ca²⁺ transmembrane proteins in liquids // *Nano Letters*. – 2008. – Vol. 8, N 2. – P. 642–646.
68. *Hou S. Y., Chen H. K., Cheng H. C., Huang C. Y.* Development of zeptomole and attomolar detection sensitivity of biotin-peptide using a dot-blot gold nanoparticle immunoassay // *Analytical Chemistry*. – 2007. – Vol. 79, N 3. – P. 980–985.
69. *Hsiao J. K., Chu H. H., Wang Y. H.* et al. Macrophage physiological function after superparamagnetic iron oxide labeling // *NMR Biomed.* – 2008. – Vol. 21, N 8. – P. 820–829 [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887233311000658>]
70. *Hu M., Qian L., Briñas R. P.* et al. Gold nanoparticle-protein arrays improve resolution for cryo-electron microscopy // *J. of Structural Biology*. – 2008. – Vol. 161, N 1. – P. 83–91.
71. *Huang X., El-Sayed I. H., Qian W., El-Sayed M. A.* Cancer cell imaging and photothermal therapy in the near-infrared region by using gold nanorods // *J. of Am. Chemical Society*. – 2006. – Vol. 128, N 6. – P. 2115–2120.
72. *Huang X., Jain P. K., El-Sayed I. H., El-Sayed M. A.* Plasmonic photothermal therapy (PPTT) using gold nanoparticles // *Lasers in Medical Science*. – 2008. – Vol. 23, N 3 – P. 217–228.
73. *Hubbs A. F., Mercer R. R., Benkovic S. A.* et al. Nanotoxicology – A Pathologist’s Perspective // *Toxicologic Pathology*. – 2011. – Vol. 39, N 2. – P. 301–324.
74. *Huber D. L., Schwarz J. A., Contescu C. I., Putyera K.* Iron nanoparticles in: *Dekker encyclopedia of nanoscience and nanotechnology*. – 2008. – Vol. 3. – P. 1681–1687, CRC Press, Taylor and Francis Group, Boca Raton, FL.
75. *Hume D. A., Ross I. L., Himes S. R.* et al. The mononuclear phagocyte system revisited // *J. of Leukocyte Biology*. – 2002. – Vol. 72, N 4. – P. 621–627.
76. *Jain J., Arora S., Rajwade J. M.* et al. Silver nanoparticles in therapeutics: development of an antimicrobial gel formulation for topical use // *Molecular Pharmaceutics*. – 2009. – Vol. 6, N 5. – P. 1388–1401.

77. Jain K. K. Nanodiagnosics: application of nanotechnology in molecular diagnostics // *Expert Review of Molecular Diagnostics*. – 2003. – Vol. 3, N 2. – P. 153–161.
78. Jain P. K., Lee K. S., El-Sayed I. H., El-Sayed M. A. Calculated absorption and scattering properties of gold nanoparticles of different size, shape, and composition: applications in biological imaging and biomedicine // *J. of Physical Chemistry*. – 2006. – Vol. 110, N 14. – P. 7238–7248.
79. Ji J. H., Jung J. H., Kim S. S. et al. Twenty-eight-day inhalation toxicity study of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats // *Inhalation Toxicology*. – 2007. – Vol. 19, N 10. – P. 857–871.
80. Joo S. H., Feitz A. J., Sedlak D. L., Waite T. D. Quantification of the oxidizing capacity of nanoparticulate zero-valent iron // *Environmental Science & Technology*. – 2005. – Vol. 39, N 5. – P. 1263–1268.
81. Jun Y. W., Seo J. W., Cheon J. Nanoscaling laws of magnetic nanoparticles and their applicabilities in biomedical sciences // *Accounts of Chemical Research*. – 2008. – Vol. 41, N 2. – P. 179–189.
82. Kahru A., Dubourguier H. C. From ecotoxicology to nanoecotoxicology // *Toxicology*. – 2010. – Vol. 269, N 2–3. – P. 105–119.
83. Kandakkathara A., Utkin I., Fedosejevs R. Surface-Enhanced Raman Scattering (SERS) Detection of Low Concentrations of Tryptophan Amino Acid in Silver Colloid // *Applied Spectroscopy*. – 2011. – Vol. 65, N 5. – P. 507–513.
84. Kapoor S., Mukherjee T. Photochemical formation of copper nanoparticles in poly(N-vinylpyrrolidone) // *Chemical Physics Letters*. – 2003. – Vol. 370, N 1–2. – P. 83–87.
85. Karamushka V. I., Ulberg Z. R., Gruzina T. G., Dukhin A. S. ATP-dependent gold accumulation by *Chlorella living cells* // *Acta Biotechnol.* – 1991. – Vol. 11, N 3. – P. 197–203.
86. Kawanishi S., Hiraku Y., Oikawa S. Mechanism of guanine-specific DNA damage by oxidative stress and its role in carcinogenesis and aging // *Mutation Research*. – 2001. – Vol. 488, N 1. – P. 65–76.
87. Khan M. A., Hogan T. P., Shanker B. Metallic nanorods synthesis and application in surface enhanced Raman spectroscopy // *J. of Nano Systems & Technology*. – 2009. – Vol. 1, N 1. – P. 1–11.
88. Kim J. Y., Park H. J., Lee C. et al. Inactivation of *Escherichia coli* by nanoparticulate zerovalent iron and ferrous ion // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2010. – Vol. 76, N 2. – P. 7668–7670.
89. Kim S., Choi J. E., Choi J. et al. Oxidative stress-dependent toxicity of silver nanoparticles in human hepatoma cells // *Toxicology In Vitro*. – 2009. – Vol. 23, N 6. – P. 1076–1084.
90. Kim Y. S., Kim J. S., Cho H. S. et al. Twenty-eight-day oral toxicity, genotoxicity, and gender-related tissue distribution of silver nanoparticles in Sprague-Dawley rats // *Inhalation Toxicology*. – 2008. – Vol. 20, N 6. – P. 575–583.
91. Kneipp J., Kneipp H., Wittig B., Kneipp K. One- and two-photon excited optical ph probing for cells using surface-enhanced raman and hyper-raman nanosensors // *Nano Letters*. – 2007. – Vol. 7, N 9. – P. 2819–2823.
92. Kong H., Jang J. Synthesis and antimicrobial properties of novel silver/polyrhodanine nanofibers // *Biomacromolecules*. – 2008. – Vol. 9. – P. 2677–2681.
93. Kooi M. E., Cappendijk V. C., Cleutjens K. B. et al. Accumulation of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in human atherosclerotic plaques can be detected by in vivo magnetic resonance imaging // *Circulation*. – 2003. – Vol. 107, N 19. – P. 2453–2458.
94. Krupanidhi S., Sreekumar A., Sanjeevi C. B. Copper & biological health // *Indian Journal of Medical Research*. – 2008. – Vol. 128, N 4. – P. 448–461.
95. Kumari M., Mukherjee A., Chandrasekaran N. Genotoxicity of silver nanoparticles in *Allium cepa* // *Science of the Total Environment*. – 2009. – Vol. 407, N 7. – P. 5243–5246.
96. Laban G., Nies L. F., Turco R. F. et al. The effects of silver nanoparticles on fathead minnow (*Pimephales promelas*) embryos // *Ecotoxicology*. – 2010. – Vol. 19. – P. 185–195.
97. Lara H. H., Ayala-Nuñez N. V., Ixtapan-Turrent L., Rodriguez-Padilla C. Mode of antiviral action of silver nanoparticles against HIV-1 // *J. Nanobiotechnology*. – 2010. – Vol. 8, N1.
98. Lara H. H., Ixtapan-Turrent L., Garza-Treviño E. N., Rodriguez-Padilla C. PVP-coated silver nanoparticles block the transmission of cell-free and cell-associated HIV-1 in human cervical culture // *J. of Nanobiotechnology*. – 2010. – Vol. 8, N 15.
99. Laurent S., Forge D., Port M. et al. Magnetic iron oxide nanoparticles: synthesis, stabilization, vectorization, physicochemical characterizations, and biological applications // *Chemical Reviews*. – 2008. – Vol. 108, N 6. – P. 2064–2110.
100. Lee C., Kim J. Y., Lee W. et al. Sedlak Bactericidal effect of zero-valent iron nanoparticles on *Escherichia coli* // *Environmental Science & Technology*. – 2008. – Vol. 42, N 13. – P. 4927–4933.

101. Lee K. S., El-Sayed M. A. Gold and silver nanoparticles in sensing and imaging: sensitivity of plasmon response to size, shape, and metal composition // *The J. of Physical Chemistry B.* – 2006. – Vol. 110, N 39. – P. 19220–19225.
102. Li L., Hu Q., Zeng J., Qi H., Zhuang G. Resistance and biosorption mechanism of silver ions by *Bacillus cereus* biomass // *J. of Environmental Sciences (China).* – 2011. – Vol. 23, N 1. – P. 108–111.
103. Li Q., Mahendra D., Lyon D., Brunet L. et al. Antimicrobial nanomaterials for water disinfection and microbial control: Potential applications and implications // *Water research.* – 2008. – Vol. 42. – P. 4591–4602.
104. Li W., Salaniti J., Tutton S., Dunkle E. E. et al. Lower extremity deep venous thrombosis: evaluation with ferumoxytol-enhanced MR imaging and dual-contrast mechanism – preliminary experience // *Radiology.* – 2007. – Vol. 242, N 3. – P. 873–881.
105. Li X. Q., Zhang W. X. Iron nanoparticles: the core-shell structure and unique properties for Ni (II) sequestration // *Langmuir.* – 2006. – Vol. 22, N 10. – P. 4638–4642.
106. Li X., Elliott D. W., Zhang W. Zero-valent iron nanoparticles for abatement of environmental pollutants: materials and engineering aspects // *Critical Reviews in Solid State and Materials Sciences.* – 2006. – Vol. 31, N 4. – P. 111–122.
107. Liu H. F., Liu Z. L., Xie C. S. et al. The antifertility effectiveness of copper/low-density polyethylene nanocomposite and its influence on the endometrial environment in rats // *Contraception.* – 2007. – Vol. 75, N 2. – P. 157–161.
108. Lu L., Sun R. W., Chen R. et al. Silver nanoparticles inhibit hepatitis B virus replication // *Antiviral Therapy.* – 2008. – Vol. 13, N 2. – P. 253–262.
109. Luna V. A., Hall T. J., King D. S., Cannons A. C. Susceptibility of 169 USA300 methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* isolates to two copper-based biocides, CuAL42 and CuWB50 // *J. of Antimicrobial Chemotherapy.* – 2010. – Vol. 65, N 5. – P. 939–941.
110. MacIsaac L., Espey E. Intrauterine contraception: the pendulum swings back // *Obstetrics and Gynecology Clin. of North Am.* – 2007. – Vol. 34, N 1. – P. 91–111.
111. Madhumanthi K., Sudsheesh Kumar P. T., Abhilash S. et al. Development of novel chitin/nano-silver composite scaffolds for wound dressing applications // *J. of Material Science. Materials in Med.* – 2010. – Vol. 21, N 2. – P. 807–813.
112. Madl A. K., Pinkerton K. E. Health effects of inhaled engineered and incidental nanoparticles // *Critical Reviews in Toxicology.* – 2009. – Vol. 39, N 8. – P. 629–658.
113. Manna P., Ghosh M., Ghosh J. et al. Contribution of nano-copper particles to in vivo liver dysfunction and cellular damage: Role of I B /NF- B, MAPKs and mitochondrial signal // *Nanotoxicology (In press.)*.
114. Martin J. E., Herzing A. A., Yan W. Determination of the oxide layer thickness in core-shell zerovalent iron nanoparticles // *Langmuir.* – 2008. – Vol. 24, N 8. – P. 4329–4334.
115. Miura N., Shinohara Y. Cytotoxic effect and apoptosis induction by silver nanoparticles in HeLa cells // *Biochemical and Biophysical Communications.* – 2009. – Vol. 309. – P. 733–737.
116. Moghimi S. M., Hunter A. C., Murray J. C. Long-circulating and target-specific nanoparticles: theory to practice // *Pharmacological Reviews.* – 2001. – Vol. 53, N 2. – P. 283–318 [<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0887233311000658>]
117. Moghimi S. M., Hunter A. C. Recognition by macrophages and liver cells of opsonized phospholipid vesicles and phospholipid headgroups // *Pharmaceutical Research.* – 2001. – Vol. 18, N 1. – P. 1–8.
118. Müller K., Skepper J. N., Posfai M. et al. Effect of ultrasmall superparamagnetic iron oxide nanoparticles (Ferumoxtran-10) on human monocyte-macrophages in vitro // *Biomaterials.* – 2007. – Vol. 28, N 9. – P. 1629–1642.
119. Nair P. M., Park S. Y., Lee S. W., Choi J. Differential expression of ribosomal protein gene, gonadotrophin releasing hormone gene and Balbiani ring protein gene in silver nanoparticles exposed *Chironomus riparius* // *Aquatic Toxicology.* – 2011. – Vol. 101, N 1. – P. 31–37.
120. Noblitt S. D., Huehls A. M., Morris D. L. The role of metal ion binding in generating 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine from the nucleoside 2'-deoxyguanosine and the nucleotide 2'-deoxyguanosine-5'-monophosphate // *J. of Inorganic Biochemistry.* – 2007. – Vol. 101, N 3. – P. 536–542.
121. Norman R. S., Stone J. W., Gole A. et al. Targeted photothermal lysis of the pathogenic bacteria, *Pseudomonas aeruginosa*, with gold nanorods // *Nano Letters.* – 2008. – Vol. 8, N 1. – P. 302–306.
122. Ordzhonikidze G., Ramaiyya L. K., Egorova E. M., Rubanovich A. V. Genotoxic effects of silver nanoparticles on mice in vivo // *Acta naturae.* – 2009. – N 3. – P. 99–101.

123. *Oyelere K., Chen P. C., Huang X. et al.* Peptide-conjugated gold nanorods for nuclear targeting // *Bioconjugate Chemistry*. – 2007. – Vol. 18, N 5. – P. 1490–1497.
124. *Pal S., Tak K. Y., J. M. Song* Does the antibacterial activity of silver nanoparticles depend on the shape of the nanoparticle? A study of the Gram-negative bacterium *Escherichia coli* // *Applied and Environmental Microbiology*. – 2007. – Vol. 73, N 6. – P. 1712–1720.
125. *Pan Y., Neuss S., Leifert M. et al.* Size-dependent cytotoxicity of GNPs // *Small*. – 2007. – Vol. 3. – P. 1941–1949.
126. *Panda K. K., Achary V. M., Krishnaveni R. et al.* In vitro biosynthesis and genotoxicity bioassay of silver nanoparticles using plants // *Toxicology In Vitro*. – 2011.
127. *Panyala N. R., Peña-Méndez E. M., Havel J.* Gold and nano-gold in medicine: overview, toxicology and perspectives // *J. Appl. Biomed.* – 2009. – Vol. 7. – P. 75–91.
128. *Phenrat T., Long T. C., Lowry G. V., Veronesi B.* Partial oxidation (aging) and surface modification decrease the toxicity of nanosized zerovalent iron // *Environmental Science & Technology*. – 2009. – Vol. 43, N 1. – P. 195–200.
129. *Pouponneau P., Leroux J. C., Soulez G. et al.* Co-encapsulation of magnetic nanoparticles and doxorubicin into biodegradable microcarriers for deep tissue targeting by vascular MRI navigation // *Biomaterials*. – 2011. – Vol. 32 N 13. – P. 3481–3486.
130. *Reisse J., Francois H., Vandercammen J. et al.* Sono-electrochemistry in aqueous electrolyte: A new type of sono-electroreactor // *Electrochimica Acta*. – 1994. – Vol. 39, N 1. – P. 37–39.
131. *Rezaei B., Majidi N., Rahmani H., Khayamian T.* Electrochemical impedimetric immunosensor for insulin like growth factor-1 using specific monoclonal antibody-nanogold modified electrode // *Biosensors & Bioelectronics*. – 2011. – Vol. 26, N 5. – P. 2130–2134.
132. *Reznichenko L., Gruzina T., Vember V., Ulberg Z.* Gold nanoparticles size-dependent interaction with prokaryotic and eukaryotic cancer cells”, Abstracts of German-Ukrainian Symposium on Nanoscience and Nanotechnology (Essen, September 22–25). – Germany, 2008 – P. 143.
133. *Rieznichenko L., Dybkova S., Gruzina T. et al.* Gold nanoparticles size- and concentration dependent influence on cancer cells”, Abstracts of E-MRS Spring meeting (Strasbourg, June 8–12). – France, Strasbourg, 2009.
134. *Rieznichenko L., Shpyleva S., Gruzina T. et al.* Biochemical mechanisms of gold nanoparticles influence: significance for biotechnology and medicine” // *Ukr. Biochem. J.* – 2009. – Vol. 81, N 4. – P. 244.
135. *Sahoo S., Husale S., Colwill B. et al.* Electric field directed self-assembly of cuprous oxide nanostructures for photon sensing // *ACS Nano*. – 2009. – Vol. 3, N 12. – P. 3935–3944.
136. *Saleh A., Schroeter M., Jonkmanns C. et al.* In vivo MRI of brain inflammation in human ischaemic stroke // *Brain*. – 2004. – Vol. 127, N 7. – P. 1670–1677.
137. *Salou C., Jamme F., Maranges C. et al.* Synchrotron FTIR microspectroscopy of the yeast *Saccharomyces cerevisiae* after exposure to plasma-deposited nanosilver-containing coating” Analytical and Bioanalytical // *Chemistry*. – 2010. – Vol. 396. – P. 1441–1450.
138. *Samberg M. E., Oldenburg S. J., Monteiro-Riviere N. A.* Evaluation of silver nanoparticle toxicity in skin in vivo and keratinocytes in vitro // *Environmental Health Perspectives*. – 2009. – Vol. 118, N 3. – P. 407–413.
139. *Schwenk M. H.* Ferumoxytol: a new intravenous iron preparation for the treatment of iron deficiency anemia in patients with chronic kidney disease // *Pharmacotherapy*. – 2010. – Vol. 30, N 1. – P. 70–79.
140. *Selvan S. T., Patra P. K., Ang C. Y., Ying J. Y.* Synthesis of silica-coated semiconductor and magnetic quantum dots and their use in the imaging of live cells // *Angewandte Chemie International Edition Engl.* – 2007 – Vol. 46, N 14. – P. 2448–2452.
141. *Service R. F.* DNA assembles materials from the ground up // *Science*. – 2008. – Vol. 319, N 5863. – P. 558–559.
142. *Son S. J., Bai X., Lee S. B.* Inorganic hollow nanoparticles and nanotubes in nanomedicine. Part 2: Imaging, diagnostic, and therapeutic applications // *Drug. Discovery Today*. – 2007. – Vol. 12, N 15–16. – P. 657–663.
143. *Speshock J. L., Murdock R. C., Braydich-Stolle L. K. et al.* Interaction of silver nanoparticles with Tacaribe virus // *J. of Nanobiotechnology*. – 2010. – Vol. 8, N 19.
144. *Stevens K. N., Croes S., Boersma R. S. et al.* Hydrophilic surface coatings with embedded biocidal silver nanoparticles and sodium heparin for central venous catheters // *Biomaterials*. – 2011. – Vol. 32, N 5. – P. 1264–1269.

145. *Su B., Tang D., Li Q.* et al. Gold-silver-graphene hybrid nanosheets-based sensors for sensitive amperometric immunoassay of alpha-fetoprotein using nanogold-enclosed titania nanoparticles as labels // *Analytica Chimica Acta*. – 2011. – Vol. 692, N 1–2. – P. 116–124.
146. *Sun X., Rossin R., Turner J. L.* et al. An assessment of the effects of shell cross-linked nanoparticle size, core composition, and surface PEGylation on in vivo biodistribution // *Biomacromolecules*. – 2005. – Vol. 6, N 5. – P. 2541–2554.
147. *Sung J. H., Ji J. H., Park J. D.* et al. Subchronic inhalation toxicity of silver nanoparticles” // *Toxicological sciences*. – 2009. – Vol. 108, N 2. – P. 452–461.
148. *Tang D., Tang J., Su B.* et al. Simultaneous determination of five-type hepatitis virus antigens in 5 min using an integrated automatic electrochemical immunosensor array // *Biosensors & Bioelectronics*. – 2010. – Vol. 25, N 7. – P. 1658–1662.
149. *Tang J., Zhou L., Gao W.* et al. Visual DNA microarrays for simultaneous detection of human immunodeficiency virus type-1 and *Treponema pallidum* coupled with multiplex asymmetric polymerase chain reaction // *Diagnostic Microbiology and Infectious. Disease*. – 2009. – Vol. 65, N 4. – P. 372–378.
150. *Tang Y., Jiang C., Liang A.* et al. A new atomic absorption spectral assay for the determination of trace IgG using immunogold // *Bioprocess Biosystems Engineering*. – 2011. – Vol. 34, N 4. – P. 471–476.
151. *Thaxton C. S., Georganopoulou D. G., Mirkin C. A.* Gold nanoparticle probes for the detection of nucleic acid targets // *Clinica Chimica Acta*. – 2006. – Vol. 363, N 1–2. – P. 120–126.
152. *Tran N., Mir A., Mallik D.* et al. Bactericidal effect of iron oxide nanoparticles on *Staphylococcus aureus* // *International J. of Nanomedicine*. – 2010. – Vol. 5 – P. 277–283.
153. *Ulberg Z. R., Karamushka V. I., Vidybida A. K.* et al. Interaction of energized bacteria cells with particles of colloidal gold: peculiarities and kinetic model of the process” // *Biochim. Biophys. Acta*. – 1992. – Vol. 1134. – P. 89–95.
154. *Ulberg Z. R., Gruzina T. G., Pertsov N. V.* Colloidal Chemical Properties of Biological Nanosystems // *Biomembranes*. – 2010. – P. 269–306 (In *Nanoscience. Colloidal and Interfacial Aspects*”/ ed. by Victor M. Starov: CRC Press Taylor & Francis Group. – Boca Raton, 1216 p.).
155. *Vakarelski I. U., Brown S. C., Higashitani K., Moudgil B. M.* Penetration of living cell membranes with fortified carbon nanotube tips // *Langmuir*. – 2007. – Vol. 23, N 22. – P. 10893–10896.
156. *Walton B. L., Leja M., Vickers K. C.* et al. Delivery of negatively charged liposomes into the atheromas of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits // *Vasc. Med*. – 2010. – Vol. 15, N 4. – P. 307–313.
157. *Weaver L., Noyce J. O., Michels H. T., Keevil C. W.* Potential action of copper surfaces on methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* // *J. of Applied Microbiology*. – 2010. – Vol. 109, N 6. – P. 2200–2205.
158. *Weissleder R., Stark D. D., Engelstad B. L.* et al. Superparamagnetic iron oxide: pharmacokinetics and toxicity // *Am. J. of Roentgenology*. – 1989. – Vol. 152, N 1. – P. 167–173.
159. *Willard M. A., Kurihara L. K., Carpenter E. E.* et al. Chemically prepared magnetic nanoparticles” in: *Encyclopedia of nanoscience and nanotechnology*, H. S. Nalwa, Ed. – 2004 – Vol. 1 – P. 815–848, Am. Scientific Publishers, Valencia, CA.
160. *Wise J.P., Goodale B. C., Wise S. S.* et al. Silver nanospheres are cytotoxic and genotoxic to fish cells // *Aquatic Toxicology*. – 2010. – Vol. 97, N 1. – P. 34–41.
161. *Xu C., Yuan Z., Kohler N.* et al. FePt nanoparticles as an Fe reservoir for controlled Fe release and tumor inhibition // *J. of the Am. Chemical Society*. – 2009. – Vol. 131, N 42. – P. 15346–15351.
162. *Yan W., Herzing A. A., Li X.Q.* et al. Structural evolution of Pd-doped nanoscale zero-valent iron (nZVI) in aqueous media and implications for particle aging and reactivity // *Environmental Science & Technology*. – 2010. – Vol. 44, N 11. – P. 4288–4294.
163. *Yao W. T., Yu S. H., Zhou Y.* et al. Formation of uniform CuO nanorods by spontaneous aggregation: Selective synthesis of CuO, Cu₂O, and Cu nanoparticles by a solid-liquid phase arc discharge process // *The J. of Physical Chemistry B*. – 2005. – Vol. 109, N 29. – P. 14011–14016.
164. *Zhang Y. X., Das G. K., Xu R., Tan T. T. Y.* Tb-doped iron oxide: bifunctional fluorescent and magnetic nanocrystals // *J. of Materials Chemistry*. – 2009. – Vol. 19, N 22. – P. 3696–3703.
165. *Zhao C. M., Wang W. X.* Comparison of acute and chronic toxicity of silver nanoparticles and silver nitrate to *Daphnia magna* // *Environmental Toxicology and Chemistry*. – 2011. – Vol. 30, N 4. – P. 885–892.

ПЕРСПЕКТИВИ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ МЕТАЛІЧНИХ
НАНОЧАСТИНОК ТА НАНОМАТЕРІАЛІВ

І. С. Чекман, З. Р. Ульберг, Н. О. Горчакова, Т. Ю. Небесна, Т. Г. Грузіна, А. О. Прискока,
А. М. Дорошенко, П. В. Сімонов (Київ, Україна)

У статті проаналізовано публікації останніх років, присвячені аспектам медичного застосування металічних наночастинок та наноматеріалів. Метали у наноструктурованому вигляді виявляють ряд унікальних хімічних, фізичних, фармакологічних властивостей, що дозволяє використовувати їх у діагностиці, лікуванні та профілактиці хвороб, розробці нових лікарських засобів і удосконаленні традиційних. Разом з тим деякі аспекти впровадження цих наноматеріалів залишаються маловивченими, зокрема токсикологічний.

Ключові слова: нанотехнології, наномедицина, нанофармакологія, металічні наночастинки, наноматеріали.

ПЕРСПЕКТИВЫ МЕДИЦИНСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ МЕТАЛЛИЧЕСКИХ
НАНОЧАСТИЦ И НАНОМАТЕРИАЛОВ

И. С. Чекман, З. Р. Ульберг, Н. А. Горчакова, Т. Ю. Небесная, Т. Г. Грузина, А. О. Прискока,
А. М. Дорошенко, П. В. Симонов (Киев, Украина)

Проанализированы публикации последних лет, посвященные аспектам медицинского применения металлических наночастиц и наноматериалов. Металлы в наноструктурированном виде проявляют ряд уникальных химических, физических, фармакологических свойств, что позволяет использовать их в диагностике, лечении и профилактике болезней, разработке новых лекарственных средств и усовершенствовании традиционных. Тем не менее некоторые аспекты внедрения этих наноматериалов остаются малоизученными, в частности токсикологический.

Ключевые слова: нанотехнологии, наномедицина, нанофармакология, металлические наночастицы, наноматериалы.

ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ТА ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

УДК [616.211-008.4+612.017]-053.2]:614.876

Надійшла 11.01.2011

I. YE. KOLPAKOV, V. N. PARKHOMENKO V. YU. VDOVENKO, YE. I. STEPANOVA,
D. A. BAZYKA, W. J. KARMAUS, E. R. SVENDSEN (Kyiv, Ukraine; Columbia, USA)

**FUNCTIONAL STATE OF THE RESPIRATORY
AND IMMUN SYSTEM IN CHILDREN-RESIDENTS
OF THE RADIOACTIVE CONTAMINATED TERRITORIES**

SI "Research Center for Radiation Medicine of AMS of Ukraine",
University of South Carolina <xrisk@ua.fm>

More than 25 years after the Chernobyl accident, a higher prevalence of bronchial hyperre-activity, reduced lung function, and increased levels of free radicals in exhaled breath condensates (EBC) were observed in children residing in radioactive contaminated territories. Comparing children with different residential radiation background, this study investigated fatty acids of EBC using gas liquid chromatography, counts of B-lymphocyte antigen CD19 in T-cell (CD3) and phagocytotic activity of neutrophils in blood samples. Regarding EBC, we demonstrate that lipid peroxidation was activated, antioxidant properties of pulmonary surfactant were decreased, were detected metabolic disorders of essential fatty acids at the stage of bioregulators-eicosanoids formation. Regarding the immune function of blood cells,

we found a decrease of the proportions of CD3⁺19⁻ and CD3⁻19⁺ lymphocyte subpopulations and an unbalance of their numbers. Also the phagocytotic activity of neutrophils was reduced in higher exposed children. Children living in the radioactive contaminated territories have more alterations of surfactant properties and immune activities, which may contribute to an increased risk of respiratory problems. This research was supported by grants from the U.S. Civilian Research and Development Foundation (UKB1-2929-KV-08).

Key words: lung, surfactant, immune, children, radiation, Chernobyl.

The state of children health is one of the most sensitive values that reflect the changes in the environmental quality of the ecologically unfavorable regions. In a case of the prolonged influence of ionizing radiation in the range of small doses or xenobiotics in low concentrations the early ecopathologic manifestations are characterized by the absence of the influence of specific signs, by symptoms that are not characteristic for certain diseases. The ecologically determined states are more frequently manifested at the early stages as the functional deviations and general symptoms [3, 12].

Aim. To assess the functional state of the respiratory system in children who live at the radioactive contaminated territories in the remote period of the Chernobyl catastrophe.

Methods. 168 children in age 11–17 years, who live at the radioactive contaminated territories with the density of the soil contamination by the isotopes of ¹³⁷Cs from 185 to 555 kBq/m² were examined for assessing the functional state of the respiratory and immune system. The control group was comparable to that of primary with age, sex, and clinical examination data were 74 children who do not belong to the victim as a result of the Chernobyl disaster contingent.

The children examined were without bronchial and pulmonary pathology and without pathology of the cardiovascular system of organic character.

The state of the ventilation function was determined by the method of pneumotachography according to the data of loop analysis “flow–volume” using the automatic pneumotachometer PTA–1 (spirographic and pneumographic values of pulmonary ventilation function were examined). The forced vital lung capacity (FVC), the peak volumetric rate of expiration (PEF), maximum volumetric rates of expiration according to the levels of 25 %, 50 % and 75 % FVC – MEF₂₅, MEF₅₀, MEF₇₅, the volume of forced expiration for the first second (FEV₁), the Tiffno index (FEV₁/FVC) were studied. The analysis of these values was made by percentages to the proper ones [13].

The pharmacologic inhalation test with bronchodilator preparations that have the effect on the muscarinic and β-adrenergic pulmonary receptors (they have effect on both main mechanisms of bronchoobstruction) were used for detecting the pulmonary hyperreactivity (latent or manifested bronchospasm). The values of the ventilation pulmonary function were registered before and in 5–8 min after the inhalation test using two inhalation doses of dosage aerosol “Kombivent” containing salbutamol sulphate (β-antagonist) and ipratropium bromide (anticholinergic effect). The increase in the values of bronchial permeability by 10% and more was taken as the criterion of the positive test in comparison with the initial indices [10].

An examination of unrespiratory pulmonary function values were made by in exhaled breath condensates (EBC). The superficial active properties of pulmonary surfactant in EBC were assessed by the surface tension of the suspension drop (EBC Stsd) [7]. Lipids were extracted in EBC [5]. The total number of lipids and phospholipids was detected in the chloroform extract using the spectrophotometer [6]. The state of local unspecific defence of the respiratory organs was examined by determining the antitriptic activity (ATA) of EBC [2]. An intensity of the free radical processes in EBC was determined by the method of initiated chemoluminescence using chemoluminometer [8]. The laboratory pH–meter (InoLab, WTW Germany) with the glass microelectrode was used for measuring EBC pH [1].

The analysis of methyl fatty acids (FA) of EBC lipids was made using the gas chromatograph with the flame ionization detector in the isothermal regimen. The

quantitative assessment of FA spectrum in EBC lipids was made by the method of area rate fixing with determining the FA particle by the percentage. In the fatty acid spectrum of EBC lipids the following FA were identified: C 14-0 – myristic acid, C 16-0 – palmitic acid, C18-0 – stearic acid, C 18-1 – oleic acid, C 18-2 – linoleic acid, C 18-3 – linolenic acid, C 20-4 – arachidonic acid [16].

The population and subpopulation composition of the immunocompetent cells from the peripheral blood was determined by the method of flow laser cytofluorometry in the reaction of direct immunofluorescence. A panel of monoclonal antibodies (company “Becton Dickinson”, BD USA) including the combinations of monoclonal antibodies against the cell receptors: CD3/19, CD4/8, CD3/56, labeled with the fluorescent stains: fluoresceine isothiocyanate (FITC) and picroerythrine (PE) was used. In accordance with the standard protocol analyzing data of flow cytometry the direct and side scattered light was used for the triple differentiation of cell population. The graphic determination of gate was used for isolation of the destroyed cell parts from the analysis. The cell differentiation and calculation were performed by the laser flow cytofluorometer FACScan (BD, USA) with the argon laser which power was 15 mw and 488 nm wavelength. No less than 5000 cells were analyzed in every test [11].

The level of main serum immunoglobulins A, M, G was studied by the method of common radial immunodiffusion in agar gel [17].

An absorption capacity was determined using the reaction of phagocytosis with latex particles which was expressed by the percentage of neutrophils absorbing the latex particles and mean number that was absorbed by one phagocyte for assessing the functional state of neutrophils in the peripheral blood [15].

Results of examination. The examination of the ventilation lung capacity in children without bronchopulmonary pathology is indicative of the frequency index for its deviations outside the physiological changes that was 17,9 % in children of the main group and the control values were exceeded by 1,8 times (9,5 %, $P < 0,05$). At this time the frequency of bronchial hyperreactivity exceeded the control index by 2,04 times (it consisted of 41,6 and 20,3 %, $P < 0,05$ respectively) (fig. 1).

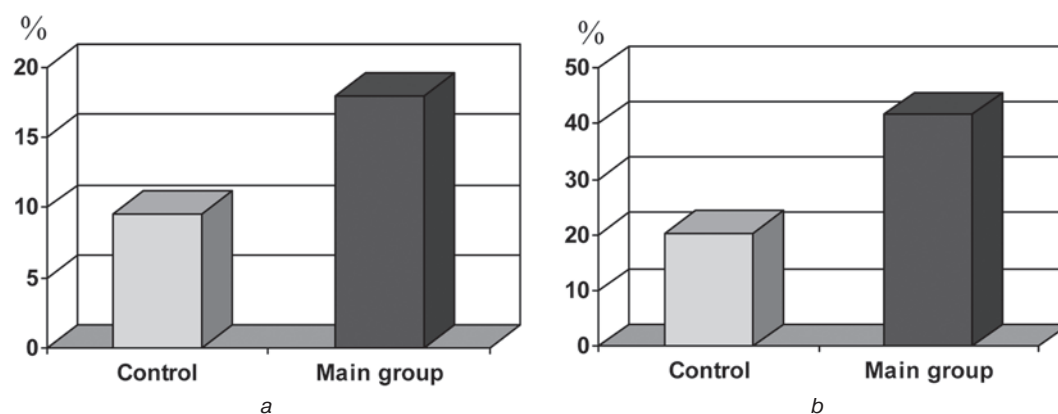


Fig. 1. Frequency of disorders in pulmonary ventilation capacity in children living at the radioactive contaminated territories:

a – the frequency of deviations outside the limits of physiological changes; *b* – the frequency of bronchial hyperreactivity

The changes in some parameters of the unrespiratory lung functions were noted in children of the main group without bronchopulmonary pathology. The increased index of surface tension in the EBC suspension drop: EBC SIsd was – $(70,28 \pm 0,51)$ mN/m, in control – $(68,22 \pm 0,58)$ mN/m ($P < 0,05$) was revealed that is indicative of the decreased concentration of the superficial active substances in lung surfactante. The decreased content of EBC total lipids: TL – $(2,82 \pm 0,48)$ mkg/ml, in control – $(4,28 \pm 0,56)$ mkg/ml ($P < 0,05$) and phospholipids: PL – $(0,306 \pm 0,049)$ mkg/ml, in control – $(0,445 \pm 0,051)$ mkg/ml ($P < 0,05$) is certain confirmation of it (fig. 2).

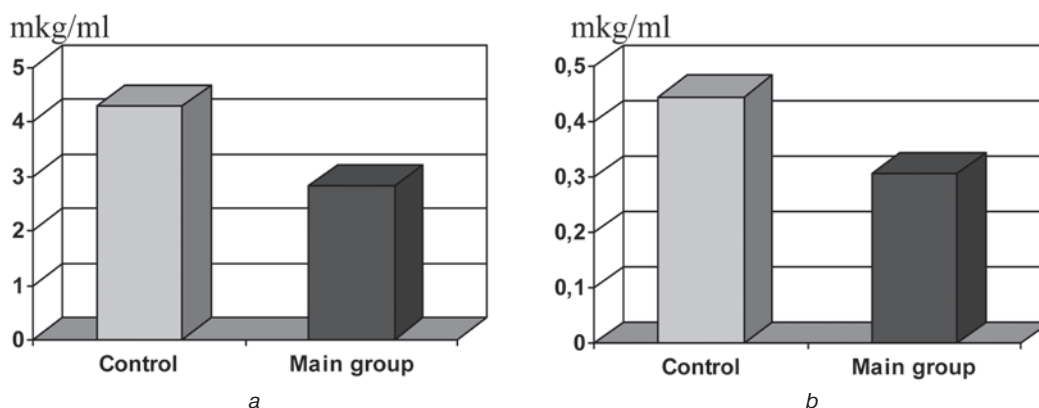


Fig. 2. Indices of unrespiratory pulmonary functions in children living at radioactive contaminated territories:

a – the content of total lipids (TL) in EBC; *b* – the content of phospholipids (PL) in EBC

The tendency to the decreased antitriptic activity (ATA) of EBC: ATA – ($4,71 \pm 0,73$) IU/ml, ($5,46 \pm 0,44$) IU/ml ($P > 0,05$) that can be indicative of the inhibiting the local defence of the respiratory organs took place.

The increased intensity of the free radical oxidation processes in the lungs was determined in children of the main group by the method of initiated EBC chemoluminescence that was confirmed by the increased light sum of initiated EBC chemoluminescence: S EBC – (55681 ± 6898) imp., in control – (30803 ± 5462) imp. ($P < 0,05$).

A decreased EBC pH $6,540 \pm 0,085$, in control – $6,82 \pm 0,10$ ($P < 0,05$) that confirms the disbalance in the systems of oxidants–antioxidants and proteolysis–antiproteolysis in the conductive and respiratory zones of the lungs took place in children of the main group (Fig. 3).

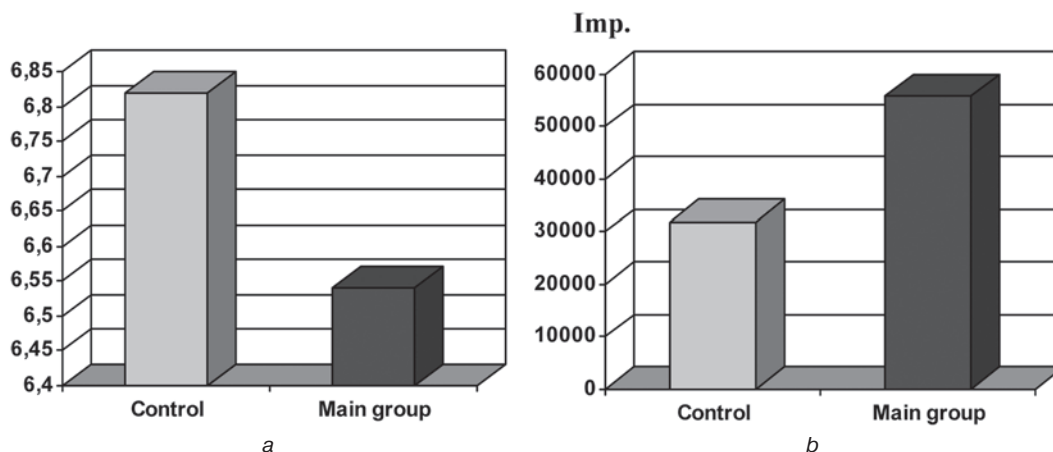


Fig. 3. Indices of unrespiratory pulmonary functions in children living at radioactive contaminated territories:

a – pH in EBC; *b* – light sum of chemoluminescence (S) in EBC

This index is one of the biomarkers of epithelial state of the respiratory tract and informative ones in a case of diagnosing the presence and activity of bronchial and pulmonary inflammations

The differences of EBC lipid complex were established in children–residents of the radioactive contaminated territories comparing to the controls (table 1).

Table 1. Comparative characteristic of fatty acid spectrum for EBC lipids in children observation group without bronchopulmonary pathology ($\bar{X} \pm m$)

Name of fatty acid	Indices of FA content in EBC	
	Main group	Control group
Myristic acid C 14–0	34,0 ± 3,3*	4,50 ± 0,09
Palmitic acid C 16–0	23,5 ± 2,7*	36,40 ± 0,24
Stearic acid C 18–0	8,00 ± 0,64*	11,5 ± 0,2
Oleic acid C 18–1	7,10 ± 0,46*	31,30 ± 0,37
Linoleic acid C 18–2	5,10 ± 0,64*	12,30 ± 0,67
Linolenic acid C 18–3	2,00 ± 0,78	0,90 ± 0,06
Arachidonic acid C 20–4	15,5 ± 2,7*	2,50 ± 0,09
Sum of saturated FA (SFA)	70,3 ± 3,5*	53,00 ± 0,34
Sum of unsaturated FA (USFA)	29,7 ± 3,5*	47,00 ± 0,34
Sum of Polyunsaturated FA (PUFA)	22,6 ± 3,6*	15,70 ± 0,63
SFA/USFA	2,50 ± 0,38*	1,13 ± 0,07

* Significance of difference with indices of control group $P < 0,05$.

The significant differences by the saturated and the unsaturated lipid complex of EBC were established in children residents of radioactive contaminated territories without bronchopulmonary pathology comparing to children of control group. Thus, in children who lived at the radioactive contaminated territory, the significantly increased lipid saturation of EBC was caused by the increased level of myristic fatty acid – (34,0 ± 3,3) % and (4,50 ± 0,09) % ($P < 0,001$) against a background of the significant decreased content of palmitic fatty acid – (23,5 ± 2,7) % and (36,40 ± 0,24) % ($P < 0,001$) and stearic fatty acid – (8,00 ± 0,64) % and (11,5 ± 0,2) % ($P < 0,01$). Such change in the saturated lipid complex of EBC can be evidence about the lecithin fraction destruction of phospholipids in pulmonary surfactant in consequence of an activation of lipid peroxidation process [4]. In addition, Ye. I. Tabachnikova et al. [14] think that the increased level of myristic fatty acid in EBC can be the reflection of the deadadaptation changes in the organism.

The decreased level of oleic acid – (7,10 ± 0,46) % and (31,30 ± 0,37) % ($P < 0,001$) in EBC that can be evidence of the decreased antioxidant properties of pulmonary surfactant, namely, the reserves of the antioxidative system since this acid is an inhibitor of the lipid peroxidation processes – LPO was revealed during the analysis of the changes in unsaturated fatty acids of children residents of the radioactive contaminated territories comparing with control [9].

In children who live at the radioactive contaminated territories the sum of polyunsaturated fatty acids in EBC significantly exceed the control indices – (22,6 ± 3,6) % and (15,70 ± 0,63) % ($P < 0,05$) as a results of the increased content of arachidonic fatty acid – (15,5 ± 2,7) % and (2,50 ± 0,09) % ($P < 0,001$). In spite of this the decreased content of linoleic fatty acid – (5,10 ± 0,64) % and (12,30 ± 0,67) % ($P < 0,05$) and an absence of the significant differences in the level of linoleic fatty acid – (2,00 ± 0,78) % and (0,90 ± 0,06) % ($P > 0,05$) were noted (Table 1). Such changes in the correlation of polyunsaturated fatty acids in EBC are evidence not only of the activation of the lipid peroxidation process in the pulmonary organs of children residents of the radioactive contaminated territories but also of metabolic disorders in essential fatty acids at the stage of the eicosanoid formation [4, 9]. As is generally known, arachidonic acid is synthesized from linoleic acid and is a source producing the primary proinflammatory eicosanoids (prostaglandins of the 2nd series, leukotriens of 4th series) [9]. The decrease content of linoleic acid in EBC as a substrate of arachidonat under the increased level of arachidonic acid can be caused by the increased use of this substrate for the synthesis of its metabolite. In spite of this, the increased content of polyunsaturated fatty acids in EBC is realized owing to metabolic inactive arachidonic acid (concerning the eicosanoid formation from it).

Thus, in children living at the radioactive contaminated territories the increased saturation of the lipid indices in EBC under the decreased level of oleic fatty acid is evidence of the activation in LPO processes that are occurred by lipoxigenase type against a background of the decreased antioxidant properties of the pulmonary surfactant. The relative decrease of the unsaturated lipid indices of EBC in this children contingent under the increased sum of polyunsaturated fatty acids can be realized owing to metabolically inactive polyenic fatty acids (arachidonic acid). Such change in the fatty acid content of EBC lipids can be evidence of activating the LPO processes that are realized by cyclogenase type (metabolic disorders of essential fatty acids at the stage of bioregulators–eicosanoids formation) [9, 14].

The increased saturation of the EBC lipid indices under the decreased level of oleic FA is indication of activating the peroxidation of lipids (POL) processes that are realized by the lipoxygenasa type against a background for the decreased antioxidant properties of lung surfactant. The increased sum of PUFA can be attributed by the metabolic inactive polyene FA (arachidonic acid) in this children contingent.

A significant decrease in a number of CD3⁺19⁻ and CD3⁻19⁺ lymphocytes, and also an imbalance in immunoregulatory subpopulations by the percentage decrease in T–helper cells (CD4⁺8⁻) were revealed by analyzing the indices of cellular link of immunity in children residents of the contaminated territories. A number of lymphocytes with CD3⁻56⁺ and CD3⁺56⁺ phenotypes did not considerable differ among children of the main and control groups (table 2).

Table 2. Indices of cellular link of immunity in children from the main and control groups ($X \pm m$)

Index	Main group, residents of radioactive contaminated territories	Control group, residents of "clean" regions
CD3 ⁺ 19 ⁻ cells, %	59,72 ± 1,33 *	67,84 ± 1,40
CD4 ⁺ 8 ⁻ cells, %	28,67 ± 1,24 *	37,21 ± 1,30
CD4 ⁻ 8 ⁺ cells, %	27,31 ± 1,28	29,66 ± 1,05
CD3 ⁻ 19 ⁺ cells, %	7,86 ± 0,43 *	12,45 ± 0,42
CD3 ⁻ 56 ⁺ cells, %	10,42 ± 0,82	11,79 ± 0,44
CD3 ⁺ 56 ⁺ cells, %	3,51 ± 0,47	3,43 ± 0,42

* Significance of difference with indices of control group $P < 0,05$.

The decrease in a concentration of immunoglobulins A – (1,48 ± 0,06) g/l and G – (9,87 ± 0,22) g/l in children of the main group was shown by the examination of humoral link of immunity; in control group – (1,89 ± 0,05) g/l and (12,52 ± 0,36) g/l respectively. The mean group significance of serum immunoglobulins M consisted of (1,01 ± 0,03) g/l and did not differ from the index in children of control group – (1,01 ± 0,04) g/l ($P > 0,05$).

The moderate suppression of their absorption capacity was revealed by assessing the phagocytic function of neutrophilic granulocytes. Thus, the percentage of phenotypes in children residents of the contaminated territories consisted of (49,75 ± 2,67) %, in controls – (68,41 ± 2,49) % ($P < 0,001$) and phagocytic index was equivalent to 4,02 ± 0,27 and 6,20 ± 0,31 ($P < 0,001$) respectively.

Discussion. An increased intensity of the free radical lung processes that can be connected with ionizing radiation effect, initiating the formation of free radicals, as well as with an influence of other unfavourable factors accompanying the Chernobyl catastrophe (deficiency of animal proteins, vitamins–antioxidants, macro– and microelements) at the simultaneous carbohydrate excess and easy assimilation of fats in diet ration) and the development of desadaptation states is necessary to consider as one of the most important mechanisms that underlie in the basis of unrespiratory functions and ventilation lung capacity of our point of view. The increased activity of free radical processes in the lung tissue independently of the causing factor results in the peroxidation intensification and the accumulation of its products in the membrane structures

of lung surfactant, the decreased antioxidant properties of surfactant, disorders in the processes of its intracellular formation, the deposition, its decreased secretion on the alveolar surface that in one's turn, causes the increased indices of surface tension, the decreased content of total lipids, phospholipids, protein in EBC. The membrane–respiratory interactions are changed by the qualitative and quantitative improvements, and also by the reconstruction of functional surfactant activity. The destruction of the aerohematic barrier permeability for the water steams and the decrease in the respiratory moisture excretion that can induce bronchial heperreactivity were as the consequence. The deviations in ratio of the adrenergic and cholinergic effects on the receptor apparatus and the bronchial smooth muscles caused by the changes in the local mechanisms of tissue metabolism (including those caused by the intensification of free radical processes) as well as by the mechanisms of central regulation in the bronchial tonus under vegetative disfunction, which high frequency is characteristic for these children contingents can be also causes of disorders in ventilation capacity of the lungs. The products of free radical oxidation that are formed in the lung tissues in excessive number result in the cell membrane destruction and the release of proteolytic enzymes (proteases, elastases and others.) that induces mediately the relative deficiency of α -1-antitrypsin in connection with its increased expenses for the inhibition of these enzymes contributing to the decreased unspecific defence of the respiratory organs.

The differences of the fatty acid content in EBC that was evidence of the activated LPO processes against a background of the decreased antioxidant properties of pulmonary surfactant and disorders of unsaturated fatty acid metabolism at the stage of bioregulators-eikozanoids formation were observed in children residents of the radioactive contaminated territories comparing to children residents of “clear” regions.

The changes on the side of the immune system in the children–residents of the radioactive contaminated territories were characterized by the decrease of the relative number of CD3⁺19⁻ and CD3⁻19⁺ lymphocytes with unbalance of their immunoregulatory subpopulations and by the inhibition of neutrophile absorption function that is a basis for forming the secondary immunodeficiency.

Conclusion. The children living at the radioactive contaminated territories contributes to the development of functional disorders from the side of the respiratory organs and disorders in the immune system that is the risk factor for the development of bronchopulmonary pathology.

References

1. Анаев Э. Х., Чучалин А. Г. Конденсат выдыхаемого воздуха в диагностике и оценке эффективности лечения болезней органов дыхания // Пульмонология. – 2006. – № 4. – С. 12–20.
2. Бестужева С. В. Биохимическое исследование нереспираторной функции лёгких по конденсату паров выдыхаемого воздуха у здоровых лиц, у больных с заболеваниями лёгких и при сердечно-сосудистой патологии: Метод. рекомендации. – Минск: БНИИЭТИН, 1985. – 17 с.
3. Вельтищев Ю. Е. Экологически детерминированная патология детского возраста // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. – 1996. – № 2. – С. 5–12.
4. Дудка П. Ф., Сахарчук І. І., Бичкова Н. Г. та ін. Клініко-патогенетичні аспекти жирнокислотного метаболізму та імунологічної реактивності при хронічному обструктивному бронхіті та бронхіальній астмі // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – № 3. – С. 44–47.
5. Кейтс М. Техника липидологии: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1975. – 342 с.
6. Колб В. Г., Камышиников В. С. Справочник по клинической биохимии. – Минск: БНИИЭТИН, 1982. – 298 с.
7. Курик М. В., Ролик Л. В., Пархоменко Н. В. О некоторых физических свойствах конденсатов выдыхаемого воздуха у больных хроническим бронхитом // Врачеб. дело. – 1987. – № 7. – С. 37–39.
8. Перцева Н. Г., Зверева В. И. Значение метода биохемилюминесценции в педиатрии // Вопросы охраны материнства и детства. – 1986. – Т. 31, № 5. – С. 43–48.
9. Путинцева Н. В. Перспективы использования ω -3 полиненасыщенных жирных кислот для коррекции сурфактантных свойств лёгких у больных хроническим обструктивным бронхитом // Укр. пульмонол. журн. – 2003. – № 4. – С. 56–59.

10. *Рис Дж.* Диагностические тесты в пульмонологии: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1994. – 240 с.
11. *Романенко А. Е., Бебешко В. Г., Чумак А. А.* и др. Иммунологические методы в оценке состояния здоровья лиц, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации: Метод. рекомендации НЦРМ АМНУ. – К., 1998. – 21 с.
12. *Романенко А. Ю., Степанова Е. І.* Стан здоров'я дітей, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи (за даними 20-річних спостережень) // Журн. АМН України. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 296–306.
13. *Савельев Б. П., Ширяева И. С.* Функциональные параметры системы дыхания у детей и подростков: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2001. – 231 с.
14. *Табачников С. І., Иванов Д. А., Брюзгина Т. С., Астапов Ю. Н.* Вивчення порушень ліпідного метаболізму крові і поту у військовослужбовців з дезадаптаційними зривами // Доп. НАН України. – 2006. – № 1. – С. 189–192.
15. *Шатров В. А., Кузнецова Л. В., Белявская Т. Н.* Капиллярный метод определения поглотительной способности нейтрофилов периферической крови // Лаборат. дело. – 1985. – № 1. – С. 17–18.
16. *Яценко В. П., Брюзгина Т. С., Хоменко В. Г.* Газохроматографический анализ липидов конденсата выдыхаемого воздуха у детей при бронхолегочной патологии // Клини. лаборат. диагностика. – 1997. – № 4. – С. 16–17.
17. *Mancini G., Carbonara A. O., Heremans J. F.* Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion // Immunochemistry. – 1965. – Vol. 2, N 3. – P. 235–254.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ НА РАДИОАКТИВНО ЗАГРЯЗНЁННОЙ ТЕРРИТОРИИ

И. Е. Колтаков, В. Н. Пархоменко, В. Ю. Вдовенко, Е. И. Степанова, Д. А. Базыка, В. Ж. Кармаус, Э. Р. Свендсен (Киев, Украина; Колумбия, США)

Прошло более 25 лет после аварии на ЧАЭС, однако среди детей, проживающих на радиоактивно загрязнённой территории, наблюдается значительная распространённость бронхиальной гиперреактивности, снижение функции лёгких и повышенный уровень свободных радикалов в конденсате выдыхаемого воздуха (КВВ). Мы изучали показатели содержания жирных кислот в КВВ, популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов, определяли концентрацию иммуноглобулинов и фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у детей, проживающих на радиоактивно загрязнённой территории. Установлено, что процессы перекисного окисления липидов в КВВ были активизированы, антиоксидантные свойства лёгочного сурфактанта снижены, отмечались расстройства метаболизма полиненасыщенных жирных кислот на этапе образования биорегуляторов – эйкозаноидов. В иммунной системе выявлено уменьшение относительного количества CD3⁺19⁺ и CD3⁺19⁻ лимфоцитов с дисбалансом иммунорегуляторных субпопуляций. Отмечено также снижение фагоцитарной активности нейтрофильных гранулоцитов. Таким образом, изменение поверхностно активных свойств сурфактанта и нарушение в иммунной системе у детей, проживающих на радиоактивно загрязнённой территории, могут способствовать повышенному риску респираторных заболеваний. Это исследование было поддержано грантом Фонда гражданских исследований и развития США (УКВ1-2929-КВ-08).

Ключевые слова: лёгкие, сурфактант, иммунитет, дети, ионизирующее излучение, ЧАЭС.

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ДИХАЛЬНОЇ ТА ІМУННОЇ СИСТЕМ У ДІТЕЙ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ НА РАДІОАКТИВНО ЗАБРУДНЕНІЙ ТЕРИТОРІЇ

І. Є. Колтаков, В. М. Пархоменко, В. Ю. Вдовенко, Є. І. Степанова, Д. А. Базика, В. Ж. Кармаус, Е. Р. Свендсен (Київ, Україна; Колумбія, США)

Минуло понад 25 років після аварії на ЧАЕС, однак у дітей, які проживають на радіоактивно забрудненій території, спостерігається значне поширення бронхіальної гіперреактивності, зниження функції легенів і підвищений рівень вільних радикалів у конденсаті видихуваного повітря (КВП). Ми вивчали показники жирних кислот у КВП, популяційний та субпопуляційний склад лімфоцитів, визначали концентрацію імуноглобулінів і фагоцитарну активність нейтрофілних гранулоцитів периферичної крові у дітей, які проживають на радіоактивно забрудненій території. Встановлено, що процеси перекисного окислення ліпідів у КВП були активовані, антиоксидантні властивості легеневого сурфактанту знижені, мали місце розлади метаболізму поліненасичених

жирних кислот на етапі утворення біорегуляторів – ейкозаноїдів. В імунній системі виявлено зменшення відносної кількості CD3⁻19⁺ та CD3⁺19⁻ лімфоцитів і дисбаланс імунорегуляторних субпопуляцій. Відмічено також зниження фагоцитарної активності нейтрофільних гранулоцитів. Таким чином, зміни поверхнево активних властивостей сурфактанту і порушення в імунній системі у дітей, які проживають на радіоактивно забрудненій території, можуть спричинити підвищення ризику респіраторних захворювань. Це дослідження було підтримане грантом Фонду цивільних досліджень та розвитку США (УКВ1-2929-КВ-08).

Ключові слова: легені, сурфактант, імунітет, діти, іонізуюче випромінювання, ЧАЕС.

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

УДК 616.12-005.4+616.12-008.318-073.8+615.847.8

Поступила 12.12.2010

Т. В. SOSNYTSKA (Kiev, Ukraine)

CLINICAL APPLICATION OF MAGNETIC MAPPING

State education geriatric center of National Academy for Postgraduate Education named after P. L. Shupik <sosna1@voliacable.com>

Noninvasive screening technique to identify cardiac disease in its early phase is developed. Magnetic imaging of cardiac action currents is a new and an ideally suited technology for testing the level of local electric heterogeneities of myocardium. Magnetocardiography has the potential to make a valuable contribution in basic examination and analysis of biosignals of a heart, in particular whilst all vector components are used, vast spatial coverage and excellent signal quality.

Key words: magnetocardiography, electrical heterogeneity, ECG, noninvasive electrophysiology, arrhythmia.

Introduction

The current framework for the future prospects of MCG-technology Disorders that shorten life expectancy include myocardial infarction and ischemia, heart failure and sudden death in all of which functional and structural abnormalities is the most common cause. Both congenital and acquired abnormalities of ventricular repolarization have recently received significant recognition because these are major contributors of life-threatening cardiac arrhythmias and are an important target for anti-arrhythmic drugs and interventions. However, in myocardial ischemia, changes in repolarization often arise indirectly from alterations in resting potential, depolarization, cell-to-cell coupling, and tissue architecture. Noninvasive screening tests to identify cardiac disease in its early or asymptomatic phase represents a departure from the traditional approach to cardiovascular disease prevention that involves identifying risk factors that are statistically but not necessary biologically related to disease. Study of heart's electrophysiology in a clinic is geared with significant hardships since techniques applied (electrocardiography, electrocardiography mapping, vectorcardiography etc.) are not able to produce complete information about electrical processes in a heart's muscle, whereas changes registered with these techniques can be interpreted differently. Throughout the last years resulting from the quick development of new techniques to diagnose disorders in mechanic and electric functions of a heart (visualization of structures, various registration techniques of electric potentials) there is a growing need to develop a deep understanding of an

essence of electric and mechanic phenomena in heart and more precise accord between a diagnostic technique and the cause of a pathology. It is essential to identify and register electrophysiological changes at early preclinic stages of a cardiac pathology development. It would enable not only to follow pathological changes but also to develop preventive measures and predict course of a disease and possible complications. In a case when one cannot differentiate by means either of electrocardiography or Holter monitoring the cause of arrhythmias, an invasive electrophysiological examination remains a golden standard in diagnosing causes of arrhythmias and localizing an arrhythmogenic substrate. During the period extending from the 1960s to the present, conventional surface ECG was somewhat neglected, and priority was given to invasive electrophysiology. However, invasive electrophysiological examination does not solve the problem as well since as data of different authors prove its effectiveness lies within 30–60 % , whereas the complexity and safety of this technique put major restriction on its application in clinic conditions. Therefore noninvasive electrophysiological examination techniques remain to be topical in everyday cardiology.

Throughout the last decade the prevalence of ischemic heart disease (IHD) became epidemic. A number of the patients has no downward trend, which requires the screening technologies to take on more intense role to identify groups of patients with higher risks of the future heart problems. Actual success on a way to address screening issues in risk assessment and the sudden cardio death (SCD) preventive care for patients with structural heart diseases or “primary electric disorders” to a large extent depends on the medical technologies that can be used in a clinic. Only combination of an early high sensitive instrumental diagnostics of abnormalities and effective medicament preventive care of cardiovascular diseases can bring about a substantial result in a battle for staving off disease and its complications – a myocardial infarction and SCD. One of the major IHD complications is an increased electrical instability, which is clinically displayed as arrhythmias and blocks in the middle of the myocardium. It is the ischemia of the myocardium, its damage, heart’s post-infarction remodeling with further development of the chronic heart deficiency that are the most frequent cause of growing instability of the myocardium and IHD. Topical scientific objective of modern cardiology is thus the search for regularities in response of the myocardium signal systems to an ischemic damage as the most frequent display of stereotype bioelectric reactions, which is a core of such response, and search for regularities of combining stereotype reactions once they are a part of a pathological process. Cardiac electrical specialization has been studied for over 100 years, but how specialization is achieved by differential expression of ion channels has been learned only over the last 15 years. Effective heart’s operation is ensured by a close interconnection of two signal systems: electrical and chemical ones. Ions are the local instrument of such interaction, which, on the one hand carry certain properties of chemical element while on the other they carry electrical charges. Flows of such charges generate the so-called currents of action via the ion channels. Since there is no doubt about that coronary heart disease is widely spread and clinically significant, use of model representations of electric instabilities of the exited myocardium in chronic ischemia are quite instrumental in our view.

N. Wiener and A. Rosenblut [44] to describe the process of excitation wave in a heart tissue proposed the cell machine model. Wiener-Rosenblut model was rather simplified cardiomyocite element model, which was described by a set of discreet conditions changing each other after discreet periods of time. A cell can be in one three stages: calm stage, excitation, and refractivity. Successful interaction of the bioelectric components defines the myocardium’s electric stability. Disorders in myocardial bioelectric activity inevitably result in its mechanical incapacity. Electric stability of the myocardium and its global buffering capacity are being integral characteristics that affect heart operation as of the self-adjusting system. Presently the majority of researchers share the view according to which myocardial electric instability is considered as a condition of a multifactor nature. To ensure a reliable forecast thereof it is accordingly needed a comprehensive analysis of all possible causes and triggering factors (triggering and modeling), including the balance of vegetative adjustment, nature of

ectopia, electrophysiological parameters and assessment of heart buffering capacity. Mutual influence of numerous proarrhythmical factors results eventually in a disorder of fundamental bioelectric processes, which occur on the membranes of specialized cells. Therefore research theorists went by the way of complicating mathematical models by complementing those with more details responsible for various processes in a real myocardium. In further more complicated mathematical models of cardiomyocytes researchers took account not only of how ion channels of cell membranes behave but of ion exchangers as well ("Na-pump", Na-Ca-exchanger, Ca-exchanger, sarkoplasmic reticulum). Results of numerous theoretic and experimental researches made groundwork for understanding of the fact that it is not Na, K, Ca etc. conductivity that causes normal heart activity but the combination thereof which is optimal for the specified conditions of organism functions. It is obvious that effective heart pump function can be ensured by the optimal spatial time organization (STO) of ion flow, and eventually excitation process. Such optimal organization of heart activity is caused by the very heart structure, i.e. spatial interlocation of the autowave elements (cardiomyocytes); however shift in the interaction of electrical and chemical signal systems can disorganize such organization. Disorganization of the STO of myocardial contraction is a general mechanism of heart arrhythmias. The most notorious and well-identified example of the STO is various conduction blockades. Meanwhile sources of additional autowaves, accompanying pathological changes of specific parts of myocardium, can result in heavy heart arrhythmias.

It is noted in numerous research papers and recommendations that in clinical environment assessment of the QT interval and values of its dispersion on the basis of ECG data is the only available for the moment technique to analyze electric myocardial instability, which shows its exposure to the life threatening arrhythmias. Moreover the same recommendations emphasize that ECG analysis cannot be done for:

- opaque differentiation of T dens;
- bundle branch block;
- partial and complete disorder of internal ventricle conductivity;
- atrium fibrillation;
- apparent U wave.

QT values are not analyzed in the complexes before and after of the extrasystols. In addition, the QT interval is made up from de- and repolarization intervals affected by completely different adaptive and pathological mechanisms.

Measuring potentials a researcher deals with the combined action potential and not with electrophysiological conditions of specific myocardial sites, with the global vector projection of electric heart axis in case of discordant derivation, which practically excludes topographical selectivity in reflecting electric hear activity. It all substantially limits diagnostic capacities of electro-potential mapping. However, through the last decade the new area in cardiognostics has been formed – noninvasive electrophysiology wherein the key role is played by data analysis technique based on mathematic models with deeper understanding of biophysics and electrophysiology of a heart. A magnetic mapping technique is one of such innovative noninvasive techniques examining an electrophysiological substrate.

Combining magnetic mapping with the solution of so called inverse problem, which in general sense is assessing characteristics of electric sources within a myocardium by the induction maps of magnetic flux being generated thereby, enabled a new diagnostic technique: MCG (magnetocardiography). Bio-Savar-Laplace law makes up a physical basis to employ the MCG technologies in diagnosing changes in the myocardial electrophysiology:

$$B(r) = \left(\frac{\mu_0}{4\pi}\right) \int \frac{j(r_0) \times (r - r_0)}{(r - r_0)^3} dV,$$

where B – is a magnetic induction vector; j – is a current density vector; r – is a radius vector; r_0 – is a distance to equivalent dipole plane; μ_0 – is magnetic constant derived from Maxwell equation to describe variables in time of electric and magnetic fields.

From physiological point of view the current density determines specifics of heart operation as a two-stage energy transformer. In a heart there occurs initially a transformation of chemical energy into electrical and then electrical turns into mechanical. I. e. at the first stage specific ions move purposefully via the ion channels of cell membranes, and there appears certain distribution of the current density brought about not by the electric causes (and consequently it is not subject to Ohm's law) but in majority of cases by a concentration gradient. As Bio-Savar-Laplace law reflects connection between current density with intrinsic magnetic field then in solving "inverse problem" by the magnetic field map it is possible to retrieve the picture of current sources distribution in a myocardium.

Algorithm of inverse problem solution requires preliminary identification of the most likely plane with maximum current density where there is an equivalent dipole that eliminates ambiguity of the solution. Further on while relevant mathematic toolbox is being used the currents are reconstructed with results being projected onto the frontal plane. Eventually we obtain a 2D map of current density vectors in a frontal plane [29]. Due to high sensitive detectors and measurement technologies for a heart magnetic field we have a unique possibility to visualize the picture of changes of current density inside a myocardium that makes up the basis of its electrical activity. Heart's electrophysiological behavior can change in the process of disease and applying treatments. Such changes result from different activities of individual ion fluxes and increase of density of active ion channels. De- and re-polarization processes are caused by the changes in ion flux, which form electrical and magnetic fields around a heart. Such magnetic fields are very sensitive to the cases of anisotropy of heart tissue's electric properties. Therefore magnetic reflection of the cardiologic action currents is an ideal technology to test changes of heterogeneity of myocardial electric properties resulting from functional disorders or pathological structural changes.

Registration of heart magnetic field

Reflection of electrical activity of a human heart, the electrocardiogram (ECG) was measured for the first time back in 1887 by Augustus Waller with capillary electrometer. Waller has established that heart electric generator is of dipole nature and proposed that the cardiogram should be measured between five measurement points at hands, legs and mouth. He was also the first to record the cardiogram from the set of three almost orthogonal leads. First biomagnetic signal, or magnetocardiogram (MCG), was detected by Gerhard M. Baule and Richard McFee in 1963 by means of a magnetometer based on a magnetic coil at room temperature [3]. Gradientometer has been made of two coils, with each having a million coils of copper wire around ferrite cores. One of the coils was located before a heart and another identical coil was connected sequentially and located some centimeters further. Two coils were connected oppositely and thus background magnetic fields resulting from distant external sources have been compensated. Such device allowed recording first MCG in rural area away from industrial noises. Measuring such super weak magnetic fields from a human heart and whose amplitude million times less than the Earth's field (for which B is around $10^{-5}T$) requires very sensitive equipment. The increase in sensitivity of magnetic measurements has been achieved with implementation of superconductive quantum interferometer (SQUID) operating on stationary Josephson effect at the liquid helium temperature (4,2 K). This effect was discovered by British physicist Bryan Josephson in 1962 for which he was awarded by Nobel Prize in 1973. Starting 1970 when SQUID magnetometer has been employed for the first time, the registration procedure of magnetocardiograms became available for medical research. During dozens of years various MCG equipments have been developed [9, 17, 36].

Traditionally the MCG signals are being registered in 36 spatial points, although there can be 64 of those [42]. Measurements in one point takes 0,5–1 min, which is needed to register sufficient number of cardiocycles to obtain by means of averaging the maximum signal/noise ratio. Such systems are employed in many laboratories. The number of channels differs from dozens to several hundreds. However, increase of the number of channels also means higher price of the system and the bigger consumption

of the expensive liquid helium. Therefore potential market for such systems is limited. In addition, increase of the number of channels does not mean proportionally less time for examination of a patient, as certain time is required to prepare a patient and the system itself. It takes no less than 5 min.

With the help of the special software application the following 3 major tasks of MCG signal analysis are resolved. Tracking of the maps of the magnetic field distribution over the thorax at separate moments of the cardiocycle. These maps can be traced each millisecond. As magnetocardiograms are being measured at discrete points, to trace uninterrupted lines the methods were developed of interpolation and extrapolation by 3rd order polynoms. As the image shows the magnetic maps of the affected patient differ both by the spatial gradient of the magnetic field intensity and its direction, also there are visible additional magnetic field sources. Our team developed and applied several methods of the quantitative analysis of magnetic maps.

Nevertheless, the method of analyzing MCG information using magnetic field maps has certain considerable limitations. On the one hand, MCG maps are normally traced in the manner similar to BSPM maps. Yet the final version of the magnetic field map, due to certain physical reasons, differs significantly from that of BSPM, and this could mislead the cardiologists. On the other hand, and most significantly, previous extensive theoretical and experimental investigations were dedicated to the analysis of the features of the magnetic field map (MFM). However, the results of this analysis were subject to the influence of the correlation among the signal-to-noise ratio of the measured magnetic field, the distance between the current source, and the position where the magnetic field is measured, the size of the magnetometer and the large diversity of maps secondary to biological variability.

Imaging is the common problem in medicine. Determining the current distribution pattern through the measured magnetic field was proposed by D. Cohen and H. Hosaka [7] as a new way of MCG data representation. This concept of visualization that was named Cohen – Hosaka transformation, uses vector \mathbf{c} («the arrow»), that is described through B_z by the correlation:

$$\vec{c} = \frac{\partial B_z}{\partial y} \vec{e}_x - \frac{\partial B_z}{\partial x} \vec{e}_y$$

where e_x and e_y are singular vectors along axes x and y , correspondingly. In addition to the arrow maps suggested by D. Cohen, H. Hosaka, for now the absolute value of vector \mathbf{c} is considered as superposition with scaling by means of color differentiating.

The advantage of such representation vs. traditional B_z – imaging is that the maximums of the current density vectors occur exactly at points of occurrence of the equivalent dipole of the current and coincide with its direction. Hence, such maps help visualize the density of pseudo-currents. It should be noted that these maps are only 2D model projections of the actual 3D current density distribution and are to be interpreted with certain reservations. In its typical form the solution of the inverse problem with the magnetic maps for the magnetic dipole source is applied to determine all of the latter's three coordinates. Our laboratory came forward with a new alternative method of solving the above problem in order to replace the traditional iteration methods characterized by considerable pitfalls in terms of precision and promptness. The core of the method lies in the properties of the matrix of primary and secondary derivatives of the magnetic induction vector at the measuring points that is within the homogeneous non-conducting ambience, where the rotor and divergence of this vector equal zero. Taking into the consideration the above properties and applying certain transformations to coordinates gives the solution of the inverse problem. The suggested method ensures the precision in identifying the position of the bio-magnetic source in the course of examining actual magnetocardiograms up to 5 mm at worst, whereas the precision of the generally known iteration methods reaches 15–25 mm. Special software complexes are applied to identify the coordinates of local sources of arrhythmia with the purpose of their elimination. At the final stage of MCG data

processing the inverse problem solution that is used for the filed source is represented as two-dimensional current flow on a plane traversing the heart and on the parallel measuring plane for the corresponding moment of the cardiocycle.

The software package designed by our team as the core of the software module enables to analyze the condition of the myocardium electro-physiological parameters through step-by-step resolution of the three information tasks (fig. 1.):

- visualization of electrically active electro-physiological substrate over the whole of the heart in terms of 2D distribution of the current density vectors (CDV) for each of the separate moments of the cardio cycle;
- identification of the segments of the electro-physiological substrate characterized by the abnormal distribution of the current density at separate moments of the cardio cycle;
- analysis of the dynamic changes in time and space of the selected geometric and electric parameters of the above abnormal segments. In the course of developing the algorithm to analyze the maps of CDV with the purpose to identify specific markers of deviated electric parameters of the electrophysiological substrate and the subsequent interpretation of the MCG imaging data in terms of electrophysiology we have formulated two key statements.

Firstly, while analyzing the maps of the magnetic field under measurement and maps of current densities researchers for decades were looking for answer to the key question: which electrophysiological element reflects the effect of the magnetic field vector changing its direction and CDV accordingly while load on a heart even without any pathology increases [5]. We have put forward a hypothesis for the first time in 2004 [38] that the direction of the maximum CDV reflects the direction of myocardial fibers wherein at a point of time being analyzed there observed maximum electric activity. CDVs changing their direction under the influence of the external effects as a result of adaptive mechanism being at work or as a result of a pathology developing suggests that the zone of maximum electric activity shifted from one myocardial layer of fibers into another. Results of our further experimental research on a physical phantom with modeling linear and circulatory sources of electric activity [34] and clinical examinations confirmed, in our view, validity of the hypothesis.

Secondly, in our opinion, the dynamics of global action current density a cardio-cycle, which can be computed on a basis of CDV distribution once an inverse problem has been resolved, is the most comprehensive marker of change of space time organization. Results of studies of this dynamics enable us to employ unique possibilities of the magnetic mapping technique to analyze current-structure interactions within a myocardium. It should be specifically noted that the analysis of dynamics of the changes of global current density allows us to analyze electric instability of a myocardium without restrictions typical for an ECG.

At the level of solving the above third information problem each single-stage map is analyzed by the parameters, which characterize maximum CDV's value (angle of direction and location) and also inter-location of the vector groups of value no less than 60–70 % of the value of the maximum vector (availability of circulatory structure or specific zones of abnormal electric activity). In addition to analysis of one-stage CDV maps the dynamics of changes of CDV's parameters is also analyzed in the course of the selected for the purpose temporary intervals of a cardiocycle (P wave, QRS de- and repolarization intervals $ST-T$) with a step of 1–10 ms. As a result of numerous MCG examinations it has been found that healthy volunteers over the whole repolarization interval the maximum CDV remained to be very stable both by the direction and by localization (fig. 2). It is known that electrophysiological behavior of different sites of a myocardium can be changing substantially both resulting from pathological conditions and from medical intervention. Such changes reveal themselves in regional abnormalities in the density of transmembrane ion currents and in the increase of heterogeneity in specific myocardium sites accordingly (fig. 3). As a result of theoretical, experimental and clinical examinations it was demonstrated that MCG mapping technique can be used for identification and quantitative assessment of regional and transmural disorders of electrophysiological processes that occur in a myocardium.

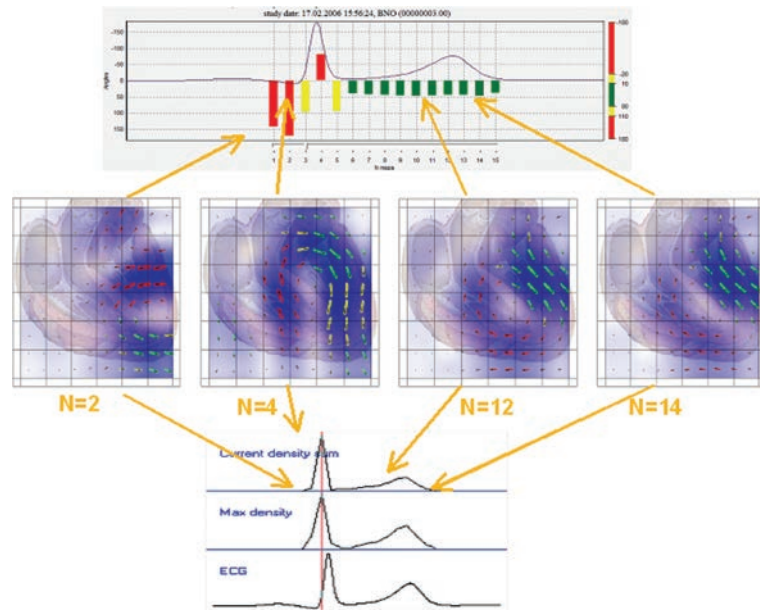


Fig. 1. The MCG imaging data - resolution of the three information tasks

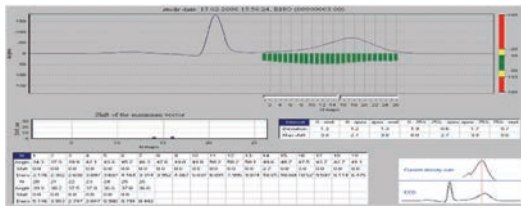


Fig. 2. Reflection of the dynamics of the change of direction angle on a frontal plane of the maximum CDV in the ventricles' repolarization period (a healthy volunteer)

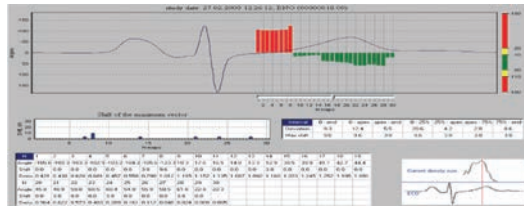


Fig. 3. Reflection of the dynamics of the change of direction angle on a frontal plane of the maximum CDV in the ventricles' repolarization period (a patient with IHD)

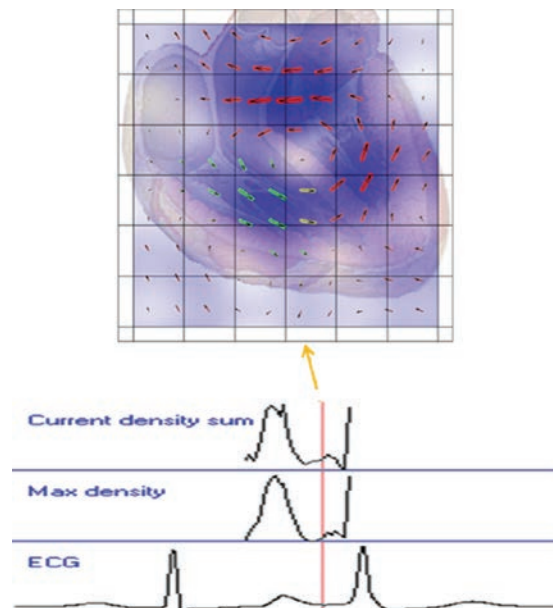


Fig. 4. The patients presenting with DADs had additional current density peak during electric diastole interval

Methods. Standard clinical examination (e. g. Tissue Doppler echocardiograms, 12-channel ECG, 24-h Holter monitoring) and MCG were performed in 79 patients with hypertension (50 (age $50,00 \pm 1,97$) affected by frequent VE , 29 (age $46,0 \pm 1,9$) without VE) and in 24 patients (age $27,0 \pm 1,9$) affected by DADs and 22 (age $25,0 \pm 2,5$) healthy controls.

Clinical MCG investigations have revealed applications that appear to be most attractive, and these are the localization of preexcitation sites in the WPW Syndrome and other arrhythmias along with the detection of myocardial ischemia and viability.

Since 1985, MCG studies have been focused on demonstrating the high accuracy of localization compared with other available clinical techniques. K. Pesola et al. [23] demonstrated clearly the superior ability of MCG to localize a current source compared with BSPM. All these years numerous theoretical and experimental researches have been conducted on the quantitative estimates of the sensitivity and specificity MCG-method applied to various cardiac failures. The result of the recent studies, which can provide certain framework for the current-structure relation in the ventricular wall and can be interpreted through MCG-data, can be stated with 4 general observations.

1. The remarkable and established fact is that electrophysiological properties of the ventricular myocardium are extremely heterogeneous and dispersion of repolarization may be an important factor that determines the manifestation of the heterogeneous ion channel function and expression. A variation in action potential duration (APD) creates the dispersion of repolarization and the baseline level of APD differences exists even in a normal myocardium [27]. Electrical differences that are the result of the difference in the recovery rates of the transient outward current are most notable between the epicardium, midmyocardium and endocardium. Repolarization begins when the net current over the AP plateau becomes outward and several studies have indicated that a large gradient in density and rate-dependent properties of the transient outward current exist in different layers of the ventricular wall [19, 27]. This current has been suggested to contribute significantly to regional electrophysiological heterogeneity and to cause electrical gradients across the ventricular wall [20]. It has been proved that electrophysiological changes of ischemia induced regional shortening of APD to a significantly greater extent than that produced by cycle length changes [11, 12].

2. In the recent years, major advances were made in understanding that the myocardium cannot be considered electrically as a continuous medium. In contrast to the previous long-standing belief it has become accepted that the myocardium is structured to discontinuous activation and recovery. Structure affects not only the shape of the local action potential, but also the underlying ion membrane currents. There are numerous previous studies available in the literature that suggested the effect of myocardial fibers geometry on the current flow patterns, epicardial and torso potentials [25, 28]. The ventricular wall consists of discrete muscle layers that follow a curving radial path from subendocardium to the subepicardium. The adjacent layers are electrically insulated and make contact only via direct muscle branches. The anisotropic arrangement of the cardiac muscle can be described with band-line structure wrapping left and right ventricles. In pathologic cases this basic structure may be disturbed [31]. Experimental results and mathematical simulations show that important anatomical factors of the ventricular walls that affect propagation and recovery are: the elongated shape of myocardial fibers; the epi-endocardial rotation of fiber direction; the epi-endocardial obliqueness of the fibers [39]. A key feature of this arrangement is that transmural rotation of fibers and the laminar architecture of the ventricular wall can affect electro-potential and magnetic data.

3. The modeling study by Kazutaxa Gima and Xoran Rudy [15] establish a direct and specific relationship between cellular ionic processes, the APD, and the morphology of electrocardiographic wave forms. The results show that transmural slow-delayed rectifier potassium current heterogeneity is the major determinant of T-wave morphology and the spatial gradient of the transmembrane potential during repolarization is determined by two factors: sequences of activation and local APD.

4. In physiological terms, at the cell level, the mechanic phenomena (change in the length and contraction intensity of muscles) could modify the electrical processes occurring at the membrane of cardiomyocytes through the direct impact onto the stretch-activated channels (SAC), that is ion channels, activated by stretching or, in different words, mechano-sensitive ion channels. SAC are activated by stretching, which means that the more cell membrane is being stretched, there is more chance for them to open. Cardiac mechano-sensitivity and its effect on electrical function undoubtedly form a very complex system. Mechanisms and pathways whereby mechanical events, changes in tension and force, and spatial displacement alter the hearts electrical properties are now recognized as an important dimension for development of new approaches in therapeutic cardiac control. Mechano-electric coupling or feedback (MEF) has only recently began to be explored as a topic of medical interest. We now suspect MEF to play a role in both electrical and mechanical pathological remodeling. Arrhythmogenesis by MEF is likely to go undetected in many patients, because no tool exists to identify and measure these effects. The body surface electrocardiogram, for example, is notoriously inept at detecting slow, local depolarization. MCG may be a more useful approach.

Based on this latest knowledge we can assume that the heterogeneity of an action potential is caused by an intramural heterogeneity of a current flow and for each time instant a result of the "inverse problem solution" can display a resulting current density vectors, whose quantity and direction correspond a quite particular allocation of outward current densities at a certain level (depth) and reflect the architecture of the fiber through which the current propagates. However, in fact, the map of the imaged current density is only a xy-projected picture on the frontal plane of the human heart, whereas in reality the flow of the local circuit currents is three-dimensional in various depths, with relevance to cardiac anatomy and physiology. The discontinuities in tissue architecture affect the amount and direction of the local outward current flow. Dispersion of repolarization and, accordingly, outward currents, are dynamically modified by the restitution properties of individual myocytes and cell layers, heart rate and the direction of condition. Different pathological conditions can affect this electrical heterogeneity. Several studies reported that the density of the transient outward current may be subject to alterations during ischemia [24], in cardiac hypertrophy or failure [40], after myocardial infarction [18]. That is why our focus should be on the ionic mechanisms that contribute to the intramural nonuniformity of cellular repolarization at certain depth of myocardium and on intramural current heterogeneity as a basis for identifying patients at risk and for assessing the effects of intervention (e. g., drug treatment) on the degree of heterogeneity. In the electrophysiologic view, a frequent change of the direction of the current densities vector may be interpreted as a high degree of heterogeneity inside a certain tissue region. A local shortening of the current flow duration in the area of abnormal perfusion can be an independent marker of early localized myocardial ischemia. MCG has been around for over 40 years but only recently the significant progress in instrumentation has increased the interest in the use of MCG in clinical cardiology. It is necessary to note that significant progress in the electronic MCG signal imaging technology, both in terms of hardware and software, as well as mathematical and physical modeling over the past 10 years have made for the turning point. The major problem was that a MCG-device should be operative in unshielded clinical rooms. Developments of new algorithms and hardware for the electronic balance and adaptive filtration have improved noise suppression techniques and increased the noise immunity of MCG-devices. The new methods of the data analysis and effective technical solutions were applied during numerous clinical examinations.

There is a direction independent from the clinical practice that deserves special attention connected with the development of the new methods of revealing cardiotoxic medications. In correspondence to the regulatory documents of the International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) there was set forward an imperative need to

test non-anti-arrhythmic medications in order to reveal their potential in extending QT interval and even to affect the length of $QT(QT_c)$ interval. To meet these requirements there is a need to conduct a large series of QT/QT_c measurements in animals and people at the pre-clinical and clinical stages of drug development and launch. The safety of the future consumers of new medications and the economic impact that are of concern to pharmaceutical companies set forward the issues of precision and repeatability of the results obtained for $QT(QT_c)$ interval measurements. Up to present 12-electrode ECG was considered the only possible means of such measurements. Although many would agree that in-precision in the positioning of the electrodes, the alterations of the contact resistance between the electrode and the skin and a whole series of other limitations related to the shape of T wave cause significantly impact the results of such measurements. On the other hand, the preliminary results of applying MCG to perform similar tests on animals and people with the use of pharmacological stress-test showed impressive results. It is evident that if we want to use MCG “only when nothing else will suffice”, our focus should be on the various disorders of the heart where changes of ion current densities are the dominant factor. There exist strong evidence that the electrophysiological behavior of the heart may be altered in ischaemia, which causes abnormal mapping patterns during the repolarization phase. MCG-map abnormalities were detected in all patients with severe coronary lesion. Furthermore, during several patient examinations [6] significant changes were not observed in standard 12-lead ECG. And it is remarkable that the magnetic map changes in ventricular repolarization can be observed as early as in the results of healthy subject measurements during physical exercise or pharmacological stress [4, 10, 45]. In the study by Brocumeier [4] the dramatic influence of increased heart rate on repolarization magnetic mapping patterns was found for healthy volunteers. In contrast to MCG, significant stress-induced differences were not observed in ECG and BSPM – recordings. Many researchers agree on that “abnormal” mapping patterns are “the special properties of MCG such as the ability to detect so-called vortex currents (loop currents, injury currents)”. Helmholtz theorem, which decomposes a vector field into the flow and vortex parts [26], was the theoretical basis for interpretation of the magnetic map changes. Discussion that the information about myocardial electrical phenomena can be present in the biomagnetic field and absent in the electrical field has been well known since very first MCG measurements. Opportunity to display the “electrically silent” magnetic sources was demonstrated in theoretical study [30] with the example of the tissue that has a “spiral-like” or “helix-like” conductivity.

Advantages of magnetocardiography vs. electrocardiography ECG and MCG are both the methods of non-invasive diagnostics of electrophysiological processes inside the heart that is conducted by registering the signal coming from the body surface and have many similarities. Electrocardiographic signals have similar morphology in both types of registry. The waves of atrial activation, ventricular depolarization and ventricular repolarization are termed P , QRS and T , correspondingly, in both of the examination methods. Still, MCG has a number of fundamental and methodological differences from the ECG related to a series of signal-generating variables between the heart and the sensors at the body surface. First of all, the fundamental difference between the two methods of registering biological signals is that the connection between the electric potential and the current is conditioned by specific electric resistance of membranes and muscles that could depend upon time, direction, the measuring point and the voltage value. Important information about the current flow is lost in the electric potential. Potential theory states that the voltage between two points is independent of the path traveled between two points. At the same time, in case of magnetic mapping, the proportion factor between the magnetic field and the current is determined by fundamental physical constants.

The methodological differences can be put as follows:

1. Magnetic measurements are not only non-invasive but also non-contact. Thus, there is eliminated any appearance of artifacts related to unreliability and/or fluctuating of electrode contacts with the skin. MCG is more sensible towards intra- and

extracellular activation currents, whereas chest leads of ECG (or BSPM) register the difference of potentials generated by secondary (volume) currents directly beneath the skin inside the patient's body. The difference between these two types of registration can also be illustrated by facts such as registry of coronary activity of a fetus at certain pregnancy phases, when non-conductive layers of tissue intervene in ECG measurements of the fetus. Hence, MCG examination of fetuses became a rather promising area of MCG application. The non-contact measurements appear even more advantageous if applied for measuring coronary activity in animal models. Research, development and testing of medication and gene therapy require multiple phenotype examinations of animal models. ECG registrations, for example, in rodents, are possible only if the animals are anesthetized, otherwise they get over excited and the ECG would contain intolerable signal artifacts. Another pitfall is that cardiac rhythms of an anesthetized animal are not natural. Although alternative telemetry methods are applied frequently, they are rather time- and effort- consuming. It was demonstrated that MCG of an animal in its conscious and natural condition corresponds the most to normal physiological conditions.

2. It is known that the distribution of the wave fronts of the myocardium excitation and restoration moves from the endocardium to epicardium and backwards and normally is ensured by the prevalence of radial action currents. In a general case, the temporal and amplitude correlation between the radial and tangential components of the currents is determined by current-structure interaction inside the myocardium. Registering ECG potential signals gives the possibility to analyze the dynamic changes of predominantly the radial current components. By registering Z component of the heart magnetic field, in fact, the signals registered are related to the current that is tangent-directed relative to the measuring plane. It is evident, that abnormal alteration of the tangent component of the current demonstrates functional and/or pathological changes in the current-structure balance even in cases when the radial current components remain intact.

3. Another advantage along with the no-contact procedure is the immobility and hence repeatability of the detector configuration. The regularity and repeatability of the positions of the measuring points of the grid overplays any of the electrode systems.

4. MCG takes account of the space components of the heart magnetic field that are measured as vector values, whereas in case of ECG the heart electric field is defined as scalar value. The new feature vs. the standard ECG is the transition from the registering of one-dimensional curves in time to MCG mapping (tracing of 2D dynamic maps of the magnetic field) that enables to visualize the electro-physiological substrate. The most topical MCG application is the 3D imaging of electro-physiological processes in case of arrhythmias that occur as the result of re-entry mechanism. According to the authors' proper observations and also those of certain other researchers, the patients affected with paroxysmal or persistent types of atrium tremor can show circular distribution of the current density vector even during the inter-paroxysm period. It is also noteworthy, that abnormal currents are registered in the period corresponding to the P wave at the surface ECG, which proves the atrial origin of the former.

Results and Discussion

Assessment of the level of proarrhythmic heterogeneity of the myocardium

Sudden cardiac death is the most severe and immediate case of IHD that is most often connected to the ventricular tachyarrhythmias both of the ischemic and non-ischemic origin that is why identification of the high-risk patients' groups is of high importance. Similar to the standard 12-channel ECG, magnetocardiography allows to see the prolongation of QT interval, heterogeneity of de- and repolarization, calculate the variability of the cardiac rhythm. At the same time, MCG is more sensitive to the arrhythmogenic tangent currents and identifies the electrically hidden eddy currents. It is known from certain sources that the

autopsy of post-infarction patients affected by ventricular tachycardia often shows the areas of narrowed fibrosis-affected subendocardium that can be the source and the generator of such currents. The electric properties of the ventricular myocardium are extremely heterogeneous and the dispersion of repolarization can be an important factor that preconditions the heterogeneous phenomena in the function of the ionic channels. The electrophysiological mechanism for the development of significant electric heterogeneity of repolarization in heart disease is not well understood. The changes in the action potential duration (APD) precondition the dispersion of repolarization, hence the initial level of APD differences exists even in the healthy myocardium. Electrical differences that are the result of the differences in the speed of renewal of the transitory outgoing ion fluxes that are most visible in-between the epicardium, the medium section of the myocardium (M-cells) and the endocardium. Results from a number of research demonstrated that high gradients of density and frequency-dependent properties of the transitory source current exist inside different layers of ventricle wall. It is known, that the principle singularity of an M-cell is its capacity to prolong the action potential compared to epi- and endocardial layers for the period of rhythm deceleration. According to data from different research, accumulation of M-type cells characterized by the most prolonged action potential is observed in the side wall along the distance from the subepicardium stratum up to the medium myocardium layer, inside the anterior wall in the subendocardium stratum up to the medium layer of myocardium, and along the whole area of left ventricle outflow tract. M-cells are also present inside the deep layers of papillary muscles, trabecules and the interventricular septum. The tissue sections obtained from M-areas showed the increased AP duration by 100 ms compared to the sections of epicardium and endocardium for the 2000 ms cycle or more. Although in case of normal electrophysiological properties, in the intact cardiac muscle the local differences in the AP duration are not registered by electro-potential methods due to the electrotonic connection between the cells and their layers. As the result of the difference in duration of the 3rd and 3rd phases of repolarization in the three types of cells, on the two sides from M-cells there develop electrically opposite gradients that are mostly responsible for forming the T wave. At the beginning of the T wave the epicardium is being repolarized and at its end – the M-cells. The final section of the epicardium repolarization coincides with the peak of the T wave, and repolarization of M-cells coincides with the end of T wave. This means that the action potential duration of M-cells terminates QT interval. At the same time, APD of the epicardium determines the QT wave interval. Hence, the interval Tapex-Tend can be used for the analysis of the transmural electrical heterogeneity of the repolarization inside the medium layer of the myocardium. C. Yan GX and C. Antzelevitch insist that it is the interval Tapex-Tend that reflects the transmural dispersion of refractoriness that can be related to the 2nd phase of re-entry [46]. The heterogeneity of the repolarization should be measured in diseased myocardial segments under physiological conditions by means of non-invasive imaging of cardiac electrogenesis with magnetic field mapping. Under these recording conditions the transmural heterogeneity of the repolarization in patients with ventricular extrasystolia (VE) would be greater than in similar patients without VE and would be associated with ventricular mechanical remodeling. MCG mapping creates the opportunity to identify myocardium segments affected by abnormally increased heterogeneity, which serves as an independent marker of high arrhythmogenic predisposition and of the increased risk of arrhythmia, specifically in case of ventricular tachycardia and ventricular fibrillation.

At the Tapex-Tend interval the following MCG parameters are being assessed: the direction angle of the current density, the angle shift of the maximum current density, deviation of the vector of maximum current density (VMCD), measured at every 10 ms of repolarization. In the results, values for direction of the largest CDV, its deviation ($16,4^\circ \pm 1,2$ vs. $5,06^\circ \pm 0,90$; $P < 0,0001$) and shift ($8,78 \pm 0,67$ vs. $4,71 \pm 1,20$ sm; $P < 0,01$) during the T wave-end interval differed significantly between the groups of patients with VE and without VE. So, transmural repolarization heterogeneity was

greater ($P < 0,01$) in patients with VE than in those without VE. The patients with VE had significantly ($P < 0,05$) reduced left ventricular systole-diastolic velocities (Sm $8,73 \pm 0,64$ vs. $11,06 \pm 0,56$ sm/s; $P < 0,01$, Em $10,6 \pm 0,81$ vs. $13,7 \pm 0,84$ sm/s; $P < 0,05$, Am $8,73 \pm 0,64$ vs. $11,07 \pm 0,56$ sm/s; $P < 0,05$), thickened interventricular septum ($1,120 \pm 0,028$ vs. $1,02 \pm 0,04$ sm; $P < 0,05$) and also increased intra- ($0,030 \pm 0,004$ vs. $0,016 \pm 0,003$ s; $P < 0,05$) and interventricular ($0,037 \pm 0,005$ vs. $0,022 \pm 0,003$ s; $P < 0,05$) delay [32]. Increase in the values of the angle direction, deviation, and, especially, shift of VMCD at Tapex-Tend interval in patients affected by ventricular extrasystole are conditioned by the non-homogeneous distribution of ion fluxes under the conditions of defeated electrotonic connection between the cells and the layers. Obviously, the discontinuity in the myocardium tissue architecture affects the reflection of the density and direction of the local source currents. Dispersion of repolarization and, correspondingly, of the source currents are dynamically modified by both the renewal properties of individual cardiomyocytes and cell layers and the frequency of cardiac contractions and the grading of the process. The substantiation of the above approaches is based on the notion that electrophysiological alternation of cells and their membranes is associated with remodeling after an ischemic attack or after a myocardium infarction and is active in the process of arrhythmogenesis and the development of 'electromechanical irresponsibility' in the areas of myocardial dysfunction. It is known that electrical remodeling antecedes the structural and geometrical changes in myocardium and this makes MCG more sensitive compared to other non-invasive methods in reflecting pathology processes that take place. The increased transmural heterogeneity of the repolarization, which can be tested by the newest non-invasive imaging technique, magnetocardiography, may lead to ventricular arrhythmia associated with slight (below the pathology margin) ventricular mechanical remodeling. To estimate the efficacy and the individual selection of anti-arrhythmic therapy, up till now the clinics apply electrophysiological examinations on a wide scale. Yet, results received from applying the method described here in show 30–70 per cent discrepancy vs. the clinical effect of long-term anti-arrhythmic therapy. Dynamic MCG examinations could help receive additional factors indicating the readiness of myocardium towards electrical destabilization and the risk of arrhythmia. Patients affected with ventricular dysfunctions show abnormalities in repolarization characterized by circular direction and revealed, correspondingly, at the interval of T wave. Identifying of the transmural dispersion of repolarization characterized by the abnormal current direction or the presence of additional currents at the interval Tapex-Tend gives the marker of increased risk in developing ventricular tachyarrhythmia. The conducted examinations also proved that MCG data correlate with the ECG data of high resolution. It was determined that patients with late potentials of ventricles or late potentials of atria show abnormalities at MCG expressed as increased heterogeneity of de- and repolarization. In this connection rather conspicuous are the results of examinations conducted on patients affected with frequent ventricular extrasystolia as the result of delayed after depolarization (DADs). Human ventricular cell studies have shown that the $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange current ($I_{\text{Na/Ca}}$) contribute to the transient sink current (I_{ti}). I_{ti} is responsible for the proarrhythmic delayed after-depolarizations (DADs). Although DADs are generally accepted to be Ca^{2+} -dependent, the relationship between sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} release and DAD amplitude has not been measured, partly because the underlying Ca^{2+} -activated currents are hard to control. The overall objective of our study demonstrated the efficacy of MCG in the diagnosis of the Ca^{2+} overload in an area of the heart in patients showing DADs. Three MCG-based indices, namely direction of the largest CDV, total current density and maximum value of the current density vectors during Tapex-Tend and electric diastole showed a significant difference between DADs patients and the control group. Although Ta-Te interval was shortened in patients presenting with DADs they had additional current density peak during electric diastole interval (fig. 4). We localized and visualized the current source distribution corresponding to the Ca^{2+} -activated currents successfully. If such current reaches the threshold, it induces the onset of a focal extrasystole. We

also found effect of verapamil, calcium-channel blocker, on these indices in DADs patients [37]. Thus, the conclusion is that MCG is a promising procedure for a non-invasive testing as well as a screening method for localization of an area of the heart with the Ca^{2+} overload which provides a substrate that favors electrical abnormalities and might initiate a focal extrasystole.

Record of the averaged ECG signal (SAECG) of high resolution was successfully employed in different clinical equipment to avert the risk of life-threatening ventricular arrhythmias. The technique is not always applicable in patients with bundle branch block and it is also not able to see the deviations within *QRS*-complex, which are its major limitations. The latter is important because the site of myocardium, which causes ventricular tachycardia (VT) is often activated simultaneously with other sites, tissues of which in normal condition and with stronger signal amplitude make deviations almost untraceable on body's surface. Record of averaged ECG signal allows browsing *QRS* and determining value of *QRS* fragmentations. This process resulted in precise prediction of VT and fibrillation of ventricles (FV). MCG is similarly used to calculate intra-*QRS*-fragmentation in patients prone to ventricular arrhythmias. "Case-control" study with MCG and SAECG allowed correct identification of patients with VT and without it after myocardial infarction. In other examinations of post-infarction patients intra-*QRS*-fragmentation on MCG was reduced by further successful surgical subendocardial resection of VT substrate. It was supposed that MCG deviations result from tissues responsible for repetitive VT after myocardial infarction.

An implantable cardioverter-defibrillator (ICD) is a technique to avert the risk of sudden death in patients with the dysfunction of left ventricle. Nonetheless, with low EF in ICD therapy (EF less than 40 % in MADIT-II or SCD-HeFT) there is a need for more precise attributes. P. Korhonen et al. [34] showed that intraventricular fragmentation (IVF) at MCG, which correlates with slow conduction in intraoperative mapping, used in patients with postinfarction cardiosclerosis and ventricular tachycardia in the anamnesis. Further on they used IVF at MCG as a predictor of sudden cardiac death cases. IVF has the advantages before alternation of T-wave and nonsignal-averaged ECG: firstly, it is wider application as patients with fibrillation of atria, bundle branch block, or after therapy with β -blockers are proper candidates for MCG examination; secondly, by means of *QRS* fragmentation the deviations within *QRS* complex are examined but not within later periods. In patients with GMI and dysfunction of left ventricle the increase of intra-*QRS*-fragmentation on a MCG predicts both rhythm disorders and lethality, whereas deviations on an ECG predict only lethality. When multipurpose analysis is performed *QRS* fragmentation on MCG was the major predictor of arrhythmias with the risk rate of 5,1 (95 % interval of reliability 1,7–15,9) (EF less than 30 % : risk rate 3,1: 95 % reliability interval 1,1–8,8). Combined criteria of intra-*QRS*-fragmentation and low ejection fraction predict arrhythmic phenomena if suppose that MCG analysis can give information supplement to ventricular dysfunction [16].

Diagnosis of myocardial ischemia and assessment of its intensity

Studies of the diagnostic properties of MCG to identify ischemia and myocardial disorders started as early as in 70-s of last century. D. Cohen et al. [7] in 1975 carried out experiments on dogs in order to study *ST* segment after the occlusion of the coronary artery, and in 1983 they studied *ST* segment while the test was conducted with a physical load. It was noted that with the myocardial ischemia isoline and *ST* segment are moving in opposite direction. With GMI the shift of an isoline approximately equaled to that of *ST*. With exertional stenocardia shift of *ST* segment makes about 70 % of that of an isoline. With subendocrinal ischemia the depression of *ST* segment is seen, whereas with transmural myocardial ischemia *ST* segment is elevated. If left bundle branch block occurs the differences are not possible to assess. If pains occur behind a thorax with complete bundle branch block on ECG it is important to make an early diagnosis of acute coronary syndrome. Since then numerous research were carried out and various approaches developed, including morphology analysis of magnetic field maps, analysis of MC-curves, inverse problem solutions and analysis of current distributions

with a number of indicators identified. For instance, in the last decade such indicators were proposed as $ST-T$ integral and shifts in ST angle to assess the presence of myocardial ischemia and a pool where hemodynamically significant stenosis of a coronary artery can be identified.

J. Park et al. [22] proved better sensitivity and specificity of the MCG as against studies of I-troponin in patients before coronarography, which evidently is connected with earlier changes in repolarization. E. g. specificity and sensitivity of MCG made 93,5 % and 86,9 % accordingly, whereas those with studies of I-troponin made 37,5 % and 56,8 %. Density of transitory currents of action can change along with ischemia after distinct myocardial infarction, with myocardium hypertrophy etc. Local change of the duration of currents of action in the area of pathological perfusion can be an independent marker of developing myocardial ischemia. MCG studies are essential of intramural inhomogeneity of excitation and restoration of myocardium so as to diagnose, predict the course of disease and assess how effective is the treatment.

K. Tolstrup et al. [41] were comparing MCG characteristics and positive and negative predictive value (PPV and NPV) of the results of stress single photon tomography (SPECT), MCG and ECG in 75 patients before coronarography. Symptoms, pain in thorax, level of I-troponin were examined in each patient. The account was taken of age, sex, presence of hypercholesterinemia, hypertension, diabetes, myocardial infarction, and coronary ventriculography (CVG) in the anamnesis. Results of examinations along with the indicated characteristics demonstrated high specificity and sensitivity, PPV and NPV of the method were 85,7 %, 87,1 %, 64,3 % and 95,7 % accordingly. Changes in depolarization and repolarization processes caused by metabolic dysfunctions in viable myocardium are not always registered by surface ECG. In patients with IHD, acute myocardial infarction the load testing is informative and has proved prognostic value, although it is connected with certain limitations and contraindications. Therefore, MCG as a non-invasive technique, application of which does not require loading and which furnishes information on electrophysiological processes in myocardium sensitive to ischemia, is an important and promising area in present cardiology. It is known that ischemia changes electrophysiological properties of myocardium and, in particular, results in regional differences of APD to a larger extent than tachycardia. To identify ischemia with MCG examinations the current density vectors of ST segment are mapped. Repolarization interval is conditionally divided in two subintervals (ST -Tapex and Tapex-Tend) in each of which three characteristics are considered (direction angle of vector of maximum current density, direction deviation of maximum current density vector). ST -Tapex interval is the most specific and sensitive to identify ischemia and evaluate forecast of the disease progress – 60 ms from point J to the peak of T wave which characterizes regional electric heterogeneity of myocardium in the “ischemia window”. Clinical examinations showed that in patients with proved IHD spatial and time changes in current density vectors in the said interval differ from those in healthy individuals and progress depending on the graveness of the disease. Thus, total deviation of current density vector by ST -Tapex makes in average $2,5^\circ$ in healthy individuals. In patients with acute myocardial infarctions and positive stress-test it increases up to 10° and more [33]. The new MCG parameter (Δ -RTapex) was proposed for the first time by V. Sosnytskyy [35]. It is calculated as a difference between direction angles of CDV of the peak of T-wave and R-wave. α -Tapex corresponds to the basic direction of electric activity of a heart during repolarization and α -R during depolarization. Presence of residual ischemia in patients (pts) with acute myocardial infarction (AMI) may result from failed or incomplete revascularization or it may associated with inadequate tissue perfusion and no-reflow phenomena [1, 2, 8]. Hence, value of detection of viable myocardium susceptible to ischemia early after AMI could not be overestimated. It is important for reconsidering treatment plan for more aggressive medical management or referral of AMI pts to cardiac catheterization [2]. De- and repolarization abnormalities associated with reversible metabolic differences in viable myocardium are not always detectable by means of resting ECG. Stress testing have established

prognostic value and may help to reveal ischemic differences which are likely to be associated with abnormal myocardial perfusion [13, 21, 43]. Despite convenience and accessibility of this methodology there are certain limitations and contraindications, especially early after AMI [21]. Therefore we focused on development of risk-free non-invasive method, which would be able to provide information on electrophysiological properties of myocardium susceptible to ischemia. It was reported in numerous studies that MCG is safe and useful for assessment of pts with coronary artery disease and may locate myocardial damage after MI but data on assessment of pts with acute ST-segment elevation MI (STEMI) in terms of detection of electrophysiological differences in viable underperfused myocardium is still lacking. Of MCG parameters directions of main vector of current density distributions (VCDD) on T -apex ($\alpha-T_{\text{apex}}$) and differences in directions of VCDD on R and Tapex ($\Delta-RT_{\text{apex}}$) were analyzed [35]. Presence of signs of ischemic differences in AMI pts was assessed using treadmill testing on 7–10 day after AMI. EchoCG, MCG-mapping and exercise ECG were performed within 24-hours period. Additionally signal-averaged high resolution ECG was performed on in pts with AMI and positive stress test and in AMI pts without ischemic changes on stress test. Dispersion of descending part of T -wave was measured and corrected for heart rate using Basset's formula ($cTa-Te$). Parameters were compared using ANOVA with post-hoc tests after assessment for normality of distributions and equality of variances. Statistical analyses were performed using SPSS 10.0. Study revealed that abnormalities in electrophysiological properties of myocardium were most pronounced in STEMI pts with positive stress ECG. $\Delta-RT_{\text{apex}}$ was highest in the patients with AMI and positive stress test ($90,8 \pm 10,7$ degrees) compared to other patients: $51,6 \pm 12,4$ degrees in AMI pts without ischemic changes on stress test, $43,0 \pm 4,5$ in CAD pts without MI history and $30,0 \pm 16,4$ degrees in healthy. We have assumed that AMI patients who developed ischemic changes in stress ECG were most likely to have viable underperfused myocardium. Hence, we evaluated sensitivity and specificity of MCG parameters using stress-ECG data as a standard. It was detected that parameter $\Delta-RT_{\text{apex}} > 65^\circ$ had 70 % sensitivity and 82 % specificity for detection of electrophysiological changes in viable myocardium susceptible to ischemia.

Parameter $\alpha-T_{\text{apex}}$ was significantly higher in STEMI pts parameter with positive stress-test compared to healthy (149 vs. 41,8 degrees, $P < 0,05$) but did not differ significantly between the other groups. This parameter did not have sufficient diagnostic accuracy. Parameter $\alpha-T_{\text{apex}}$ corresponds to direction of VCDD during repolarization, reflecting main orientation of electrical activity of the heart during repolarization. $\Delta-RT_{\text{apex}}$ considers differences in directions of VCDD during de- and repolarization, thus is different from $\alpha-T_{\text{apex}}$ and may reflect concept of "ventricular gradient" [14]. It is known that de- and repolarization are synchronized, determined and provide well-coordinated contraction and relaxation of cardiac myocytes. Desynchronization of de- and repolarization may occur under conditions of ischemia, injury and inadequate perfusion of myocardium. We consider that $\Delta-RT_{\text{apex}}$ may reflect this process. Gradual increase of this parameter in study groups depending of presence of ischemia and myocardial injury may prove this hypothesis. As study by V. Sosnytskyy, O. Parkhomenko and O. Gurieva, revealed $\Delta-RT_{\text{apex}}$ was significantly correlated with $cTa-Te$ in the patients with AMI and positive stress test. This may be a result of increased transmural heterogeneity of repolarization in AMI patients with signs of ischemia and indicated that these pts are under higher risk of development of cardiac arrhythmias.

Conclusions. Magnetocardiography has the potential to make a valuable contribution in basic examination and analysis of biosignals of a heart, in particular whilst all vector components are used, vast spatial coverage and excellent signal quality. Browsing the data for the sake of reliability by QT-interval can be useful for the better reproducibility of high performance MCG. Improvement of the signal analysis and visualization technique will be essential for better view of the method. Magnetocardiogram of a fetus and models of animals possesses solid advantages and

soon can be implemented. Depending on the results of recent clinical tests first applications can become available for the routine diagnostic examinations.

MCG in therapeutic practice can be used to address the following objectives: a) determining presence and intensity of myocardial ischemia, including that at an early stage. It is shown that MCG at rest has high sensitivity to chronic IHD even in patients with stable or slightly changed ECG at rest; MCG examination helps to realize if there are indications for medical antianginal therapy, specify indications for coronarangiography; b) assess effectiveness of antianginal therapy, including period after cardiac infarction. The examination helps to determine change of dose or antianginal medicine; c) assess the risk of paroxysm of ventricular tachycardia. The examination allows to selecting individual regime of antiarrhythmic therapy, specify indications for invasive electrophysiological examination (EPE); d) objectivize presence of cardiac deficiency (CD). Examination helps to assess electrophysiological differences caused by CD at preclinic or early stage of the disease, helps to make unbiased and timely assessment of intoxication by cardiac glycosides. To address these objectives it is possible to employ unique qualitative and quantitative criteria diagnostic sensitivity of which makes from 70 % to 95 %, specificity from 60 % to 90 %.

Acknowledgment. The author thanks Artem Boroday for excellent professional assistance. The author is grateful to Prof. L. Stadnyuk for his professional suggestion. The author is also grateful KMG Company for their great technical assistance. This work was supported by the Science and Technological Centre in Ukraine (STCU) under project No 4719.

References

1. *Acampa W., Spinelli L., Petretta M.* et al. Prognostic value of myocardial ischemia in patients with uncomplicated acute myocardial infarction: direct comparison of stress echocardiography and myocardial perfusion imaging // *J. Nucl. Med.* – Vol. 46, N 3. – P. 417–423.
2. *Antman E. M., Anbe D. T., Armstrong P. W.* ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction-executive summary // A report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol. 44, N 3. – P. 671–719.
3. *Baule G. M., McFree R.* Detection of magnetic field of the heart // *Am. Heart J.* – 1963. – Vol. 55. – P. 95–96.
4. *Brockmeier K., Comani S., Erne S. N.* Magnetocardiography and exercise testing // *J. Electrocardiol.* – 1994. – Vol. 27. – P. 137–142.
5. *Brockmeier K., Schmitz L., Bobadilla Chavez J.* et al. Magnetocardiography and 32-lead potential mapping: repolarisation in normal subjects during pharmacologically induced stress // *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* – 1997. – Vol. 8. – P. 615–626.
6. *Chaikovskiy I., Kohler J., Hecker T., Heiler B.* Detection of coronary artery disease in patients with normal or unspecifically changed ECG on the basis of magnetocardiography // In: *Biomag2000 Proceedings of the 12th International Conference on Biomagnetism.* – Helsinki: University of Technology, Espoo, 2001. – P. 565–568.
7. *Cohen D., Hosaka H.* Magnetic Field Produced by a Current Dipole Part II // *J. Electrocardiology.* – 1976. – Vol. 9. – P. 409–417.
8. *Dahl J., Althoefer C., Buchin P.* et al. Effect of myocardial viability and coronary revascularization on clinical outcome and prognosis: a follow-up study of 161 patients with coronary heart disease // *Z. Kardiol.* – 1996. – Vol. 85, N 11. – P. 868–881.
9. *Fagaly R. I.* Superconducting quantum interference device instruments and applications // *Review of scientific instruments.* – 2006. – Vol. 77. – P. 101101.1–101101.45.
10. *Flug M., Achenbach S., Moshage W.* et al. Bicycle ergometric stress in healthy probands: differences between magnetocardiography (2-plane measurement) and electrocardiography // *Biomed. Tech.* – 1997. – Vol. 42. – P. 241–242.
11. *John R. M., Taggart P. I., Sutton P. M.* et al. Endocardial monophasic action potential recordings for the detection of myocardial ischemia in man: a study using atrial pacing stress and myocardial perfusion scintigraphy // *Am. Heart J.* 1991. – Vol. 122, N 6. – P. 1599–1609.
12. *John R. M., Taggart P. I., Sutton P. M.* et al. The interrelation between the monophasic action potential duration, cycle length and ischaemia in the human left ventricle // *Eur. Heart J.* – 1992. – Vol. 13, N 3. – P. 310–305.

13. Gibbons R. J., Antman E. M., Alpert J. S. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article // A report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines // J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 40. N 8. – P. 1531–1540.
14. Kardys I., Kors J. A., van der Meer I. M. et al. Spatial QRD-T angle predicts cardiac death in a general population // Eur. Heart J. – 2003. – Vol. 24. – P. 1357–1364.
15. Kazutaka Gima, Xoral Rudy, Ionic Current. Basis of Electrocardiographic Waveforms, A Model Study // Circulation Research. – 2002. – Vol. 3. – P. 889–896.
16. Korhonen P., Montonen J., Mäkijärvi M. et al. MCG intra-QRS- fragmentation analysis in the identification of patients with sustained ventricular tachycardia after myocardial infarction // Pacing Clin Electrophysiol. – 2001. – Vol. 24. – P. 1179–1186.
17. Koch H. SQUID magnetocardiography status and perspectives // IEEE Transactions on Applied Superconductivity. – 2001. – Vol. 11, N. 1. – P. 49–59.
18. Lue W. M., Boyden P. A. Abnormal electrical properties of myocytes from chronically infarcted canine heart: alterations in Vmax and the transient outward current // Circulation. – Vol. 85, N 3. – P. 1175–1188.
19. Lukas A., Antyevitch C. Differences in the electrophysiological response of canine ventricular epicardium and endocardium to ischemia: role of the transient outward current // Circulation. – 1993. – Vol. 88. – P. 2903–2915.
20. Nabauer M., Beuckelmann D. J., Uberfuhr P., Steinbeck G. Regional Differences in Current Density and Rate Dependent Properties of the Transient Outward Current in Subepicardial and Subendocardial Myocytes of Human Left Ventricle // Circulation. – 1993. – Vol. 93, N 1. – P. 168–177.
21. Nielsen J. R., Mickley H., Damsgaard E. M., Froland A. Pre-discharge maximal exercise test identifies risk for cardiac death in patients with acute myocardial infarction // Am. J. Cardiol. – 1990. – Vol. 65. – P. 149–153.
22. Park P., Chung N., Hugenholz P., Jung F. Magnetocardiography predicts coronary artery disease in patients with acute chest pain // Ann. Noninv. Electrocardiol. – 2005. – Vol. 10. – P. 312–323.
23. Pesola K., Oostendorp T., Nenonen K. Uniform Double Layer Solutions for Magnetocardiographic and Body Surface Potential Mapping Data // Tohoku University Press, Recent Advances in Biomagnetism. – 1999. – P. 290–293.
24. Pike G. K., Bretag A. H., Roberts M. L. Modification of the transient outward current of rat atrial myocytes by metabolic inhibition and oxidant stress // J. Physiol. (Lond). – 1993. – Vol. 470. – P. 365–382.
25. Plonsey R. An evaluation of several cardiac activation models // J. Electrocardiol. – 1974. – Vol. 7. – P. 237–244.
26. Plonsey R. Capability and limitations of electrocardiography and magnetocardiography // IEEE Trans Biomed. Eng. – 1972. – Vol. 19. – P. 239–244.
27. Prakash C., Viswanathan R., Shaw M., Rudy Y. Effects of Ikr and Iks Heterogeneity on Action Potential Duration and Its Rate Dependence, A simulation Study // Circulation. – 1999. – Vol. 99, N 18. – P. 2466–2474.
28. Ramon C., Wang Y., Haueisen J., Schimpf P. Effect of myocardial anisotropy on the torso current flow patterns, potentials and magnetic fields // Phys. Med. Biol. – 2000. – Vol. 45. – P. 1141–1150.
29. Romanovych S., Steinberg F., Sosnytsky V., Ivanova S. Imaging of heart biomagnetic sources by current lines in a plane using the magnetic moments method // Proceedings of the EMBEC99. – 1999. – Part 1. – P. 410–411.
30. Roth B. J., Wikswo J. P. Electrically silent magnetic field // Biophysical J. – 1986. – Vol. 50. – P. 739–745.
31. Schmid P., Niederes P., Lunkenheimer P. P. The anisotropic structure of the human left and right ventricles // Technol. Health. Care. – 1997. – Vol. 5, N 1–2. – P. 29–43.
32. Sosnytskaya T., Boroday A., Sosnytskyy V. Detection of patients with ventricular extrasystolia using cardiac magnetic field mapping at rest // Eur. Heart J. – 2008. – Vol. 29 (Abstract Suppl.). – P. 169.
33. Sosnytska T., Parkhomenko A., Gurjeva O., Sosnytskyy V. Detection of viable myocardium susceptible to ischemia in patients early after myocardial infarction using magnetocardiography // 8-th International Congress on Coronary Artery Disease. – 2009. October 11–14, Prague, Czech Republic. – P. 624.

34. *Sosnytska T., Sutkovyy P., Sosnytsky V., Koronovska E.* Magnetic Reconstruction of Circulating Excitation // S. Supek and A. Sušac (Eds.): Advances in Biomagnetism – BIOMAG2010, IFM-BE Proceedings. – 2010. – Vol. 28. – P. 417–419.
35. *Sosnytsky V. N., Gurjeva O. S., Parkhomenko A. N.* et al. Detection of viable myocardium susceptible to ischemia in patients with ST-segment elevation myocardial infarction using magnetocardiography // International Congress Series 1300, ELSEVIER. – 2007. – P. 520–523.
36. *Sosnytsky V. N., Voitovych I. D.* Application of Superconducting electronics to registration of biomagnetic Signals // J. de Physique IV. – 1996. – Vol. 6. – P. C.3–417–C.3–422.
37. *Sosnytsky V. N., Stadnyuk L. A., Sosnytska T. V.* Detection of the Ca²⁺ overload in patients presenting with delayed afterdepolarization using cardiac magnetic field mapping at rest // Eur. Heart J. – 2010. – Vol. 31 (Abstract Suppl.). – P. 264.
38. *Sosnytsky V., Stadnyuk L.* MCG: New Insights into Old Ideas // Proc. 14th Intern. Conf. on Biomagnetism: Biomag 2004 Ltd: Boston (USA). – 2004. – P. 342–343.
39. *Taccardi B., Lux R. L., Ershier P. R.* et al. Anatomical architecture and electrical activity of the heart // Acta Cardiol. – 1997. – Vol. 52, N 2. – P. 91–105.
40. *Teneick R. E., Zhang K., Harvey R. G., Bassett A. L.* Enhanced functional expression of transient outward current in hypertrophied feline myocytes // Cardiovasc Drugs. – 1993. – Vol. 7. – P. 611–619.
41. *Tolstrup K., Madsen B. E., Ruiz J. A.* et al. Non-invasive resting magnetocardiographic imaging for the rapid detection of ischemia in subjects presenting with chest pain // Cardiology. – 2006. – Vol. 106, N 4. – P. 270–276.
42. *Tsukada K., Yokosawa K., Kandori A., Sasabuchi H.* Newly developed magnetocardiographic system for diagnosing heart disease // Hitachi Review. – 2001. – Vol. 50, N 1. – P. 13–17.
43. *Valeur N., Clemmensen P., Saunamaki K., Grande P.* DANAMI-2 investigators. The Prognostic value of pre-discharge exercise testing after myocardial infarction treated with either primary PCI or fibrinolysis: a DANAMI-2 substudy // Eur. Heart J. – 2005. – Vol. 26. – P. 119–127.
44. *Wiener N., Rosenblueth A.* The mathematical formulation of the problem of conduction of impulses in a network of connected excitable elements, specifically in cardiac muscle // Arch. Inst. Cardiologia de Mexico. – 1946. – Vol. 16. – P. 205–265.
45. *Winklmaier M., Achenbach S., Trahms L.* et al. Bicycle stress in healthy subjects: differences between ECG and biplane MCG // Med. Biol. Eng. Comput. – 1999. – Vol. 37. – P. 1478–1479.
46. *Yan G. X., Antzelevic C.* Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of long QT syndrome // Circulation. – 1998. – Vol. 98. – P. 1928–36.

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МАГНИТНОГО КАРТИРОВАНИЯ

Т. В. Сосницькая (Киев)

Разработана технология неинвазивного скрининга кардиологических заболеваний на ранней стадии. Отображение токов действия с помощью магнитного картирования является новой технологией оценки уровня электрической гетерогенности миокарда. Результаты обследования больных ишемической болезнью сердца и с желудочковыми нарушениями его ритма показали высокий потенциал магнитокардиографии в фундаментальном и клиническом изучении биосигналов сердца, что возможно благодаря высокому разрешению и хорошему качеству сигналов с использованием их векторной природы.

Ключевые слова: магнитокардиография, электрическая гетерогенность, электрокардиография, неинвазивная электрофизиология, аритмия.

КЛІНІЧНЕ ЗАСТОСУВАННЯ МАГНІТНОГО КАРТУВАННЯ

Т. В. Сосницька (Київ)

Розроблена технологія неінвазивного скринінгу кардіологічних захворювань на ранній стадії. Відображення струмів дії за допомогою магнітного картування є новою технологією оцінки рівня електричної гетерогенності міокарда. Результати обстеження хворих на ішемічну хворобу серця і з шлуночковими порушеннями його ритму показали високий потенціал магнітокардіографії у фундаментальному та клінічному вивченні біосигналів з використанням їх векторної природи.

Ключові слова: магнітокардіографія, електрична гетерогенність, електрокардіографія, неінвазивна електрофізіологія, аритмія.

О. Ю. ГАЛЮТІНА, О. В. БИЧАК

ЗВ'ЯЗОК БЕЗБОЛЬОВОЇ ІШЕМІЇ МІОКАРДА З ПЕРЕБІГОМ РЕВМАТОЇДНОГО АРТРИТУ ТА ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЄЮ

НДІ реабілітації інвалідів Вінницького національного медичного університету,
Вінницький обласний центр медико-санітарної експертизи <alena@list.ru>

Мета дослідження – вивчити частоту та тривалість безбольової ішемії міокарда (ББІМ) й оцінити її зв'язок з перебігом ревматоїдного артриту (РА) і гіпергомоцистеїнемією (ГГЦ). Обстежено 63 хворих на РА, у яких визначали рівень гомоцистеїну крові, маркери запалення та вивчали епізоди ББІМ за добовим (холтеровським) моніторингом ЕКГ. У хворих на РА досить часто реєструється «німа» ішемія міокарда, яка асоціюється з активністю основного захворювання (високий рівень С-реактивного білка, шкала активності хвороби, НАQ, кількість набряклих, болісних суглобів) та ГГЦ, тоді як тривалість захворювання мала менше значення у формуванні ББІМ.

Ключові слова: ревматоїдний артрит, гомоцистеїн, маркери запалення, безбольова ішемія міокарда.

У зв'язку з низькою фізичною активністю хворих на ревматоїдний артрит (РА) клінічна маніфестація ішемічної хвороби серця (ІХС) зустрічається рідко, при цьому «німа» ішемія міокарда, за даними різних авторів, виявляють у 50–71 % випадків [1, 11].

Очевидно, до факторів раннього атерогенезу, крім таких традиційних, як вік, стать, дисліпідемія, інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія (АГ), тютюнокуріння, належать і такі, як гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ), гіперцитокінемія, високий рівень С-реактивного білка (СРБ) тощо [2, 5, 7, 8]. Відомо, що високий вміст гомоцистеїну (ГЦ), прозапальних цитокінів, СРБ асоціюється з розвитком ІХС, гострого коронарного синдрому, передчасної летальності тощо [4, 6, 10]. Разом з тим у хворих на РА існують всі передумови до підвищення вмісту в крові ГЦ, маркерів запалення і відповідно раннього розвитку серцево-судинної патології.

Мета статті – вивчити частоту та тривалість безбольової ішемії міокарда (ББІМ) й оцінити її зв'язок з перебігом РА.

Матеріали і методи. Обстежено 63 хворих на РА (44 жінки і 19 чоловіків) віком 27–65 років, середній вік – (46,8 ± 9,8) року. Середня тривалість захворювання становила (8,1 ± 6,1) року (1–30 років). Діагноз РА встановлювали на основі АКР-критеріїв (1987). Контрольну групу становили 55 осіб відповідного віку та статі.

Клінічне обстеження включало визначення активності РА за шкалою активності хвороби (ШАХ₂₈) [9], кількості набряклих та болісних суглобів, функціонального стану хворих, який оцінювали за опитувальником стану здоров'я (НАQ) [3].

ШАХ₂₈ розраховували за формулою:

$$\text{ШАХ}_{28} = 0,56 \cdot \sqrt{(\text{КБС}_{28})} + 0,28 \cdot \sqrt{(\text{КНС}_{28})} + 0,70 \cdot \ln (\text{ШОЕ}) + 0,014 \text{ ЗСЗ},$$

де КБС – кількість болісних суглобів з 28; КНС – кількість набряклих суглобів з 28; ЗСЗ – загальний стан здоров'я, який оцінювали за візуальною шкалою 100 балів; 0 – найкращий можливий стан здоров'я, 100 – найгірший; ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів.

У сироватці крові визначали рівні СРБ, α -фактор некрозу пухлини (α -ФНП) та ГЦ імуноферментними методами з використанням стандартних наборів фірми "Diagnostic Automation Inc." (США), "Chemicon International" (Temecula, CA) та "Axis-Shield" (Велика Британія) відповідно.

Добове (холтерівське) монітування ЕКГ проводили за програмно-апаратним комплексом – холтерівські системи моніторингу ЕКГ “DiaCard”, реєстратор: модель 02100, програмне забезпечення версія 1.0.40, розроблений АОЗТ «Сольвейг» (Україна).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за стандартними статистичними програмами “Microsoft Excel” для Windows-2000. Оцінювали середнє значення, стандартні помилки, достовірність різниці за *t*-критерієм Стюдента. При порівнянні частоти змін використовували критерій Фішера. Результати наведені як $M \pm \sigma$.

Результати та їх обговорення. Розподіл хворих на РА та осіб контрольної групи залежно від частоти ББІМ показав (рис. 1), що хворих з ББІМ було 59,1 %, осіб контрольної групи – лише 12,8 % ($P < 0,05$).

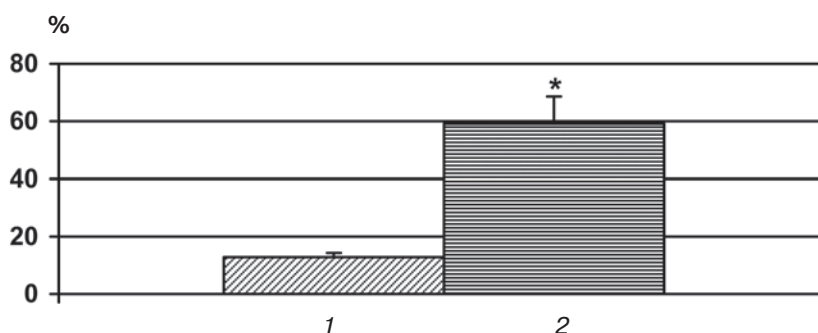


Рис. 1. Частота безболівової ішемії міокарда у хворих на ревматоїдний артрит (2) та осіб контрольної групи (1):

* – достовірність різниці стосовно контрольної групи

При аналізі добового (холтерівського) монітування ЕКГ (рис. 2) виявлено, що у хворих на РА ББІМ в середньому реєстрували в межах $(10,90 \pm 8,05)$ хв/доба, а в групі контролю – $(2,88 \pm 1,25)$ хв/доба, що достовірно менше ($P < 0,05$).

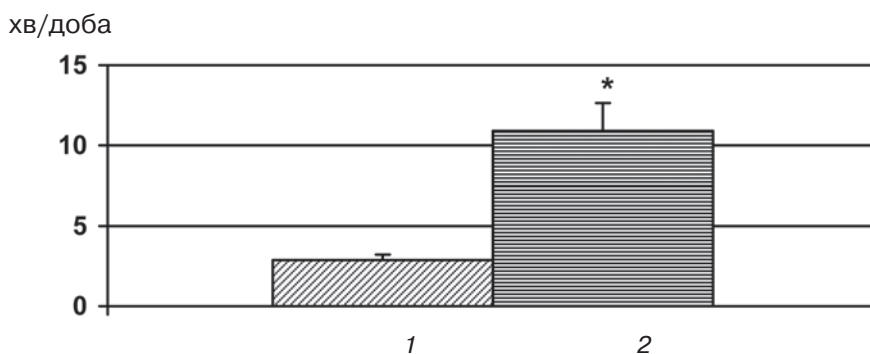


Рис. 2. Тривалість безболівової ішемії міокарда за добу у хворих на ревматоїдний артрит (2) та осіб контрольної групи (1):

* – достовірність різниці стосовно контрольної групи

Враховуючи, що запальний процес та гіпергомоцистеїнемія є важливою патогенетичною ланкою у розвитку серцево-судинних ускладнень, ми проаналізували їх вплив на коронарний «резерв» міокарда (епізоди ішемії).

За результатами дослідження у хворих з максимальним рівнем СРБ (> 75 процентилю) була достовірно більша тривалість ББІМ (рис. 3, а) порівняно з хворими на РА з мінімальним та помірним рівнем даного показника (на 53,3 і 47,2 % відповідно).

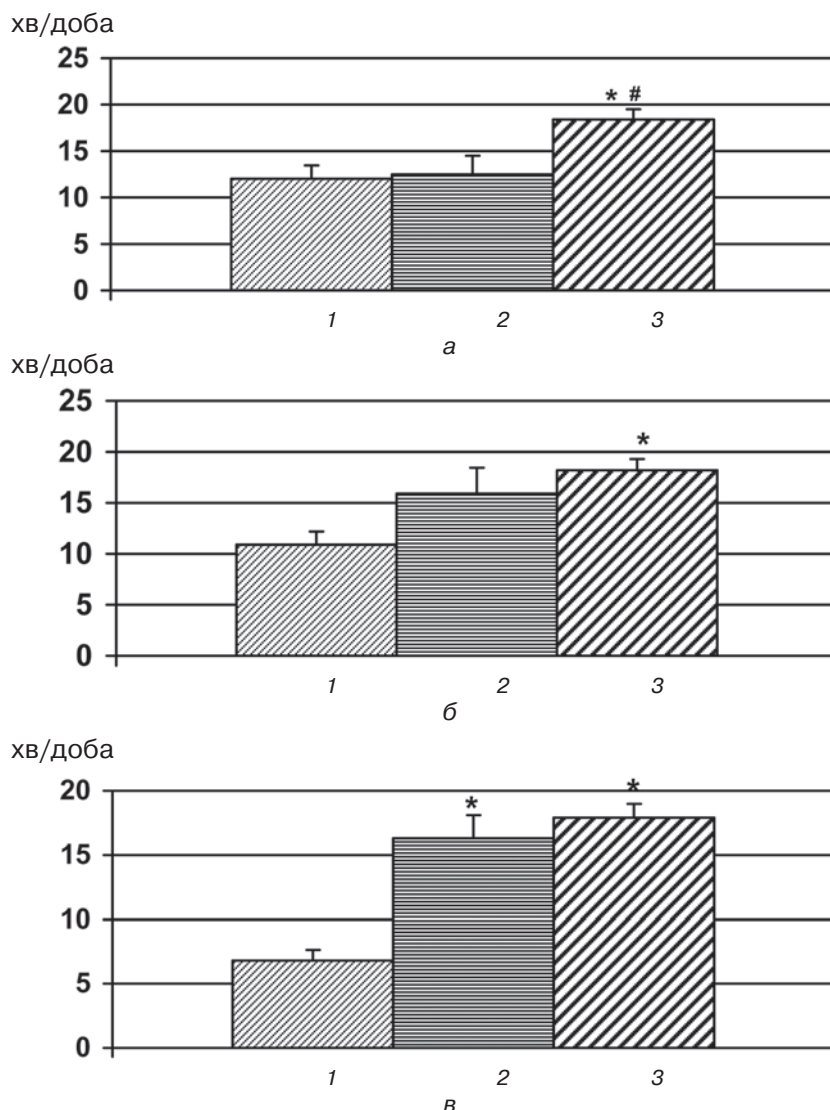


Рис. 3. Тривалість безбольової ішемії міокарда за добу у хворих на ревматоїдний артрит залежно від рівня С-реактивного білка (*a*), індексу шкали активності хвороби (*б*), НАQ (*в*):
 1 – < 25 процентилю; 2 – 25–50 процентилю; 3 – > 75 процентилю; * – достовірність різниці стосовно групи < 25 процентилю; # – достовірність різниці стосовно групи 25–75 процентилю

Встановлено (рис. 3, *б*), що у хворих на РА з максимальною активністю (індекс ШАХ > 75 процентилю) тривалість ББІМ була на 67 % достовірно більша порівняно з хворими з мінімальною тривалістю ($P < 0,05$), тоді як достовірної різниці в середньому значенні ББІМ в групах з мінімальною та помірною активністю не виявлено.

За результатами дослідження (рис. 3, *в*), у хворих на РА з НАQ > 75 процентилю тривалість ББІМ становила ($17,90 \pm 4,73$) хв/доба, у хворих з НАQ 25–75 процентилю – ($16,30 \pm 5,88$) хв/доба, що достовірно більше (на 163,2 і 139,7 % відповідно), ніж у хворих на РА з НАQ < 25 процентилю.

Ми проаналізували зв'язок ББІМ з давністю основного захворювання і не відмітили суттєвої різниці в тривалості ББІМ за добу у хворих на РА залежно від давності захворювання (рис. 4). Навіть у хворих з давністю РА 1–5 років була дещо більша тривалість ББІМ, ніж у хворих РА з тривалістю 5–10 років та більше, однак різниця недостовірна.

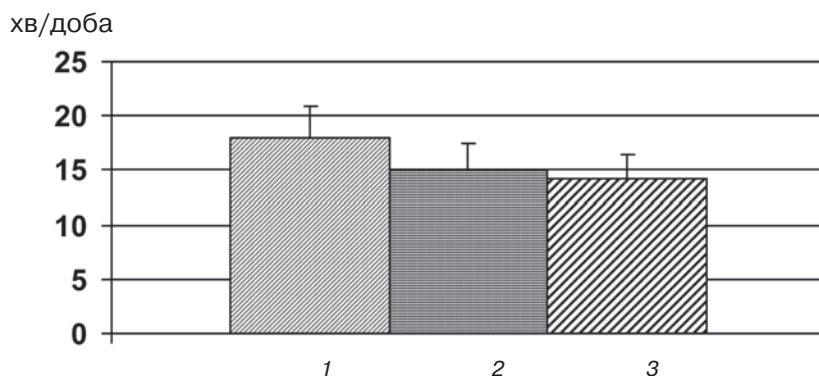


Рис. 4. Тривалість безбольової ішемії міокарда залежно від давності ревматоїдного артрити: 1 – 1–5 років; 2 – 5–10 років; 3 – > 10 років

Аналіз тривалості ББІМ у хворих на РА залежно від рівня ГЦ показав (рис. 5), що у хворих з ГЦ > 15 мкмоль/л реєструвалась достовірно більша тривалість «німої» ішемії порівняно з хворими, у яких вміст ГЦ був < 15 мкмоль/л.

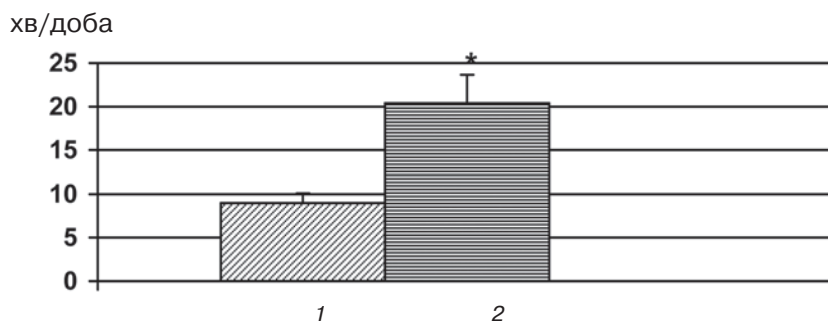


Рис. 5. Тривалість безбольової ішемії міокарда у хворих на ревматоїдний артрит з та без гіпергомоцистеїнемії:

1 – < 15 мкмоль/л; 2 – > 15 мкмоль/л; * – достовірність різниці стосовно групи хворих на ревматоїдний артрит з вмістом гомоцистеїну < 15 мкмоль/л

Одержані дані підтверджені кореляційним зв'язком між ББІМ та СРБ ($r = 0,41$), ШАХ ($r = 0,51$), НАQ ($r = 0,56$), кількістю набряклих ($r = 0,46$) та болісних ($r = 0,56$) суглобів. При цьому тривалість ББІМ не залежала від давності захворювання. Аналіз залежності ББІМ від рівня ГЦ в крові показав, що у хворих з ГЦ була достовірно більша тривалість «німої» ішемії (на 126 %) порівняно з такими, у яких рівень ГЦ в крові був < 15 мкмоль/л ($P < 0,05$).

Таким чином, у хворих на РА були достовірно більші частота та тривалість ББІМ. При цьому «німа» ішемія асоціюється з маркерами запалення, функціональною здатністю та клінічними проявами захворювання, тоді як тривалість основного захворювання значення не мала.

Висновки. 1. Встановлено, що у хворих на РА була достовірно більша тривалість ($P < 0,05$) та частота ББІМ (в 4,6 раза) порівняно з групою контролю. 2. Доведено, що вираженість «німої» ішемії асоціюється з ГЦ, маркерами запалення (високий рівень СРБ, ФНП-а та індексу ШАХ), функціональною здатністю хворих та кількістю болісних і набряклих суглобів.

Список літератури

1. Иванов Д. С., Шостак Н. А., Струтинский А. В. и др. Характеристика электрического поля сердца, систолической и диастолической функции левого желудочка у больных ревматоидным артритом // Науч.-практ. ревматология. – 2004. – № 2. – С. 129.

2. *Dessein P. H., Joffe B. I., Stamwix A. E.* Inflammation, insulin resistance, and aberrant lipid metabolism as cardiovascular risk factors in rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 2003. – Vol. 30. – P. 1403–1405.
3. *Fries J. F., Spitz P., Kraines R. G., Holman H. R.* Measurement of patient outcome in arthritis // *Arthritis Rheum.* – 1980. – Vol. 23. – P. 137–145.
4. *Heinisch R. H., Zanetti C. R., Comin F. et al.* Inflammatory cytokines predicts one-year outcome of patients with acute coronary syndromes but not in stable angina // *Eur. Heart. S.* – 2001 – Vol. 22 (Suppl.) – P. 518.
5. *Kitas G. D., Erb N.* Tackling ischaemic heart disease in rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford).* – 2003. – Vol. 607, N 42. – P. 613.
6. *Li J. J., Fang C. H.* C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases // *Med Hypotheses.* – 2004. – Vol. 62, N 4. – P. 499–506.
7. *Morgan S. L., Baggott J. E., Lee J. Y. et al.* Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular disease prevention // *J. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 25. – P. 859–863.
8. *Park Y. B., Lee S. K., Lee W. K.* Lipid profiles in untreated patients with rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* – 1999. – Vol. 26. – P. 1701–1704.
9. *Prevoo M. L. L., van't Hof M. A., Kuper H. H. et al.* Modified disease activity scores that include twenty-eight-joint counts // *Arthritis Rheum.* – 1995. – Vol. 38. – P. 44–48.
10. *Verhoeve P., Meleady R., Daly L. et al.* Homocysteine, vitamin status and risk of vascular disease; effects of gender and menopausal status European COMAC Group Europ. // *Heart J.* – 1999. – Vol. 20, N 17. – P. 1234–1244.
11. *Wisłowska M., Sypuła S., Kowalik I.* Echocardiographic findings, 24 hour electrocardiographic Holter monitoring in patients with rheumatoid arthritis according to Steinbrocher's criteria, functional index, value of Waaler-Rose titer and duration of disease // *Clin. Rheumatol.* – 1998. – Vol. 17. – P. 369–377.

СВЯЗЬ БЕЗБОЛЕВОЙ ИШЕМИИ МИОКАРДА С ТЕЧЕНИЕМ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА И ГИПЕРГОМОЦИСТЕИНЕМИЕЙ

Е. Ю. Галютина, А. А. Бичак (Винница)

Цель исследования – изучить частоту и продолжительность безболевого ишемии миокарда (ББИМ) и оценить её связь с течением ревматоидного артрита (РА) и гипергомоцистеинемией (ГГЦ). Обследовано 63 больных РА, у которых определяли уровень гомоцистеина крови, маркёры воспаления и изучали эпизоды ББИМ при помощи суточного (холтеровского) мониторинга ЭКГ. У больных РА довольно часто регистрируется «немая» ишемия миокарда, которая ассоциируется с активностью основного заболевания (высокий уровень С-реактивного белка, шкала активности болезни, HAQ, количество опухших, болезненных суставов) и гипергомоцистеинемией, тогда как длительность заболевания имела меньшее значение в формировании ББИМ.

Ключевые слова: ревматоидный артрит, гомоцистеин, маркёры воспаления, безболевого ишемия миокарда.

RELATIONSHIP OF SILENT MYOCARDIAL ISCHEMIA WITH THE COURSE OF RHEUMATOID ARTHRITIS AND HYPERHOMOCYSTEINEMIA

O. Yu. Galyutyna, O. A. Bychak (Vinnitsa)

The aim of this investigation was to study the frequency and duration of silent myocardial ischemia (SMI) and to evaluate its relationship with the duration of rheumatoid arthritis (RA) and hyperhomocysteinemia. 63 patients with rheumatoid arthritis were observed, during this study we investigated homocysteine blood level, markers of an inflammation and episodes of SMI using daily (holter) ECG monitoring. It was often recorded "silent" myocardial ischemia in patients with the RA, which was associated with high activity of inflammatory process (high C-reactive protein, the disease activity score, HAQ, number of swollen and painful joints) and hyperhomocysteinemia, whereas disease duration was less important in formation of SMI.

Key words: rheumatoid arthritis, homocysteine, markers of inflammation, silent myocardial ischemia.

М. П. БОЙЧАК, А. Г. ГОЛОД (Київ)

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЛІВОГО ТА ПРАВОГО ШЛУНОЧКІВ СЕРЦЯ І ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА ПАРАМЕТРИ ВНУТРІШНЬОСЕРЦЕВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ, У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ І ХРОНІЧНОЮ АЛКОГОЛЬНОЮ ІНТОКСИКАЦІЄЮ

Головний військово-медичний клінічний центр «Головний військовий клінічний госпіталь»
Міністерства оборони України <agolod@ukr.net>

Вивчали показники внутрішньосерцевої гемодинаміки, варіабельності серцевого ритму, ендотеліальної функції та функції зовнішнього дихання (ФЗД) у 67 хворих з артеріальною гіпертензією (АГ) II стадії та хронічною алкогольною інтоксикацією (ХАІ). Методом кореляційного аналізу визначено вплив на гемодинаміку варіабельності серцевого ритму, стан ендотеліальної функції та зовнішнього дихання у цих хворих. У хворих з АГ та ХАІ порівняно з хворими без синдрому ХАІ відмічається розширення правого шлуночка (ПШ), лівого передсердя та аорти на фоні зниженого (у віці 24–44 років) або незміненого (у віці 45–59 років) загального периферичного судинного опору, що супроводжується ознаками порушення діастолічного наповнення шлуночків серця за релаксаційним типом, більш вираженими у ПШ у хворих середнього віку. У хворих з АГ та ХАІ відмічаються ознаки симпатикотонії, додаткових змін параметрів ендотеліальної функції не виявлено. У хворих з АГ та ХАІ без ознак хронічного обструктивного захворювання легень порушення ФЗД за обструктивним типом виявляють частіше, ніж у хворих з АГ без ХАІ.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, хронічна алкогольна інтоксикація, внутрішньосерцева гемодинаміка.

Зловживання спиртними напоями негативно впливає на стан серцево-судинної системи і є фактором ризику розвитку артеріальної гіпертензії (АГ), ремоделювання лівого шлуночка (ЛШ) серця та серцевої недостатності (СН) [1, 11]. Частота АГ в осіб, які зловживають спиртними напоями, значно вища, ніж в загальній популяції, і становить 40–50 % [5].

При регулярному вживанні спиртних напоїв у кількості, що перевищує індивідуальні можливості дегідрогеназних систем окислювати його, виникає стан хронічної алкогольної інтоксикації (ХАІ), при якому нерідко розвивається алкогольна хвороба з ураженням внутрішніх органів, у тому числі хронічне ураження серцево-судинної системи [6].

Відомо, що у хворих, які зловживають спиртними напоями, відмічається ураження обох шлуночків серця з переважним ураженням правого шлуночка (ПШ), зокрема як його систолічної, так і діастолічної функцій [7, 9]. Проте комплексної оцінки параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки у таких хворих із супутньою АГ раніше не проводили. Також не вивчали вплив на гемодинаміку інших факторів (варіабельність серцевого ритму, стан ендотеліальної функції, функції зовнішнього дихання).

Мета дослідження – вивчити структурні зміни, стан систолічної та діастолічної функцій ПШ та ЛШ серця і виявити їх особливості в осіб з АГ та ХАІ різного віку порівняно з хворими з АГ без ознак ХАІ, вивчити вплив на гемодинаміку варіабельності серцевого ритму, стану ендотеліальної функції та зовнішнього дихання.

Матеріали і методи. Обстежено 107 осіб з есенціальною АГ II стадії з підвищенням артеріального тиску (АТ) I–II ступеня у віці від 24 до 59 років, у середньому – $(45,0 \pm 0,9)$ року, тривалість захворювання – $(7,2 \pm 0,5)$ року. Розподіл хворих на групи проводили залежно від наявності ознак ХАІ. До I групи ввійшло 67 хворих з АГ і ХАІ, які зловживали спиртними напоями впродовж 5–26 років, у середньому – $(13,1 \pm 0,7)$ року. Середньодобове вживання етилового спирту

становило ($74,1 \pm 3,0$) г. До II групи ввійшло 40 хворих з АГ без ХАІ, у яких середньодобове вживання етилового спирту становило ($9,1 \pm 1,4$) г.

Хворих обох груп розподілено на підгрупи залежно від віку згідно з класифікацією ВООЗ: до 45 років (Ia і IIa підгрупи) та від 45 до 59 років (Ib і IIb підгрупи). Підгрупи хворих з АГ і ХАІ та з АГ без ХАІ порівнянні за середнім віком (P між підгрупами в обох випадках $> 0,05$).

Діагноз есенціальної АГ (гіпертонічна хвороба) II стадії встановлювали згідно з рекомендаціями Української асоціації кардіологів (2008), Європейського товариства гіпертензії та Європейського кардіологічного товариства (2007, 2009). У більшості хворих I групи (47 осіб, 70,1 %) був I ступінь підвищення АТ, у 20 (29,9 %) – II ступінь. У підгрупі хворих з ХАІ середнього віку частіше, ніж у підгрупі без ХАІ, виявляли II ступінь підвищення АТ (у 41,7 % випадків проти 15 %; $P < 0,05$).

ХАІ діагностували за наявності трьох позитивних відповідей тесту «САGE» та більше [6], 15 позитивних відповідей тесту «ПАС» та більше [6] і з урахуванням кількісної оцінки клінічних і лабораторних даних за О. Б. Жарковим та В. С. Моїсеєвим [7].

Хворих обстежували не раніше ніж через 7 діб після останнього вживання спиртних напоїв.

Враховуючи, що в дослідження включали хворих різних вікових груп, було обстежено дві контрольні групи практично здорових аналогічного віку, які не зловживали спиртними напоями: 30 практично здорових у середньому віці ($39,6 \pm 1,3$) року та 30 практично здорових у середньому віці ($56,2 \pm 1,6$) року.

Стан внутрішньосерцевої гемодинаміки оцінювали за даними ультразвукового дослідження (УЗД) серця на апараті LOGIQ 500 GE (США) датчиком 3,5 МГц. Визначали параметри систолічної та діастолічної функцій ЛШ, діастолічної функції ПШ, а також потоків крові в їх вихідних трактах за загальноприйнятою методикою [8].

Обчислення кінцево-сistolічного тиску (КСТ) ЛШ проводили за формулою М. В. Костилова [3]. Для оцінки скоротливої здатності міокарда ЛШ обчислювали загальний кінцево-сistolічний індекс скоротливості (КСТ/КСО, мм рт. ст./мл). Загальний периферичний опір судин (ЗПОС, дин · см⁻⁵/с) розраховували за формулою А. І. Грицюка [2]. Масу міокарда ЛШ (ММЛШ, г) визначали за методикою площа–довжина, рекомендованою Американським товариством ехокардіографістів.

Отримані показники кінцево-діастолічного (КДО) та кінцево-сistolічного (КСО) об'ємів, ударного об'єму (УО), хвилинного об'єму серця (ХОС) та ММЛШ приводили до площі поверхні тіла обстежених (відповідно КДІ, КСІ, УІ, СІ, мл/м² та індекс ММЛШ, г/м²).

За даними доплерехокардіографічного дослідження оцінювали середній тиск у легеневій артерії (СрТЛА) [12].

Для вивчення стану вегетативної нервової системи (ВНС) проводили холтеровське моніторування ЕКГ на апараті Meditech ЕС-3Н/АВР (Угорщина) впродовж 5 хв згідно з рекомендаціями Європейського кардіологічного товариства і Північноамериканського товариства стимуляції та електрофізіології (1999) з подальшим аналізом середньої величини інтервалу RR (Mean, мс), низько- (LF, мс²) та височастотного (HF, мс²) компонентів спектра ВНС і їх співвідношення (LF/HF).

Функціональний стан ендотелію вивчали за допомогою УЗД плечової артерії на апараті «LOGIQ 500» GE (США) лінійним датчиком 7,0 МГц під час проведення проби з реактивною гіперемією (ендотелійзалежна вазодилатація, ЕЗВД) та нітроглицеринової проби (ендотелійнезалежна вазодилатація, ЕНЗВД) за методикою D.Celermajer та співавт. [10].

ФЗД досліджували з використанням автоматизованого діагностичного комплексу «Кардіо+» (НВП «Метекол», Ніжин, Україна) із спірометричним вимірвальним каналом.

Обробку результатів проведених досліджень проводили із застосуванням варіаційної статистики з оцінкою достовірності різниці показників за t -критерієм

Стьюдента. Для підтвердження зв'язків між показниками структурно-функціонального стану серця та варіабельності серцевого ритму (ВСР), стану ендотеліальної функції, зовнішнього дихання у хворих з АГ та ХАІ проводили кореляційний аналіз Спірмена [4]. Всі види аналізу здійснювали за пакетами прикладних програм Excel на персональному комп'ютері.

Результати та їх обговорення. Проведений нами аналіз структурно-функціонального стану серця свідчив про наявність у хворих з АГ та ХАІ різних вікових груп кардіоміопатії, яка відрізняється від ураження серця при АГ без ХАІ (табл. 1). АГ у чоловіків з ХАІ перебігала на фоні зниженого (на 13,2 % у Іа підгрупі) або нормального (Іб підгрупа) ЗПОС при збільшеному УІ (на 19,4 % у Іа підгрупі та на 12,1 % у Іб підгрупі). Особливістю ремоделювання ЛШ серця було менш виражене потовщення міжшлуночкової перетинки (МШП), задньої стінки ЛШ (ЗСЛШ) в діастолу та збільшення індексу ММЛШ у хворих середнього віку, дилатація лівого передсердя – ЛП (на 13 % у Іа підгрупі та на 12,2 % у Іб підгрупі) і ПШ серця (відповідно на 19,6 та 7,7 %), яка супроводжувалася дилатацією аорти (відповідно на 11,6 та 10,5 %). Також виявлено, що гіпертрофічний тип діастолічної дисфункції ЛШ у хворих обох груп зустрічався однаково часто у відповідних вікових групах, а гіпертрофічний тип діастолічної дисфункції ПШ серця у хворих І групи – частіше в 4,4 раза, ніж у хворих ІІ групи середнього віку.

Аналіз показників ВСР у хворих І групи показав, що дисфункція ВНС в осіб Іа підгрупи мала прихований характер, проявлялась у порушеннях балансу її відділів із збільшенням у 1,7 раза інтегрального показника LF/HF. У Іб підгрупі ХАІ спричинює збільшення низькочастотного компонента спектра ВНС (LF – у 1,9 раза) та свідчить про активацію симпатичної частини ВНС. Ці зміни можуть бути однією з причин змін скоротливої здатності міокарда ЛШ у хворих з АГ та ХАІ, описаних нами.

Таблиця 1. Середні величини показників структурно-функціонального стану шлуночків серця у хворих з артеріальною гіпертензією залежно від наявності хронічної алкогольної інтоксикації та віку (M ± m)

Показник	Контрольна група (n = 30)	Іа підгрупа (n = 31)	Іа підгрупа (n = 20)	Контрольна група (n = 30)	Іб підгрупа (n = 40)	ІІб підгрупа (n = 20)
ЧСС, уд./хв	65,5 ± 1,5	71,7 ± 2,6*	67,4 ± 2,4	67,7 ± 1,1	70,7 ± 1,8	63,7 ± 2,3**
ПШ, см	2,30 ± 0,07	2,75 ± 0,07*	2,42 ± 0,04**	2,60 ± 0,06	2,80 ± 0,05*	2,5 ± 0,1**
Аорта, см	3,04 ± 0,04	3,36 ± 0,04*	3,19 ± 0,70**	3,35 ± 0,04	3,70 ± 0,07*	3,45 ± 0,09**
ЛП, см	3,30 ± 0,03	3,72 ± 0,06*	3,41 ± 0,05**	3,43 ± 0,02	3,85 ± 0,09*	3,51 ± 0,12**
МШП, см	0,97 ± 0,04	1,04 ± 0,03	1,08 ± 0,03*	1,10 ± 0,07	1,24 ± 0,04	1,34 ± 0,06*
ЗСЛШ, см	0,94 ± 0,04	1,00 ± 0,02	1,01 ± 0,03	1,00 ± 0,06	1,09 ± 0,03	1,17 ± 0,04*
ІММЛШ, г/м ²	103,2 ± 4,1	116,8 ± 4,8*	113,8 ± 3,4*	109,4 ± 6,3	142,2 ± 6,7*	146,7 ± 7,2*
КДІ, мл/м ²	70,3 ± 1,4	65,4 ± 2,3	64,9 ± 2,5	70,2 ± 1,1	66,1 ± 2,3	65,8 ± 2,2
КСІ, мл/м ²	25,8 ± 0,9	23,5 ± 1,2	23,0 ± 1,3	26,3 ± 0,7	24,4 ± 1,3	23,8 ± 1,3
ФВ, %	63,5 ± 1,1	65,9 ± 1,3	63,0 ± 1,2	62,2 ± 0,7	66,3 ± 1,4*	64,3 ± 1,8
УІ, мл/м ²	36,1 ± 0,7	43,1 ± 1,7*	35,7 ± 1,7**	39,0 ± 0,9	43,7 ± 1,7*	38,5 ± 1,8**
КСТ/КСО, мм рт. ст./мл	2,02 ± 0,09	2,54 ± 0,15*	2,53 ± 0,12*	1,98 ± 0,04	2,77 ± 0,19*	2,63 ± 0,18*
ЗПОС, дин·см ⁻⁵ ·с	1653,0 ± 35,2	1435,1 ± 66,2*	1769,5 ± 84,7**	1422,3 ± 30,0	1499,3 ± 66,7	1803,6 ± 101,1***
СрТЛА, мм рт. ст.	13,6 ± 1,15	14,9 ± 1,4	13,8 ± 1,2	15,3 ± 1,7	16,7 ± 1,7	16,7 ± 2,2
% хворих з підвищеним СрТЛА	0,0 ± 0,0	19,4 ± 7,2*	10,0 ± 6,9	0,0 ± 0,0	33,3 ± 8,0*	15,0 ± 8,2

* Достовірність різниці показників порівняно з контрольною групою, P < 0,05.

** Достовірність різниці показників у підгрупах одного віку, P < 0,05.

Аналіз індивідуальних показників ЕЗВД плечової артерії свідчив про те, що серед хворих I групи обох підгруп її порушення спостерігали відповідно у 58,8 та 57,9 % проти 44,4 та 45 % хворих IIa і IIб. Порушення ЕНЗВД плечової артерії серед хворих I групи молодого та середнього віку діагностували відповідно у 41,2 та 31,6 % (серед хворих II групи – у 33,3 та 10 %). При цьому частота порушень ЕЗВД та ЕНЗВД у хворих з АГ молодого і середнього віку не залежала від наявності синдрому ХАІ ($P > 0,05$).

Слід відмітити, що кількість курців серед хворих I групи (47 осіб, 70,1 %) була достовірно більшою, ніж серед хворих II групи (11 осіб, 27,5 %; у вікових підгрупах $P < 0,001$). Порушення ФЗД за обструктивним типом виявлено серед хворих I групи молодого віку у 22,3 %, середнього віку – у 50 %, що частіше, ніж у хворих II групи. Вентиляційні порушення у хворих I групи обох підгруп спостерігали на фоні дилатації ПШ, проте без ознак легеневої гіпертензії у всіх обстежених.

Таким чином, проведені нами дослідження дозволили виявити особливості змін показників структурно-функціонального стану серця, ендотеліальної функції, ФЗД та ВСР у чоловіків різного віку з АГ із супутньою ХАІ (табл. 2).

Таблиця 2. Зміни показників структурно-функціонального стану серця, ендотеліальної функції, функції зовнішнього дихання та варіабельності серцевого ритму у хворих з артеріальною гіпертензією залежно від віку та наявності хронічної алкогольної інтоксикації, % зміни показників порівняно з контрольною групою

Показник	Підгрупа			
	Ia (n = 31)	Iб (n = 36)	IIa (n = 20)	IIб (n = 20)
Розмір, Δ, %				
аорти	11,6*	10,5*	0	0
лівого передсердя	13,0*	12,2*	0	0
правого шлуночка	19,6*	7,7*	0	0
Товщина, Δ, %				
МШП	0	0**	11,3	17,9**
ЗСЛШ	0	0	0	17
Індекс ММЛШ, Δ, %	13,2	30,0**	10,3	34,1**
УІ ЛШ, Δ, %	19,4*	12,1*	0	0
ЗПОС, Δ, %	-13,2*	0*	0	26,8
Гіпертрофічний тип діастолічної дисфункції шлуночка серця, %				
лівого	29,0	63,8**	30	60
правого	25,8	44,4*	10	10
LF, Δ, %	0	89,6*	0	0
HF, Δ, %	0	0	0	0
LF/HF, Δ, %	73,5	145,8***	0	45,2
Недостатня ЕЗВД, Δ, %	58,8	57,9	44,4	45
Недостатня ЕНЗВД, Δ, %	41,2	31,6	33,3	10
Тип порушень ФЗД, %				
рестриктивний	5,6	11,1	23,5	11,8
обструктивний	16,7*	38,9*	0	0
змішаний	5,6	11,1	0	11,8

* Достовірність різниці показників у підгрупах одного віку між хворими з ХАІ та без ХАІ, $P < 0,05$.

** Достовірність різниці показників у хворих з ХАІ або без ХАІ між хворими різних вікових підгруп, $P < 0,05$.

З метою вивчення впливу на параметри гемодинаміки стану ВНС, порушень ендотеліальної функції та ФЗД проведено кореляційний аналіз між показниками ВСР, стану ендотеліальної функції, зовнішнього дихання та показниками структурно-функціонального стану серця. Виявлено, що дисбаланс ВНС з підвищеною активністю її симпатичної частини у хворих I групи обох вікових підгруп спричинює дилатацію ЛШ, ЛП, ПШ та збільшення ММЛШ, підвищення скорот-

ливої здатності його міокарда із збільшенням УІ, що відображає характерний для цих хворих гіперкінетичний тип внутрішньосерцевої гемодинаміки.

Згідно з результатами кореляційного аналізу погіршення параметрів ЕЗВД у хворих І групи середнього віку супроводжується збільшенням систолічного та діастолічного АТ, розмірів аорти, ПШ, товщини стінок ЛШ. Виявлені мінімальні обструктивні порушення ФЗД у хворих І групи молодого віку асоціюються із збільшенням СрТЛА та дилатацією ПШ. Отримані дані свідчать про те, що основний вплив порушень ФЗД у хворих з АГ і ХАІ формується у молодому віці, а в середньому віці має місце поступове та незначне збільшення СрТЛА.

Висновки. Особливості ураження серця у чоловіків з АГ та ХАІ такі: 1. Перебіг АГ у хворих молодого та середнього віку з ХАІ супроводжується більш низьким, ніж у хворих з АГ без ХАІ, ЗПОС (на 18,9 % у молодому віці та на 16,9 % у середньому віці) і більшим УІ (відповідно на 17,2 та 11,9 %). 2. Відсутність потовщення стінок ЛШ (МШП, ЗСЛШ), проте із збільшенням індексу ММЛШ, порівняним з таким у хворих без ХАІ. 3. Наявність однаково вираженої дилатації аорти, ЛП та ПШ у хворих з АГ і ХАІ обох вікових груп (відповідно на 11,6 та 10,5%; 13 та 12,2 %; 19,6 та 7,7 %) за відсутності дилатації ЛШ; 4. Частіше виявлення ознак діастолічної дисфункції ПШ серця І типу у хворих середнього віку (у 44,4 % хворих з АГ і ХАІ проти 10 % у хворих з АГ без ХАІ).

Список літератури

1. *Белялов Ф. И.* Алкоголь и профилактика сердечно-сосудистых заболеваний // Кардиология. – 2004. – № 4. – С. 78–82.
2. *Грицюк А. И., Нетяженко В. З., Яременко О. Б.* Применение отечественных микрокалькуляторов для обработки показателей гемодинамики и транспорта кислорода: Метод. рекомендации. – К., 1987. – 29 с.
3. *Костыльёв М. В.* Исследование нарушенной сократительной функции миокарда у больных ИБС с помощью построения конечно-систолической зависимости «объём–давление» левого желудочка: Автореф. ... дис. канд. мед. наук. – К., 1993. – 24 с.
4. *Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
5. *Моисеев С. В.* Поражения внутренних органов при алкогольной болезни // Врач. – 2004. – № 9. – С. 15–18.
6. *Огурцов П. П., Нужный В. П.* Экспресс-диагностика (скрининг) хронической алкогольной интоксикации у больных соматического профиля. МР МЗ РФ № 99/174. – М., 2001. – 16 с.
7. *Сумароков А. В., Моисеев В. С.* Клиническая кардиология. – М.: Медицина, 1996. – 239 с.
8. *Фейнгенбаум Х.* Эхокардиография. – М.: Видар, 1999. – 521 с.
9. *Яковченко В. А., Грудицын Г. В., Игнатъев А. Ю.* Поражение сердца у больных алкоголизмом // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1997. – № 9. – С. 68–71.
10. *Celermajer D. S., Sorensen K. E., Gooch V. M. et al.* Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // Lancet. – 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
11. *Fuchs F. D.* Vascular effects of alcoholic beverages // Hypertension. – 2005. – Vol. 45. – P. 851–852.
12. *Kitabatake A., Inoue M., Asao M. et al.* Noninvasive evaluation of pulmonary hypertension by a pulsed Doppler technique // Circulation. – 1983. – Vol. 68. – P. 302–303.
13. *Minami J., Yoshii M., Todoroki M. et al.* Effects of alcohol restriction on ambulatory blood pressure, heart rate, and heart rate variability in Japanese men // Am. J. Hypertens. – 2002. – Vol. 15. – P. 125–129.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕВОГО И ПРАВОГО ЖЕЛУДОЧКОВ СЕРДЦА И ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ПАРАМЕТРЫ ВНУТРИСЕРДЕЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ, У БОЛЬНЫХ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ

М. П. Бойчак, А. Г. Голод (Киев)

Изучены показатели внутрисердечной гемодинамики, вариабельности сердечного ритма, эндотелиальной функции и функции внешнего дыхания (ФВД) у 67 больных с артериальной гипертензией (АГ) II стадии и хронической алкогольной интоксикацией (ХАИ). Методом

корреляційного аналізу определено вплив на гемодинаміку варіабельності серцевого ритма, ендотеліальної функції і зовнішнього дихання у цих хворих.

У хворих з АГ і ХАІ по порівнянню з хворими без синдрому ХАІ відзначається розширення правого шлуночка (ПЖ), лівого передсердя і аорти на фоні зниженого (в віці 24–44 років) або незмінного (в віці 45–59 років) загального периферического судинного опору, що супроводжується ознаками порушення діастолічного наповнення серця по релаксационному типу, більш вираженими в ПЖ у хворих середнього віку. У хворих з АГ і ХАІ мають місце ознаки симпатикотонії, порушення ФВД по обструктивному типу.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, хронічна алкогольна інтоксикація, внутрішньосерцева гемодинаміка.

STRUCTURAL AND FUNCTIONAL STATE OF THE LEFT AND RIGHT VENTRICLE
AND THE FACTORS THAT AFFECT THE PARAMETERS
OF INTRACARDIAC HEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH HYPERTENSION
AND CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION

M. Boychak, A. Holod (Kyiv)

The parameters of endocardiac hemodynamics, heart rate variability, endothelial function and function of the external breathing (FEB) were studied. 67 patients with arterial hypertension (AH) at the stage II and with chronic alcohol intoxication (CAI) were observed. Method of correlation analysis allowed to determine the heart rate variability effect on the hemodynamics, endothelial function and respiratory systems in these patients.

Patients with AH and CAI in comparison with those without the syndrome of CAI had dilatation of right ventricle (RV) and left auricle and aorta on a background of low (aged 24–44 years) or unchanged (aged 45–59 years) total peripheral vascular resistance. It was accompanied by ventricular diastolic impairment on a relaxation type, more shown in RV at patients of middle age. There are signs of sympathicotonia, obstructive disorders of the FEB in patients with hypertension and CAI.

Key words: arterial hypertension, chronic alcohol intoxication, endocardiac hemodynamics, cross-correlation analysis.

УДК 616.831–005–085

Надійшла 11.11.2010

Н. М. БІЛЯЄВА, І. В. КУРИЛЕНКО, В. В. БОЙКО, О. Б. ЯВОРОВЕНКО, Н. Я. АЛЕКСЕЄНКО

**ОЦІНКА ФУНКЦІЇ КРОВООБІГУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ РЕВМАТИЧНІЙ
ХВОРОБИ СЕРЦЯ В ПРАКТИЦІ МЕДИКО-СОЦІАЛЬНОЇ ЕКСПЕРТИЗИ**

НДІ реабілітації інвалідів

Вінницького національного медичного університету <kurilenko2@rambler.ru>

Хронічна ревматична хвороба серця (ХРХС) протягом тривалого часу посідає основне місце в структурі інвалідності населення України. Мета дослідження – визначення клініко-функціональних ознак функції кровообігу у хворих на ХРХС для оцінки обмежень життєдіяльності в практиці медико-соціальної експертизи. Обстежено 180 хворих на ХРХС у віці 40–65 років. Виявлено достовірні відмінності в групах хворих, які дозволяють сформулювати клініко-функціональні діагностичні маркери порушення функції кровообігу для об'єктивізації оцінки ступеня обмеження їх життєдіяльності, визначення групи інвалідності та розробки реабілітаційних програм.

Ключові слова: хронічна ревматична хвороба серця, обмеження життєдіяльності, критерії тяжкості порушення функції кровообігу.

Хронічна ревматична хвороба серця (ХРХС) є однією з важливих причин інвалідності населення України, соціальними наслідками якої є збільшення в суспільстві кількості обмежено функціональних осіб переважно молодого та працездатного віку [3, 5, 6]. Одне з важливих завдань медико-соціальної експертизи

полягає у визначенні потреб в соціальной допомозі інвалідам відповідно до ступеня функціонального порушення та виду і ступеня обмежень життєдіяльності [9, 11]. Після введення нормативних документів про визначення груп інвалідності (наказ МОЗ України №183 та №565 від 2004р.) розробка нових методичних підходів до медико-соціальной експертизи є актуальною проблемою прийняття типового експертного рішення [1, 2].

ХРХС являє собою інфекційно-алергічне захворювання із системним ураженням сполучної тканини, переважно серцево-судинної системи, як правило, з множинним ураженням клапанного апарату серця.

Особливістю методичного підходу до визначення обмежень життєдіяльності у хворих на ХРХС є головним чином оцінка функціональних порушень, зумовлених цим захворюванням. Згідно з класифікацією порушень основних функцій організму людини, ХРХС призводить до порушення функції кровообігу [4, 7].

Мета дослідження – визначення клініко-функціональних ознак функції кровообігу у хворих на ХРХС для оцінки обмежень життєдіяльності в практиці медико-соціальной експертизи.

Матеріали і методи. Проведено загальноклінічне обстеження за уніфікованими методиками згідно з клінічним протоколом надання медичної допомоги хворим на ХРХС (наказ МОЗ № 676 від 03.07.2006 р.). Функціональне обстеження проводили з використанням загальноприйнятих методик: електрокардіографії (ЕКГ), холтер-ЕКГ, ехоКГ, реопульмонографії (РПП). Для визначення толерантності до фізичного навантаження використовували велоергометрію (ВЕМ) та пробу з 6-хвилинним фізичним навантаженням [8].

Велоергометрію проводили з реєстрацією 12 загальноприйнятих відведень на триканальному ЕКГ-реєстраторі за безперервноступеневою методикою з навантаженням 25 Вт на кожному ступені. Добовий ритм ЕКГ визначали методом добового моніторингу ЕКГ + ВРС з допомогою монітора «Dia Card» (Україна). ЕКГ спокою реєстрували в 12 відведеннях на шестиканальному електрокардіографі ВТЛ-08. ЕхоКГ в тримірному режимі виконували за допомогою ультразвукового сканера SONAACE 6000 С (Siemens) з конвексним датчиком 3,5 МГц за стандартною методикою згідно з рекомендаціями Американського товариства ехокардіографії (ASE). РПП проводили на реографі «DX-NT Regina 2000» приставка РПП (Харків, Україна).

Обстежено 180 хворих з ревматичними вадами серця: 35,6 % чоловіків, 64,4 % жінок. У віці 16–29 років було 4,4 % хворих, 30–39 років – 18,3 %, 40–55 років – 69,4 %, старше 55 років – 7,8 %. Хірургічну корекцію вад серця проведено у 34,9 % хворих в різні періоди, в тому числі у 23,3 % – комісуротомію, у 11,6 % – протезування клапанів серця, у решти хворих хірургічну корекцію вад серця не проводили.

Для аналізу матеріалу всіх хворих розподілено на три групи. До I групи увійшло 34 хворих з латентним, повільно прогресуючим перебігом, неактивною фазою, нечастими рецидивами, сформованими вадами серця: ізольованими, поєднаними (переважно мітральними) I–II ступеня, із серцевою недостатністю (СН) I стадії.

II група хворих поділена на дві підгрупи – IIa та IIб. До IIa підгрупи увійшло 50 хворих з повільно прогресуючим рецидивуючим перебігом, з ревмокардитом, активним запальним процесом I ступеня, із сформованими вадами серця: ізольованими, поєднаними (переважно мітральними), комбінованими, з двома вадами; одна з вад II ступеня, СН I–IIa стадії. До IIб підгрупи увійшло 50 хворих з ревмокардитом, прогресуючим перебігом, активністю запального процесу I–II ступеня, із сформованими вадами серця: ізольованими, поєднаними (переважно мітральними), комбінованими, в тому числі одна з вад III ступеня, СН IIa стадії.

III групу становили 46 хворих з ревмокардитом, безперервно рецидивуючим перебігом, активністю запального процесу II ступеня, із сформованими вадами: комбінованими, поєднаними; одна з вад III–IV ступеня, СН IA–Б, II Б стадії.

Розподіл хворих на групи проводили відповідно до робочої класифікації ревматизму (А. І. Нестеров, 1964) та клінічної класифікації гострої ревматичної гарячки Асоціації ревматологів України (2004), яка включає клінічні синдроми, ступінь активності, перебіг, наявність або відсутність вади серця, стадію недостатності кровообігу, її функціональний клас (ФК).

Ступінь активності процесу визначали відповідно до загальних клініко-лабораторних критеріїв.

Вираженість проявів гемодинамічних порушень при ревматичних вадах серця оцінювали відповідно до класифікації набутих вад серця, затвердженої на VI Національному конгресі кардіологів України (2003).

Вираженість клінічних проявів серцевої недостатності визначали відповідно до класифікації Н. Д. Стражеска та В. Х. Василенка як легку (I), помірну (I–IIA), виражену – (IIB), значно виражену (IIB–III).

Результати та їх обговорення. Інструментальні методи дослідження використовували для об'єктивізації функціональних порушень серця. За даними ЕКГ виявлено достовірне підвищення електричної нестабільності міокарда, тяжкості порушень серцевого ритму у хворих на ХРХС II–III груп, на відміну від хворих I групи (різниця між групами достовірна $P < 0,001$). Серед порушень серцевого ритму, які можуть бути діагностичними критеріями оцінки тяжкості, слід вважати пароксизми фібриляції передсердь, часту шлуночкову екстрасистолію високих градацій (III–V класи за Лауном), надшлуночкову екстрасистолію, надшлуночкову пароксизмальну тахікардію та порушення провідності серця (різниця достовірна, $P < 0,05$).

Аналіз добового моніторування ЕКГ показав, що у хворих на ревматизм спостерігається тенденція до погіршення коронарного кровотоку від I до III груп, що проявлялось у збільшенні кількості хворих з ознаками ішемії міокарда та посиленням депресії сегмента $ST > 0,15$ мВ. Це, можливо, пов'язано з ендотеліальною дисфункцією, збільшенням ЧСС та кількості порушень ритму серця у цих хворих, а також із зниженням захисних впливів парасимпатичної частини вегетативної нервової системи (різниця достовірна, $P < 0,001$).

Результати аналізу стану внутрішньосерцевої гемодинаміки, за даними ехоКГ, свідчили про достовірно значущі об'єктивні ехоКГ-критерії залежно від тяжкості патології. Зокрема, такими критеріями були структурно-геометричні параметри, які відображають тяжкість, комбінованість та давність вад серця. Це насамперед величина розміру лівого передсердя (ЛП), яка суттєво збільшувалася ($P < 0,001$) від підгрупи I до IIa (31,9 мм проти 39,2 мм), від IIa до IIб підгрупи (39,2 мм проти 44,7 мм) та від IIб підгрупи до III групи (44,7 мм проти 56,6 мм). Серед інших показників, які відображають тяжкість порушення функції кровообігу у хворих на ревматизм, можна використовувати товщину задньої стінки та міжшлуночкової перегородки (ТМЗС, ТМШП), розмір правого шлуночка (ПШ), кінцево-діастолічний розмір (КДР), кінцево-діастолічний (КДО) та кінцево-сistolічний (КСО) об'єм лівого шлуночка, а також збільшення показника ударного об'єму (УО).

Слід відмітити відсутність значущості величини фракції викиду (ФВ) при диференціації критеріїв тяжкості порушення функції кровообігу у хворих на ХРХС. Достовірно зниженою ФВ відмічалась лише у хворих з вираженим порушенням функції кровообігу (різниця між групами достовірна, $P < 0,001$).

Оцінку функціонального стану серцево-судинної системи у хворих на ХРХС проводили за даними велоергометричного тестування, згідно з якими толерантність до фізичного навантаження у 2/3 (66,7 %) хворих була нижчою від норми (в контрольній групі – у 50 %), в межах норми – у 20 % (в контролі – у 31,2 %), вищою від середньої – у 13,3 % (в контролі – у 18,7 %). Порогове навантаження у хворих було дуже низьким і становило ($60,5 \pm 10,8$) Вт, або ($38,4 \pm 5,3$) % НМСК. Це було значно менше, ніж у здорових, – ($119,3 \pm 13,5$) Вт, або ($61,2 \pm 5,1$) % НМСК. Фізична працездатність в межах норми спостерігалась лише у 1/5 частини хворих на ревматизм (в контролі – у 31,3 %), у решти хворих вона була зниженою:

помірно – у 20 % (в контролі – у 37,5 %), низькою – у 60 % (в контролі – у 6,3 %). Абсолютна величина фізичної працездатності у хворих на ревматизм становила лише $(0,48 \pm 0,01)$ Вт/кг проти $(1,76 \pm 0,20)$ Вт/кг в контролі ($P < 0,001$).

Аналіз даних клініко-функціональної 6-хвилинної проби показав, що ФК серцево-судинної системи у більшості хворих I групи становив I, IIa – II, IIb – III, III групи – IV. Найменша витривалість була у хворих III групи, найбільша – I групи. Основною причиною зупинки проби була задишка, в порядку зменшення – за груднинний біль, серцебиття, запаморочення. Задишка була у всіх хворих на ХРХС, але частіше у хворих з вираженими проявами захворювання, як і біль у ділянці серця.

Аналіз гемодинаміки в малому колі кровообігу за допомогою реопульмонографії показав, що показник легеневої гіпертензії збільшувався від хворих I до III групи з достовірною різницею в IIb та III порівняно з I та IIa групами ($P < 0,05$).

В практиці медико-соціалній експертизи розрізняють легкий, помірний, виражений та значно виражений ступінь функціональних порушень. Отримані дані дозволили дати комплексну оцінку та визначити ступінь порушення функції кровообігу в групах хворих. Так, у хворих I групи був легкий ступінь порушення функції кровообігу, II – помірний, III групи – значно виражений. Відповідно до міжнародної класифікації порушень основних функцій організму [10, 12, 13], порушення функції кровообігу призводить до обмеження життєдіяльності у вигляді здатності до пересування, самообслуговування, трудової діяльності. При всіх видах порушень життєдіяльності їх ступінь відповідав тяжкості патології та мав суттєву статистичну різницю в групах хворих (таблиця).

Обмеження здатності до самообслуговування, пересування та трудової діяльності у хворих на хронічну ревматичну хворобу серця залежно від ступеня порушення функції кровообігу

Показник	Ступінь порушення функції кровообігу			Всього, %
	I	II	III	
<i>Самообслуговування</i>				
Ступінь порушення, %				
не порушена	44	0*	0*	8,3
легкий	56	40*	0**	32,8
помірний	0	60*	76**	52,8
виражений	0	0	23**	6,1
Кількість, абс. од.	32	100	48	180
<i>Пересування</i>				
Ступінь порушення, %				
не порушена	11,8	0*	0*	2,2
легкий	88,2	39*	0**	38,3
помірний	0	61*	26**	40,6
виражений	0	0	74,0**	18,9
Кількість, абс. од.	32	100	48	180
<i>Трудова діяльність</i>				
Ступінь порушення, %				
не порушена	29,4	0*	0*	2,2
легкий	70,6	24*	0**	38,3
помірний	0	76*	0**	40,6
виражений	0	0	100**	18,9
Кількість, абс. од.	32	100	48	180

* Різниця показників достовірна порівняно з I групою ($P < 0,05$).

** Різниця показників достовірна порівняно з II групою ($P < 0,001$).

Експертне рішення про групу інвалідності ґрунтувалось на комплексі вищевказаних факторів. Згідно з критеріями встановлення групи інвалідності у разі обмеження життєдіяльності легкого ступеня групу інвалідності не встановлювали, помірного – визначали III групу, вираженого – II групу інвалідності. За результатами проведеного нами дослідження інвалідами II групи визнано 27,2 %, III групи – 42,2 %, не визнано інвалідами 30,6 % хворих. У хворих I групи групу інвалідності не було визначено, серед хворих IIa підгрупи 58 % визначено III групу інвалідності, решта інвалідами не визнано, серед хворих IIb підгрупи інвалідами визнано всіх (в основному III група інвалідності – у 94 %). Хворі III групи визнані інвалідами II групи.

Висновок. Таким чином, об'єктивізація порушення функції кровообігу та його ступеня є важливим етапом медико-експертної діагностики, від якого залежить адекватна оцінка ступеня обмеження життєдіяльності, групи інвалідності та розробка реабілітаційних програм.

Список літератури

1. Каусова Г. К. К проблеме инвалидности вследствие сердечно-сосудистых заболеваний // Пробл. соц. гигиены. – 2003. – № 5. – С. 21–22.
2. Коваленко В. М., Інатов А. В., Сергієні О. В. та ін. Медико-експертна та реабілітаційна допомога хворим кардіологічного профілю в Україні: реальність та перспективи // Сучасні проблеми медико-соціальної експертизи реабілітації хворих та інвалідів внаслідок серцево-судинних захворювань: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Укр. держ. НДІ медико-соціальних проблем інвалідності / За ред. В. Ф. Москаленка та Ю. В. Поляченка. – Дніпропетровськ: Пороги, 2002. – С. 14–18.
3. Корнацький В. М. Ревматичні захворювання як медико-соціальна державна проблема // Укр. ревмат. журн. – 2001. – № 3–4 (5–6). – С. 15–17.
4. Коробов В. М. Международная классификация нарушений, снижения трудоспособности и социальной недостаточности и возможности её использования в практике медико-социальной экспертизы // Обзорная информация. – ЦБНТИ МСЗ РФ. Вып. 5. – М., 1993. – 35 с.
5. Маруніч В. В. Інвалідизація населення: стан, перспективи, проблеми та шляхи їх вирішення // Охорона здоров'я України. – 2002. – № 3–4 (6–7). – С. 18–20.
6. Маруніч В. В., Інатов А. В., Сергієні О. В. та ін. Медико-соціальні проблеми інвалідності внаслідок хвороб системи кровообігу в Україні наприкінці ХХ – поч. ХХІ ст. // Сучасні проблеми медико-соціальної експертизи і реабілітації хворих та інвалідів внаслідок серцево-судинних захворювань: Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю Українського державного НДІ медико-соціальних проблем інвалідності / За ред. В. Ф. Москаленка та Ю. В. Поляченка. – Дніпропетровськ: Прогрес, 2002. – С. 3–14.
7. Международная классификация дефектов, инвалидности и нетрудоспособности. Всемирная программа действий в отношении инвалидов. – ВОЗ, 1980. – Гл. 1. – 48 с.
8. Ройтберг Г. Е., Струтынский А. В. Внутренние болезни. Сердечно-сосудистая система. 2.5. Лабораторная и инструментальная диагностика». 2.5.3. Функциональные нагрузочные тесты. – М., 2007. – 124 с.
9. Сулеева Л. К. Медико-социальная экспертиза при заболеваниях сердечно-сосудистой системы: Практ. пособие. – Днепропетровск: Пороги, 2001. – 153 с.
10. International Classification of Functioning, Disability and Health (ICFDH). – Geneva, WHO, 2001.
11. Health-related quality of life. – Sos Angeles country, California, 1999 // MMWR. – 2001. – Vol. 50, N 26. – P. 556–559.
12. Rauch A., Cieza A., Stucki G. How to apply the International Classification of Functioning Disability and Health (ICF) for rehabilitation management in clinical practice // Eur. J. of Physical and Rehabilitation Med. – 2008. – Vol. 44, N 329. – P. 342.
13. Üstün T. B., Chatterji S., Bickenbach J. et al. The International Classification of Functioning, Disability and Health: A new tool for understanding disability and health // Disability and Rehabilitation. – 2003. – Vol. 25. – P. 565–571.

ОЦЕНКА ФУНКЦИИ КРОВООБРАЩЕНИЯ
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ РЕВМАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА
В ПРАКТИКЕ МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЙ ЭКСПЕРТИЗЫ

Н. Н. Беляева, И. В. Куриленко, В. В. Бойко, А. Б. Яворовенко, Н. Я. Алексеенко (Винница)

Хроническая ревматическая болезнь сердца (ХРХС) в течение длительного времени занимает основное место в структуре инвалидности населения Украины. Цель исследования – определение клинико-функциональных признаков функции кровообращения у больных ХРХС для оценки ограничений жизнедеятельности в практике медико-социальной экспертизы. Обследовано 180 больных ХРХС в возрасте 40–65 лет. Выявлены достоверные различия в группах больных, которые позволяют сформулировать клинико-функциональные диагностические маркеры нарушения функции кровообращения для объективизации оценки степени ограничения их жизнедеятельности, определения группы инвалидности и разработки реабилитационных программ.

Ключевые слова: хроническая ревматическая болезнь сердца, ограничения жизнедеятельности, критерии тяжести нарушения функции кровообращения.

EVALUATION OF THE CARDIOVASCULAR FUNCTION IN PATIENTS
WITH CHRONIC RHEUMATIC HEART DISEASE IN THE PRACTICE OF MEDICAL
AND SOCIAL EXPERTISE

N. N. Belyaeva, I. V. Kurylenko, V. V. Boiko, O. B. Yavorovenko, N.Y. Alekseenko (Vinnitsa)

Chronic rheumatic heart disease (HRHD) for a long time occupied a prominent position in the structure of the disability population in Ukraine. Aim of the study is to define clinical signs of cardiovascular function in patients with HRHD for disability evaluation in the practice of medical and social expertise. We examined 180 patients with HRHD aged 40–65 years. There were significant differences in patient groups, which allowed us to formulate clinical and functional diagnostic markers of dysfunction of circulation for the objective assessment of the limitations of their life, the definition of disability groups and the development of rehabilitation programs.

Key words: chronic rheumatic heart disease, disability, criteria for severity of circulatory dysfunction.

УДК 611.12–053.6+612.17–053.6

Поступила 04.10.2010

Н. А. ГАДЖИЕВА (Баку)

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ СЕРДЦА
У ПОДРОСТКОВ, БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ

Кафедра детских болезней 1 Азербайджанского медицинского университета <gubinec@inbox.ru>

Больные были разделены на две группы: у 12 (13–16 лет), составивших I группу, наблюдалось уменьшение внутреннего размера левого желудочка (ЛЖ); у 8 (17–18 лет), составивших II группу, – его увеличение. Анализ результатов исследования показал, что у больных I группы толщина стенки ЛЖ больше, чем внутренний размер его полости. В данном случае утолщение стенки ЛЖ является компенсаторным механизмом и имеет неадаптивный характер ремоделирования. У больных II группы отмечалось увеличение внутреннего размера ЛЖ (EDSV, ESS, EDV, ESV) и выраженная тонкость стенки 2R/T. Так, в подростков, больных туберкулёзом лёгких, отмечались изменения (уменьшение и увеличение) внутреннего размера ЛЖ, что сопровождалось нарушением геометрических механизмов. Изменения в геометрической структуре желудочков приводило к разбалансированию и диастолической дисфункции гемодинамики.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, ремоделирование, подростки, туберкулёз лёгких.

Общепринято, что клиническое течение заболевания и прогноз у больных туберкулёзом лёгких (ТБЛ) зависят от размеров поражения и степени дисфункции миокарда правого желудочка (ПЖ) [4, 11]. Однако при данном заболевании происходят изменения и нарушения функции левого желудочка (ЛЖ) [8]. Это обусловлено возможностью сочетанного поражения ЛЖ и ПЖ и взаимосвязью их работы, так как величины ударного выброса ЛЖ и ПЖ взаимозависимы [9, 10, 13–15].

Полость ПЖ имеет бóльшую площадь поверхности, а так называемая свободная стенка у него тоньше, чем у ЛЖ [6, 9, 10, 13, 14, 19]. Именно поэтому, обладая лучшей растяжимостью по сравнению с ЛЖ, ПЖ легче справляется с увеличением объёма, чем с повышением давления [9, 13–15]. Так, небольшое повышение давления в лёгочных артериях сопровождается резким уменьшением ударного выброса ПЖ, тогда как ЛЖ длительное время сохраняет нормальный ударный выброс даже при повышенном артериальном давлении [1, 6, 10, 12–14]. Согласно данным литературы, повышение давления в ПЖ происходит не только за счёт поступления в его полость дополнительного количества крови из правого предсердия (ПП) во время систолы, но и за счёт нарушения функционирования ПП и ПЖ [1, 6, 10, 13–15]. Повышение давления в ПП, вызванное лёгочной гипертензией различного происхождения, приводит к компенсаторному изменению функций миокарда ЛЖ [8, 9, 14]. Данные литературы [1, 9, 13–15] свидетельствуют о том, что для сердечно-сосудистых заболеваний характерно компенсаторное повышение функции ЛЖ, степень которого пропорциональна выраженности диастолических нарушений гемодинамики ПЖ и перегрузке ПП. Выявлен параллелизм между функциональным состоянием ЛЖ и стадиями сердечной недостаточности (СН), которые зависят от распространённости и длительности туберкулёза, а в условиях ограниченных компенсаторных возможностей сердца может служить причиной прогрессирующей СН [8]. Кроме того, дилатация ЛЖ, нарушение его геометрии и резкое повышение напряжения стенок сами по себе могут определять прогрессирование СН [1, 5, 16, 18, 19].

В настоящее время патогенетические механизмы дисфункции ЛЖ у больных туберкулёзом окончательно не выяснены и являются предметом дискуссии. Большой интерес вызывает понимание механизмов так называемого ремоделирования ЛЖ, описанное как комплекс процессов адаптации, а позднее дезадаптации у больных и в основном ассоциируется с увеличением объёма желудочка [1, 5, 6, 12, 17–19], а также дезадаптивного процесса геометрического и структурного изменения ЛЖ, что вызвало дисфункцию его миокарда. Этот процесс начинается с момента повреждения сердечной мышцы и продолжается даже после его прекращения [2, 7, 17, 18, 20].

Если вопросы ремоделирования ЛЖ при туберкулёзе не отражены в литературе, то ещё меньше сведений о сопутствующей адаптации ПЖ. Изменение функции ПЖ более выражено у больных туберкулёзом с гипертрофическим морфофункциональным типом поражения миокарда [9]. При дилатационном типе изменение функции ПЖ зависит также от выраженности сократительной функции миокарда ЛЖ. По результатам других исследований [8, 9], проведённых у больных с заболеваниями лёгких, достаточная сократительная способность миокарда ПЖ при резко ослабленной функции ЛЖ может стать причиной отёка лёгких, поскольку компенсаторно развивающаяся вазоконстрикция артериол малого круга кровообращения не в состоянии предупредить переполнение кровью лёгочных вен при достоверно увеличенном объёме циркулирующей крови. Поэтому изменение функции ЛЖ может быть использовано как критерий тяжести СН и прогнозирования исхода заболевания.

Цель исследования – изучение структурно-функционального состояния сердца у подростков, больных ТБЛ.

Материалы и методы. Объектом исследования были 20 больных ТБЛ и 25 практически здоровых подростков (контрольная группа). Все больные обследованы при поступлении в стационар до получения специфического лечения. Ремоделирование состоит из внутренних изменений в размерах полости ЛЖ [2, 7, 17].

В зависимости от конечно-диастолического размера (КДР) полости ЛЖ больные были разделены на две группы. К I группе отнесено 12 больных в возрасте 13–16 лет с уменьшенным внутренним размером ЛЖ; ко II группе – 8 больных в возрасте 17–18 лет с увеличенным внутренним размером ЛЖ. У больных I группы выявлен двухсторонний инфильтративный туберкулёз в фазе распада с обсеменением, бронхаденит, первичный туберкулёзный комплекс; у больных II группы – двухсторонний инфильтративный туберкулёз лёгких в фазе распада с обсеменением, осложнённый плевритом, фиброзно-кавернозный и цирротический туберкулёз.

Ультразвуковое исследование сердца проводили на эхокардиографе «Toshiba» SSN-140A (Япония) с датчиком для доплеровского исследования «ATL-Apogee 800-Plus». Изображение регистрировали в М- и В-режимах. Визуализацию структур сердца проводили из парастернальной и верхушечных областей по длинным и коротким осям в положении больного лёжа на боку или на спине. Ультразвуковой датчик устанавливали в IV межреберье слева от грудины. Оптимальным считали такое положение датчика, когда на эхоКГ определяется наибольшая амплитуда движения створок митрального клапана. Для оценки диастолической функции ЛЖ в основном использовали следующие параметры: максимальную скорость раннего пика E, градиента E, максимальную скорость предсердной систолы A, градиента A, трансмитральное и транстрикуспидальное соотношение (E/A).

Следует учитывать, что гипертрофия левого желудочка (ГЛЖ) является основной причиной ДД, так как с увеличением его массы уменьшается поступление крови в фазу раннего наполнения, повышается конечно-систолическое давление (КСД) в ЛЖ и т. д. Интересен был также факт исследования взаимосвязи между ДД ЛЖ и массой миокарда ЛЖ (ММЛЖ). В данном случае имеют значение показатели ММЛЖ, рассчитанные на основании эхокардиографического определения его длины и толщины по формуле R. Devereux:

$$\text{ММЛЖ} = 1,04[(\text{ТМЖП} + \text{ТЗСЛЖ} + \text{КДР})^3 - \text{КДР}^3] - 13,6,$$

где ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; КДР – конечно-диастолический размер.

Для определения изменения в геометрии ЛЖ рассчитывали показатель относительной толщины стенок (ОТС) ЛЖ:

$$\text{ОТСЛЖ} = \frac{\text{ТЗСЛЖ} + \text{ТМЖП}}{\text{КДР ЛЖ}},$$

где ТЗСЛЖ – толщина задней стенки ЛЖ; ТМЖП – толщина межжелудочковой перегородки; КДРЛЖ – конечно-диастолический размер ЛЖ.

Кроме того, рассчитывали следующие показатели:

$$\text{ОТС ТЗСЛЖ} = \frac{2\text{ТЗСЛЖ}}{\text{КДР ЛЖ}};$$

$$\text{ОТС ТМЖП} = \frac{2\text{ТМЖП}}{\text{КДР МЖП}};$$

$$\text{КДМС} = \frac{A/D_d \times \text{КДР}}{2\text{МЖП}_d} \left(1 - \frac{\text{КДР}}{8/\text{КДР} - \text{МЖП}_d} \right),$$

где КДМС – конечно-диастолический миокардиальный стресс (напряжение, дин/см²), рассчитанный по формуле С. Е. Racille (1976) в модификации А. П. Юренева (1982).

Полученные данные статически обработаны с использованием непараметрических критериев: Z-критерия, рангового критерия Уилкоксона и Манна–Уитни [3, 12] на ЭВМ MS-EXCELL. Корреляционный анализ проводили с вычислением рангового показателя Спирмена и Пирсона.

Результаты и их обсуждение. В результате исследования выявлено, что по сравнению с контрольной группой показатели КДР достоверно уменьшились на 6,5 % ($P < 0,05$); параметры ЗСЛЖ были достоверно выше – на 16,5 % ($P < 0,05$), ОТС – на 20,4 % ($P < 0,01$), ОТСЗСЛЖ – на 25,9 % ($P < 0,01$), чем в контрольной группе (рис 1). Вместе с тем ТМЖП повышено на 5,9 % ($P < 0,05$), ОТСМЖП – на 14,8 % ($P < 0,05$), хотя недостоверно отличалось от такового в контрольной группе. В I группе КДМС на 3,5 % ($P < 0,05$) меньше, чем показатель в контрольной группе. Эти различия также были недостоверны. Установлено, что ММЛЖ недостоверно повышен на 2,6 % ($P < 0,05$).

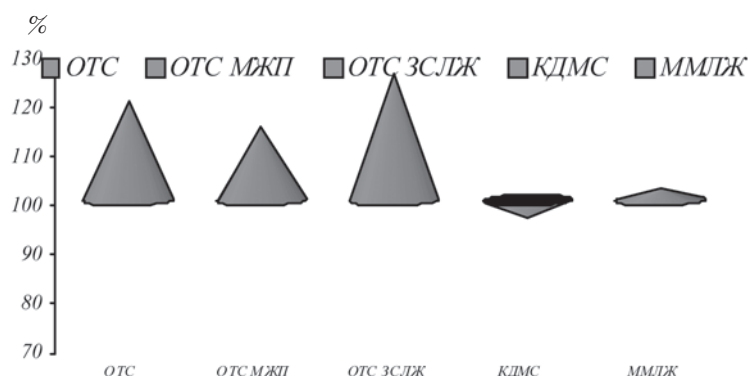


Рис. 1. Показатели ремоделирования левого желудочка у больных в возрасте 13–16 лет

В процессе исследования получены результаты, свидетельствующие о том, что у больных II группы показатели КДР были на 1,4 % выше, чем в контрольной группе, среднегрупповые значения их были выше на 9,8 % ($P < 0,05$). Однако эти различия были недостоверны. Вместе с тем во II группе линейные и объёмные показатели ЛЖ (КСР, КДО, КСО) были достоверно выше, чем в I группе (КСР – 17,3 %, $P < 0,05$; КДО – 29,3 %, $P < 0,05$, КСО – 5,6 %, $P < 0,05$). Эти изменения сопровождалось достоверным увеличением ударного объёма (УО) на 18,4 % ($P < 0,05$). Результаты исследования показали, что интегральный показатель насосной функции – фракция выброса (ФВ) – составил 8,9 % ($P < 0,05$), $\% \Delta S$ – 10,3 % ($P < 0,05$) был достоверно снижен. Для обоих показателей межгрупповое различие было статистически достоверно. Согласно полученным результатам во II группе отмечалось значительное угнетение насосной функции ЛЖ. Анализ данных, характеризующих функциональное состояние ЛЖ, показал, что у больных II группы функции ЛЖ существенно нарушаются и прогрессивно ухудшается его геометрия. Выявлено, что показатели ТЗСЛЖ по сравнению с контрольной группой недостоверно ниже на 6,6 % ($P > 0,05$) (рис. 2). Хотя среднегрупповые значения их несколько выше (4,2 %, $P > 0,05$), различия были недостоверны.

Во II группе ОТС ЗСЛЖ по сравнению с контрольной и I группами уменьшилась соответственно на 8,5 % ($P > 0,05$) и 5,8 % ($P > 0,05$), тогда как ТМЖП недостоверно уменьшилась (3,1 %, $P > 0,05$), хотя по сравнению с I группой увеличилась на 1,5 % ($P > 0,05$); межгрупповые различия были недостоверны. ОТСМЖП по сравнению с контрольной и I группами несколько снизилась – соответственно на 3,5 % ($P > 0,05$) и 8,2 % ($P > 0,05$) и также достоверно не отличалась от соответствующего показателя. Установлено, что ОТС во II группе была снижена по сравнению с контрольной группой на 6,2 % ($P > 0,05$), а с I группой – на 6,9 % ($P > 0,05$). Однако различия между группами недостоверны (см. рис. 2).

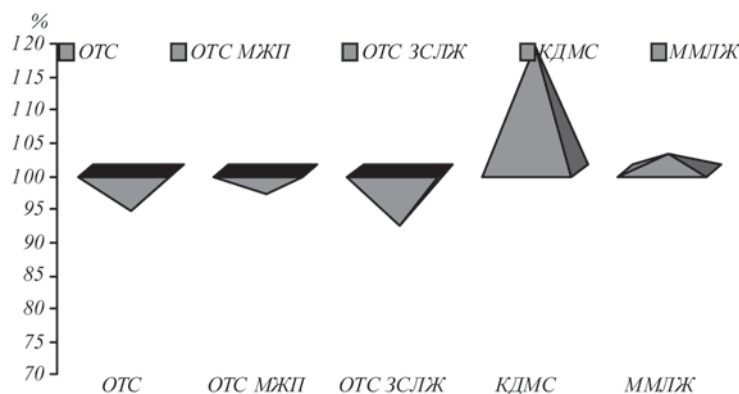


Рис. 2. Показатели ремоделирования левого желудочка у больных в возрасте 17–18 лет

Таким образом, анализ данных, характеризующих процесс ремоделирования, показал, что у больных I группы изменения толщины стенок миокарда преобладают над повышением внутренних размеров полости ЛЖ. Это согласуется с данными других авторов [7]. Начальные изменения в миокарде у подростков, больных туберкулёзом, проявляются морфофункциональным напряжением сердечной мышцы и последующей гипертрофией задней стенки ЛЖ и МЖП. На ранних стадиях ГЛЖ рассматривают как компенсаторно-приспособительную реакцию, направленную на поддержание системной гемодинамики. Однако при сохранении ГЛЖ неизбежны изменения геометрии ЛЖ и проявление функциональных диастолических расстройств, что тесно связано с протяжённостью нарушения стенок ЛЖ.

Итак, у больных I группы причиной повышения ОТС является утолщение стенок желудочков и уменьшение внутренних размеров полости ЛЖ. На основании полученных данных можно сделать вывод о том, что ремоделирование имеет дезадапционный характер. Полученные в процессе исследования данные согласуются с результатами других исследователей [7].

КДМС был достоверно выше (18,7%, $P < 0,05$), чем в контрольной группе (см. рис. 2), хотя по сравнению с I группой недостоверно выше (12 %, $P > 0,05$).

Во II группе ММЛЖ по сравнению с контрольной уменьшилась на 4,8 % ($P > 0,05$) (см. рис. 2), однако по сравнению с I группой увеличилась на 26,3 % ($P > 0,05$); различия были недостоверны.

Итак, у больных II группы отмечалось уменьшение ОТС, увеличение линейных и объёмных показателей, повышение миокардиального стресса и утончение стенок ЛЖ. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы [7].

На основании вышеизложенных данных можно сделать вывод о том, что у больных II группы гемодинамическая производительность осуществлялась за счёт увеличения размеров полости ЛЖ. Увеличение внутренних размеров полости ЛЖ сопровождалось включением механизма Франка–Старлинга, компенсировало сниженную функцию ФВ удержанием ударного выброса на адекватном уровне. Дилатация приводила к увеличению и диастолического напряжения стенки ЛЖ. Такое увеличение внутренней нагрузки, поддерживаемое в течение сердечного цикла, способствовало интенсификации метаболизма, повышало потребность сердца в кислороде и приводило к повышению энергетической ценности сердечных сокращений и снижению миокардиального резерва сердца, что, в свою очередь, могло стать причиной дальнейшего расширения желудочка и его дисфункции.

Таким образом, у подростков, больных туберкулёзом, происходит геометрические структурные изменения: увеличение внутренних размеров полости ЛЖ, повышение миокардиального напряжения и уменьшение ММЛЖ. Это

свидетельствует о дезадапционном характере ремоделирования, а также о том, что геометрические структурные изменения приводят к нарушению диастолической дисфункции.

Кроме того, нами была изучена взаимосвязь между показателями ремоделирования (ОТС, ОТС ЗСЛЖ, ОТС МЖП, ЗСЛЖ, МЖП, ММЛЖ) и изменениями доплерэхографических параметров наполнения ЛЖ. Достоверной корреляции между показателями ремоделирования и изменениями доплерэхокардиографических параметров его наполнения не выявлено, хотя обнаружена сильная корреляционная взаимосвязь между ММЛЖ и транстрикуспидальным соотношением E/A ($r = + 0,44$; $P < 0,01$), ММЛЖ и транстрикуспидальным градиентом A ($r = - 0,57$; $P < 0,01$), ММЛЖ и ЗСЛЖ ($r = + 0,9$; $P < 0,01$).

Нами также была изучена взаимосвязь между ММЛЖ и газовым составом крови. Корреляционный анализ этих параметров показал, что коэффициенты линейной корреляции отражают высокую степень связи между ММЛЖ/ $НСО_2$ ($r = + 0,7$; $P < 0,05$), ММЛЖ/ $ТСО_2$ ($r = + 0,717$; $P < 0,05$) и ММЛЖ/ $Нb$ ($r = + 0,8$; $P < 0,01$).

Выводы. Полученные результаты показали, что у подростков, больных туберкулёзом, поражение сердца проявляется геометрической перестройкой ЛЖ и развивается как ранний предвестник инфекционного поражения миокарда. Анатомические изменения ЛЖ у подростков, больных туберкулёзом, не всегда сопровождаются увеличением ММЛЖ. В большинстве случаев происходит изменение геометрии ЛЖ, в частности увеличение внутренних размеров его полости при сниженной ММЛЖ, характеризующееся дезадапционным ремоделированием, приводящим к нарушению гемодинамики, т. е. к диастолической дисфункции. Кроме того, указанные изменения свидетельствуют о значительном нарушении его геометрии уже на ранних стадиях туберкулёза.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности. – М.: Медицина, 2000. – 160 с.
2. Белокоев Н. А., Кубергер М. Б. Болезни сердца и сосудов у детей: Руководство для врачей. В 2 т. – М.: Медицина, 1987. – Т. 2. – 480 с.
3. Гублер Е. В., Генкин А. А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. – Л.: Медицина, 1973. – 140 с.
4. Иванов А. К. Эхокардиографическое обследование больных туберкулёзом лёгких подросткового и молодого возраста // Пробл. туберкулёза. – 1995. – № 5. – С. 32–33.
5. Капелько В. И. Значение оценки диастолической функции желудочков в диагностике заболеваний сердца // Кардиология. – 1991. – № 5. – С. 102–105.
6. Карпов Ю. Н., Сорокин Е. В., Вильчинская М. Ю. и др. Метаболические аспекты развития гипертрофии миокарда левого желудочка у больных гипертонической болезнью // Там же. – 1995. – № 3. – С. 27–30.
7. Короид О. А., Козлова Л. В. Ремоделирование у детей с перенесенной хронической внутриутробной гипоксией / Материалы конгр. дет. кардиологов. – М., 2000. – С. 26.
8. Кремер О. В. Хроническое лёгочное сердце в клинике туберкулёза: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1993. – 36 с.
9. Мамедова Ф. Особенности кардиогемодинамики правого желудочка у больных различными вариантами кардиомиопатий и ишемической болезни сердца // Кардиология. – 1989. – № 7. – С. 70–73.
10. Патифизиология заболеваний сердечно-сосудистой системы: Пер. с англ. / Под ред. Л. Лилли. – М.: БИНОМ «Лаборатория знаний», 2003. – 598 с.
11. Перлей Е. Е., Дундуков Н. Н. Особенности эхокардиографического исследования правых отделов сердца у пульмонологических больных // Клиническая медицина. – 1999. – № 6. – С. 72–75.
12. Стенсон Гланц, Медико-биологическая статистика: Пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 459 с.

13. Berglund E. Right – to left intracardial shunt in obstructive lung disease // Eur. J. Respir. Dis. – 1981. – Vol. 62. – P. 371–371.
14. Brent B. H., Berger H. J., Matthay R. A. Physiologic correlates of right ventricular ejection fraction in chronic obstructive pulmonary disease: a combined radionuclide and hemodynamic study // Am. J. Cardiol. – 1982. – Vol. 50. – P. 255–262.
15. Elzinga G., Piene H., Dejing J. P. Left and right ventricular pump function and consequences of having two pumps in one heart // Circ. Res. – 1980. – Vol. 46. – P. 564–577.
16. Feigenbaum H. Echocardiography. – Philadelphia, 1975. – p.
17. Florya V., Mareyev V., Naumov V. et al. Change in left ventricle geometry in primary myocardial lesions. Congestive Heart Failure: from Molecular Biology to the Clinic // Venice. – 1995. – Vol. 234. – P. 133.
18. Ganay A., Devereux R. B., Roman M. Y. et al. Relation of left ventricular homodynamic load and contractile performance to left ventricular mass in hypertension // Circulation. – 1990. – Vol. 81. – P. 25–36.
19. Grossman W. Cardiac hypertrophy: useful adaptation or pathologic process? // Am. J. Med. – 1980. – Vol. 69. – P. 576–584.
20. Mitchel G. F., Pfeffer M. A. The role of geometry in left ventricular remodeling after-myocardial infarction // Cardiol. Rev. – 1995. – Vol. 3, N 2. – P. 71–78.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН СЕРЦЯ У ПІДЛІТКІВ, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНІВ

Н. А. Гаджієва (Баку, Азербайджан)

Хворих було розподілено на дві групи: у 12 (13–16 років), які становили І групу, спостерігалось зменшення внутрішнього розміру лівого шлуночка (ЛШ); у 8 (17–18 років), які становили ІІ групу, – його збільшення. Аналіз результатів дослідження показав, що у хворих І групи товщина стінки ЛШ більша, ніж внутрішній розмір його порожнини. В даному випадку потовщення стінки ЛШ (2 R/T) є компенсаторним механізмом і має неадаптивний характер ремоделювання. У хворих ІІ групи відмічалось збільшення внутрішнього розміру ЛШ (EDSV, ESS, EDV, ESV) і виражена тонкість стінки (2 R/T). Так, у підлітків, хворих на туберкульоз легенів, відмічались зміни (зменшення і збільшення) внутрішнього розміру ЛШ, що супроводжувалось порушенням геометричних механізмів. Зміни в геометричній структурі шлуночків призводили до розбалансування і діастолічної дисфункції гемодинаміки.

Ключові слова: серцево-судинна патологія, ремоделювання, підлітки, туберкульоз легенів.

STRUCTURALLY-FUNCTIONAL STATUS OF HEART OF THE TUBERCULOSIS IN TEENAGERS

N. A. Hajiyeva (Baku, Azerbaidzhan)

The patients divided into two groups: in 12 patients (13–16 years old) including into I group observed decrease of internal size of the left ventricle, in 8 persons (17–18 year old) revealed the elevation of internal size of the cavity of the left ventricle. From the analysis of results of the observations it is seen that, in patients including into I group the thickness of the wall of the left ventricle is higher than the internal size of the ventricular cavity. This time, the main aim of hypertrophy is the compensation of the increase of 2R/T thickening the wall of the left ventricle and decrease of the internal size of the ventricular cavity happened. Above mentioned showed the disadaptive character of the remodelization. The analysis of obtained results showed that in patients including into II group the increase of internal size of the left ventricle (EDSV, ESS, EDV, ESV) and the thinness of walls 2R/T bring to considerable decreasing. So, in teenagers during tuberculosis the changings (decrease and increase) of the internal size of the left ventricle resulted with the disturbance of the geometrical mechanisms. The changes in the geometrical structure of the ventricles resulted in disturbance and diastolic dysfunction of haemodynamics.

Key words: cardiovascular pathology, remodelization, teenagers, tuberculosis.

Л. А. СИВАК, Н. М. МАЙДАНЕВИЧ, С. А. ЛЯЛЬКІН, А. В. АСКОЛЬСЬКИЙ,
С. Ю. АЛПАТЬЄВА, М. А. БАГІРЯН, М. Ю. КЛІМАНОВ, Н. В. КАСАП (Київ)

СУЧАСНІ ПРИНЦИПИ ХІМІОТЕРАПЕВТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАТИЧНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Відділення хіміотерапії солідних пухлин Національного інституту раку <nata_maidanevich@ukr.net>

Хіміотерапія є одним з основних методів лікування хворих на метастатичний рак грудної залози (МРГЗ). Багаторічний досвід світових онкологічних центрів, досягнення в клінічній онкології останніх десятиліть, синтез протипухлинних засобів з новим механізмом дії сприяли прогресу в лікуванні МРГЗ. Проте, як показали дослідження останніх років, вдосконалення хіміотерапії не супроводжується зниженням смертності від цієї патології. У даній роботі описана ефективність протипухлинних засобів та їх комбінацій при лікуванні хворих на МРГЗ, дотримання яких, на нашу думку, дозволяє досягти оптимальних результатів при лікуванні даного захворювання.

Ключові слова: метастатичний рак молочної залози, метастази, хіміотерапія.

Поняття «метастатичний/рецидивний (дисемінований, поширений)» рак грудної залози (РГЗ) об'єднує первинно-метастатичний РГЗ, прогресування захворювання, місцеві рецидиви та/або розвиток віддалених метастазів після радикального лікування. На жаль, нині метастатичний РГЗ (МРГЗ) залишається невиліковним захворюванням. За даними М. Б. Стеніна [1], середня тривалість життя хворих від моменту виявлення метастазів становить лише 2–3,5 року. Тільки 25–35 % хворих живуть більше 5 років і 10 % – понад 10 років. Серед хворих, оперованих на ранніх стадіях РГЗ, у 30–40 % розвивається метастазування в різні терміни (від місяців до декількох років). МРГЗ характеризується різною відповіддю на терапію, тривалістю життя хворих, проявами метастазування. Метастази в кістки спостерігаються у 30–40 % хворих. Медіана виживаності у них становить 4 роки. У хворих з легeneвими метастазами і плевритом медіана виживаності майже в 2 рази менша (2 роки). Метастази в мозок спостерігаються у 20–30 % хворих на РГЗ і лише близько 10 % живуть близько 1 року.

Нині МРГЗ розглядають як хронічне захворювання, з повільним поступовим перебігом, періодичними загостреннями, що потребують того чи іншого виду лікування. Вибір засобів хіміотерапії (ХТ) МРГЗ є складним завданням і залежить від багатьох факторів, серед яких найважливішим є загальний стан хворої (статус за ECOG), поширеність процесу, клінічна стадія захворювання, експресія рецепторів до естрогену і прогестерону та Her-2-статус пухлини [7]. Визначення гормонального статусу пухлини грудної залози, тобто наявності в ній рецепторів естрогену і прогестерону, свідчить про гормональну чутливість пухлини та сприятливий клінічний прогноз. Наявність гіперекспресії протоонкогена Her2/neu при РГЗ вказує на несприятливий прогноз, зумовлює більшу частоту рецидування і зниження показника виживаності хворих.

Основною метою лікування дисемінованих форм РГЗ є подовження виживаності хворих і максимально тривале збереження якості життя з мінімальною токсичністю (Higgins, Wolff, 2008). При проведенні паліативної ХТ використовують такі самі схеми, як і при ад'ювантній терапії. Проте невирішеною проблемою залишається вибір комбінацій хіміозасобів. Відповідно до рекомендацій Європейської організації з дослідження і лікування МРГЗ при виборі першої лінії хіміотерапії керуються даними про використання антрациклінів, лікування можна починати з антрацикліновмісних режимів, якщо їх не застосовували раніше. Використання антрациклінових антибіотиків у поєднанні з таксанами в клінічній практиці дозволило покращити результати комплексного лікування хворих на МРГЗ, подовжити безрецидивний період та збільшити загальну виживаність.

Однак використання доксорубіцину пов'язано з ризиком розвитку кардіотоксичності, а також резистентності до хіміоасобів [12].

Останнім часом привертає увагу поняття лікарської резистентності, яку вважають однією з основних перешкод до оптимального результату лікування. За статистичними даними Американського протиракового товариства, у 50 % вперше зареєстрованих хворих виявлено природну резистентність, у 49 % хворих резистентність виникає в процесі лікування [13].

Вивчення комбінацій цитостатичних засобів як першої лінії терапії МРГЗ, що не містять антрациклінів, стало тенденцією останніх років. Такі препарати, як гемцитабін, капецитабін, вінорельбін, привертають особливу увагу в зв'язку з менш вираженим профілем, що дозволяє вирішити одне з головних завдань лікування МРГЗ – збереження якості життя хворих на РГЗ.

Останнім часом в першій лінії лікування хворих на МРГЗ активно застосовують гемзар, який менш токсичний (немає кардіотоксичності) і входить до складу різних схем поліхіміотерапії (ПХТ): з таксанами, препаратами платини, герцептином тощо.

У 2004 р. опубліковано результати застосування подвійних і потрійних комбінацій цитостатичних засобів з гемцитабіном. Так, за даними С. Pelfino та співавт. [8], використання режиму ПХТ в першій лінії лікування: гемцитабін по 1200 мг/м² (на 1-й і 8-й день) + паклітаксел по 175 мг/м² (на 1-й день) було ефективним у 66,7 % хворих при частоті повного ефекту 22,2 %, медіані часу до прогресування 11 міс та загальній виживаності 19 міс. Серед хворих, які приймали антрацикліни, гемцитабін (по 1 г/м² на 1-й і 8-й день) був ефективним у 53 % при медіані часу до прогресування 7,5 міс та загальній виживаності 16,5 міс.

Цікаві дані отримані в дослідженні SECOG, в якому порівнювали режим GET (гемцитабін по 1 г/м² на 1-й і 4-й день + епірубіцин по 90 мг/м² на 1-й день + паклітаксел по 175 мг/м² на 1-й день) і FES (5-фторурацил по 500 мг/м² + епірубіцин по 90 мг/м² + циклофосфан по 500 мг/м² на 1-й день) [6]. Ефективною була комбінація доцетаксел + гемцитабін при резистентності до антрациклінів, гемзар (по 1000 мг/м² на 1-й і 8-й день) + доцетаксел (по 80 мг/м² на 8-й день). Загальний ефект відмічено у 53 % хворих, загальна виживаність становила 16,5 міс [4].

Поєднання гемцитабіну і похідних платини (цисплатин, карбоплатин, оксалиплатин) не є стандартною схемою паліативного лікування МРГЗ, але до них не розвивається резистентність і ці режими мінімально токсичні. В експерименті відмічено синергізм між гемцитабіном і цисплатином, у зв'язку з чим у багатьох дослідженнях вивчають застосування гемцитабіну з похідними платини у раніше лікованих хворих. Ефективність цих режимів становить до 30 % [18].

Висока протипухлинна активність, у тому числі при антрациклінрезистентному РГЗ, стимулювала активну розробку оптимальних терапевтичних режимів поєднання таксанів з іншими протипухлинними препаратами при МРГЗ.

Останніми роками найбільшу увагу привернули дослідження з оцінки режимів, що включають найбільш активні препарати – таксани і антрацикліни, як перша лінія терапії МРГЗ. На ASCO-2004 E. Vria і співавт. [5] навели результати метааналізу семи досліджень в III фазі за оцінкою комбінацій антрациклінів і таксанів у першій лінії лікування хворих на МРГЗ. У групі лікованих таксанами порівняно з комбінаціями без таксанів відмічено перевагу за об'єктивним та повним ефектом, а також за часом до прогресування. Загальна виживаність у групі хворих, які отримували антрацикліни і таксани, мала тенденцію до покращання. У кількох дослідженнях підтверджена ефективність доцетакселу хворих, резистентних до антрациклінів.

У III фазі рандомізованих досліджень у лікованих антрациклінами хворих доведено достовірне збільшення виживаності при використанні комбінації: доцетаксел (по 75 мг/м² 1 раз на 3 тиж) + капецитабін (по 1250 мг/м² 2 рази на день; з 1-го по 14-й день per os) порівняно з монотерапією доцетакселом (по 100 мг/м² 1 раз на 3 тиж) – відповідно 14,5 і 11,5 міс. У першому випадку кращими були

такі показники, як час до прогресування (6,1 і 4,2 міс) і загальний ефект (42 і 30 %). Результати досліджень свідчать про синергізм дії між капецитабіном і доцетакселом. Деякі автори вважають, що вказану комбінацію хіміотерапії слід використовувати у разі необхідності досягнення швидкого ефекту, а в інших випадках перевагу слід надавати послідовному застосуванню цих засобів з урахуванням посилення їх токсичних проявів у комбінації [9].

На симпозіумі в Сан-Антоніо було наведено результати рандомізованого дослідження, в якому порівнювали ефективність лікування доцетакселом (по 100 мг/м² кожні 3 тиж) і паклітакселом (по 175 мг/м² кожні 3 тиж). Дослідження показало перевагу доцетакселу (загальна виживаність – 15,4 і 12,7 міс відповідно; P = 0,03; час до прогресування – 5,7 та 3,6 міс відповідно; P = 0,0001) [11].

Результати дослідження показали перевагу комбінації паклітакселу (по 175 мг/м² 1 раз на 3 тиж) з гемцитабіном (по 1250 мг/м² на 1-й і 8-й день) порівняно з монотерапією паклітакселом (по 175 мг/м² 1 раз на 3 тиж): загальний ефект становив 39,3 і 25,6 % відповідно, час до прогресування – 5,4 і 3,5 тиж, загальна виживаність – 18,5 та 15,8 міс [2].

Опубліковано результати рандомізованого дослідження [16] з порівняння ефективності лікування доксорубіцином (по 60 мг/м²), паклітакселом (по 175 мг/м² на добу) або їх комбінацією (доксорубіцин по 50 мг/м² + паклітаксел по 150 мг/м² на добу + Г-КСФ). Незважаючи на те, що час до прогресування був довшим у разі застосування комбінації, загальна виживаність (22; 18,9 і 22,2 міс відповідно) та загальна ефективність лікування (47; 36 і 34 %) були приблизно однаковими.

Відомо, що у всіх хворих на МРГЗ, навіть у разі успішного лікування, через певний проміжок часу пухлинний процес прогресує, і тому застосування препаратів, що не мають перехресної резистентності до вже відомих цитостатичних засобів, особливо цінне. Останнім часом широко використовують схему з щотижневим введенням паклітакселу. При застосуванні паклітакселу в дозі 100 мг/м² кожні 7 днів загальна ефективність становила 53 % (повна ремісія – 10 %; часткова ремісія – 43 %). При збільшенні дози препарату до 175 мг/м² (кожні 7 днів) загальна ефективність була вищою і становили 86 % (повна ремісія – 18 % і часткова ремісія – 68 %) [15]. Незважаючи на високу інтенсивність цього методу лікування, призначення паклітакселу не викликало кумулятивної мієлосупресії. Крім того, застосування даного режиму свідчить про високу протипухлинну активність. При використанні дози препарату 175 мг/м² мієлосупресія відмічалася часто, однак була зворотною. Отже, застосування паклітакселу у хворих, резистентних до антрациклінів, при задовільній переносимості навіть у раніше лікованих хворих свідчить про ефективність цього препарату.

У дослідженні CALGB при порівнянні тритижневого призначення паклітакселу (по 175 мг/м²; інфузія – 3 год) з щотижневим (по 80 мг/м²; інфузія – 1 год) виявлено перевагу останнього режиму щодо ефективності лікування (40 і 28 % відповідно) та часу до прогресування (9 і 5 міс). Відмічено тенденцію до збільшення виживаності хворих (24 і 16 міс, P = 0,17). Крім того, при щотижневому введенні цитостатичного засобу токсичність лікування була нижчою.

Ще одним ефективним препаратом для лікування хворих на МРГЗ є модулятор фторурацилу капецитабін. Препарат вивчали в комбінації з паклітакселом, таксотером, гемцитабіном, вінорельбіном, доксорубіцином. При порівнянні ефективності капецитабіну під час лікування МРГЗ з паклітакселом було показано перевагу першого щодо безпосередньої ефективності (36 і 26 %), тривалості ремісії (3,1 і 3 міс) та загальної виживаності (9,4 і 7,6 міс відповідно). Слід зазначити, що в групі хворих, які отримували капецитабін, був менш виражений токсичний профіль. Застосування капецитабіну частіше приводило до покращання якості життя хворих в процесі лікування [17].

Капецитабін дозволено для самостійного застосування хворими на МРГЗ при резистентності до антрациклінів і таксанів (третя лінія лікування), при цьому

навіть у даній ситуації вдається досягти успіху у 29 % хворих, а тривалість ремісії становить 4,6 міс.

Цікаві результати отримані при порівнянні ефективності капецитабіну і комбінації 5-ФУ в першій лінії хіміотерапії МРГЗ у хворих літнього віку (старше 65 років). Загальна тривалість ремісії та загальна виживаність у групах істотно не різнилися, однак загальна ефективність лікування була вищою в групі хворих, які одержували монохіміотерапію капецитабіном (30 %) порівняно з 5-ФУ (16 %). Таким чином, монотерапія капецитабіном, при якій не застосовують внутрішньовенних введень, дає можливість амбулаторного ведення цих хворих, що важливо з огляду на їх вік.

Відомо, що ефективність вінорельбіну в монотерапії МРГЗ досить висока і становить, за даними різних авторів, від 41 до 60 % в першій лінії лікування та 25–40 % в другій лінії. Як високоефективний і малотоксичний препарат вінорельбін широко застосовують у лікуванні, перш за все хворих літнього віку, а також хворих, яким протипоказані антрацикліни. Комбінація вінорельбіну з капецитабіном в першій лінії лікування хворих на МРГЗ (середній вік старше 65 років) дозволяє досягти безпосереднього ефекту у 48–53 % хворих з терміном до прогресування 4,5–5,3 міс [16]. Застосування цієї комбінації в другій лінії хіміотерапії МРГЗ у резистентних до антрациклінів хворих дозволило досягти загального ефекту у 52–55 %, час до прогресування становив 8 міс, загальна виживаність – 19,2 міс.

Враховуючи наявність гіперекспресії Her2/neu в тканині раку грудної залози, ефективним в терапії першої лінії МРГЗ є герцептин – моноклональне антитіло проти Her-2/neu-рецептора як в монотерапії, так і в комбінації з цитостатичними засобами. Ефективність лікування комбінацією паклітакселу з герцептином порівняно з монотерапією паклітакселом була вищою при комбінованому застосуванні засобів (49 і 17 %), кращими були і показники загальної виживаності (25 і 18 міс відповідно; $P < 0,01$) [3].

Високоефективною є комбінація герцептину з вінорельбіном не тільки в першій лінії терапії (ефективність становила 82 % при середній тривалості ефекту 12 міс), але й в другій лінії (безпосередній ефект становив 75 %) [10].

Одним з останніх досягнень терапії МРГЗ є впровадження в практику препарату бевацизумаб (авастин) – гуманізовані моноклональні антитіла до судинного ендотеліального фактора росту (VEGF). У проведених дослідженнях ефективності паклітакселу порівняно з комбінацією бевацизумабу і паклітакселу в першій лінії терапії МРГЗ було показано значне подовження не тільки часу до прогресування (6,1 і 11,4 міс відповідно; $P < 0,001$), але й збільшення загальної виживаності хворих (співвідношення ризиків – HR = 0,674; $P = 0,01$). Включення бевацизумабу не призводить до підвищення токсичності лікування [14].

Враховуючи, що одним з важливих завдань, які стоять перед лікарем при проведенні паліативної терапії МРГЗ, є збереження якості життя хворого, слід пам'ятати про необхідність застосування засобів підтримуючого лікування. Так, всім хворим з метастазами в кістки, особливо літичними, необхідно, крім системної терапії (хіміо- та/або ендокринотерапія), призначати біфосфонати в комбінації з препаратами кальцію та кальциферолом (віт. D). Нині в арсеналі онкологів є великий вибір таких засобів, як золедронова (зомета), ібандронна (бондронат) і памідронна (аредія) кислоти.

Таким чином, за останні кілька років уявлення і підходи до терапії МРГЗ істотно змінилися. З'явилися нові, ефективні препарати з менш вираженою токсичністю, що дозволило значно збільшити кількість хворих, які проходять лікування амбулаторно. Активно розвивається новий напрям протипухлинної терапії – таргетні (спрямованої дії) препарати, застосування яких дозволяє не тільки підвищити безпосередню ефективність, але й вперше за декілька десятиліть збільшити виживаність хворих з дисемінованим метастатичним процесом. Вищезазначене дозволяє досягти оптимальних результатів лікування, покращити якість та подовжити тривалість життя хворих на МРГЗ.

Список литературы

1. Стенина М. Б. Рак молочной железы: некоторые важные научные события и выводы последних лет // *Практ. онкология*. – 2005. – № 1. – С. 26–32.
2. Albain K., Nag S., Calderillo-Ruiz G. Global phase III study of gemcitabine plus paclitaxel versus paclitaxel as frontline therapy for metastatic breast cancer: First report of overall survival // *Proc. ASCO*. – 2004. – Vol. 22, N 5. – P. 510.
3. Bangemann N., Burstein H., Harvey V. et al. Trastuzumab A Review of its Use in the Treatment of Metastatic Breast Cancer Overexpressing HER2 // *Drugs*. – 2002. – Vol. 62, N 1. – P. 43–209.
4. Brandi M., Vici P., Lopez M. et al. Novel association with Gemcitabine and Docetaxel as Salvage Chemotherapy in Metastatic Breast Cancer previously treated with anthracyclines: Results of a multicenter Phase II study // *Sem. Of Oncol.* – 2004. – Vol. 31, N 2 (Suppl. 5). – P. 13–19.
5. Bria E., Nistico C., Cuppone F. et al. Impact of taxanes in association with anthracycline in 1st line chemotherapy for metastatic breast cancer: Comprehensive review of 2805 patients in 7 phase III trial // *Proc. ASCO*. – 2004. – Vol. 23, N 659. – P. 82.
6. Caro R. B., Bayo J. L., Salvador J. et al. Docetaxel followed by capecitabine as first-line chemotherapy in metastatic breast cancer patients: preliminary results // *Proc. ASCO*. – 2005. – Vol. 23, N 801. – P. 78.
7. Cufer T. Which tools can I use in daily clinical practice to improve tailoring of treatment for breast cancer? The 2007 St Gallen guidelines and/or Adjuvant! // *Ann Oncol.* – 2008. – Vol. 19 (Suppl. 7). – P. 41–45.
8. Delfino C., Caccia G., Gouzales L. R. et al. Gemcitabine plus Paclitaxel as first-line chemotherapy for patients with advanced breast cancer // *Oncolog.* – 2004. – Vol. 66. – P. 18–23.
9. Hess D., Thurlimann B., Pagani O. et al. Swiss Group of Clinical Cancer Research (SAKK). Capecitabine and vinorelbine in elderly patients (> or =65 years) with metastatic breast cancer: a phase I trial (SAKK 25/99) // *Ann. Oncol.* – 2004. – Vol. 15, N 12. – P. 5–60.
10. Jahanzeb M., Mortimer J. E., Yunus F. et al. Phase II Trial of Weekly Vinorelbine and Trastuzumab as First-Line Therapy in Patients with HER2 + Metastatic Breast Cancer // *Oncolog.* – 2002. – Vol. 7, N 5. – P. 410–417.
11. Jones S. E., Erban J., Overmoger B. et al. Randomized phase III study of Docetaxel compared with Paclitaxel in Metastatic Breast Cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, N 24. – P. 5542–5551.
12. Kroger M., Achterrath W., Hegewisch-Becker S. et al. Current options in treatment of anthracycline-resistant breast cancer // *Cancer Treatm Rev.* – 1999. – Vol. 25. – P. 279–291.
13. Lehnert M. Clinical multidrug resistance in cancer: a multifactorial problem // *Eur. J. Cancer.* – 1996. – Vol. 32A. – P. 912–920.
14. Miller K. D., Wang M., Gralow J. et al. A randomized phase III trial of paclitaxel versus paclitaxel plus bevacizumab as firstline therapy for locally recurrent or metastatic breast cancer: a trial coordinated by the Eastern Cooperative Oncology Group (E2100) // *Breast Cancer Res Treat.* – 2005. – Vol. 94 (Suppl. 1). – P. 3–6.
15. Seidman A. D., Hudis C., et al. Dose-dense therapy with weekly 1 hour paclitaxel infusions for the treatment of metastatic breast cancer // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 16, N 3. – P. 68–362.
16. Sledge G. W., Neuberg D., Ingle J. et al. Phase III trial of doxorubicin, paclitaxel and the combination of doxorubicin and paclitaxel as frontline chemotherapy for metastatic breast cancer: an Intergroup trial (E 1193) // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 588–592.
17. Talbot D. C., Moiseyenko V., Van Belle S. et al. Randomised, phase II trial comparing oral capecitabine (Xeloda) with paclitaxel in patients with metastatic/advanced breast cancer pretreated with anthracyclines // *Br. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 86, N 9. – P. 67–72.
18. Xu B., Li K., Liu D. Phase II trial of gemcitabine and cisplatin in anthracycline-resistant metastatic breast cancer // *Proc. ASCO*. – 2003. – Vol. 22, N 291. – P. 80.
19. Zielinski C., Beslija S., Mrcic-Krmpotic Z. et al. Gemcitabine, Epirubicin and Paclitaxel versus Fluorouracil, Epirubicin and Cyclophosphamide as First-line chemotherapy in Metastatic Breast Cancer: A Central European Cooperative Oncology Group International Multicenter Prospective Randomized Phase III Trial // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23, N 7. – P. 1401–1408.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
МЕТАСТАТИЧЕСКОГО РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*Л. А. Сивак, Н. Н. Майданевич, С. А. Лялькин, А. В. Аскольский, С. Ю. Алпатьева,
М. А. Багирян, М. Ю. Климанов, Н. В. Касап (Киев)*

Лечение больных диссеминированным раком молочной железы (РМЖ) является одной из наиболее сложных проблем клинической онкологии. Один из основных методов лечения боль-

ных метастатическим РМЖ – химиотерапия. Многолетний опыт мировых онкологических центров, достижения в клинической онкологии последних десятилетий, синтез противоопухолевых препаратов с новым механизмом действия обусловили прогресс в лечении диссеминированного РМЖ. Однако, как показали последние исследования, совершенствование химиотерапии не сопровождается снижением смертности от этой патологии. В данной работе описана эффективность противоопухолевых препаратов и их комбинаций при лечении больных метастатическим РМЖ. Соблюдение этих принципов, по нашему мнению, позволяет достичь оптимальных результатов при лечении данного заболевания.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, метастазы, химиотерапия.

MODERN PRINCIPLES OF CHEMOTHERAPY OF METASTATIC BREAST CANCER

L. A. Syvak, N. N. Maidanovich, S. A. Lyalkin, A. V. Askolsky, S. Y. Alpatyeva,
M. A. Bagiryayn, M. Y. Klimanov, N. V. Kasap (Kyiv)

Treatment of patients with metastatic breast cancer is one of the most difficult problems of clinical oncology. Chemotherapy is one of the main methods of treatment of patients with metastatic breast cancer. Long experience of the world's cancer centers, advances in clinical oncology recent decades, the synthesis of anticancer drugs with new mechanisms of action have led to progress in the treatment of disseminated breast cancer. However, as shown by recent studies, the improvement of chemotherapy is not associated with reduced mortality from this disease. This paper presents the effectiveness of anticancer drugs and their combinations in the treatment of patients with metastatic breast cancer. Compliance with which, as it seems to us to produce superior results in treating this disease.

Key words: metastatic breast cancer, metastatic, chemotherapy.

УДК 614.2(615.036.2):(617.741–004.1+617.7–007.681)/(477:1–22):001.5

Надійшла 22.12.2010

О. М. ЧЕРЕМУХІНА (Київ)

МАТЕМАТИЧНЕ МОДЕЛЮВАННЯ ТА ПРОГНОЗУВАННЯ ПОШИРЕНОСТІ ОЧНИХ ХВОРОБ

Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока»
<cheremukhina@yandex.ru>

У статті запропоновано математичну модель прогнозування поширеності очних захворювань на найближчі 5–7 років, яка враховує статистичні дані рівня захворюваності та динаміки поширеності деяких офтальмологічних хвороб, що дає можливість розробки реалістичних профілактичних та лікувальних програм.

Ключові слова: математичне моделювання, прогноз, офтальмологічні захворювання.

Математичне моделювання в медицині є інструментом дослідження [1]. Математичні моделі являють собою відображення кількісних співвідношень між елементами системи та переважно використовуються для опису функціонування складних систем, що зумовлює можливість їх застосування для прогнозування епідеміологічних процесів, їх наслідків, перебігу патологічного процесу тощо в динаміці [2].

Метод комп'ютерного моделювання та прогнозування дає можливість прийняття дійових профілактичних та лікувальних регіональних програм, а також оцінки та оптимізації економічних затрат [3, 4].

Математичне моделювання поширеності офтальмологічних захворювань – досить складна проблема, оскільки ця аналітична модель враховує кількісні статистичні дані в динаміці по регіонах і прогнозування поширеності протягом років з можливими коливаннями.

Прогнозування рівня захворюваності проводили в два етапи. На першому етапі – шляхом пошуку найбільш прийнятної математичної залежності, на підставі якої на другому етапі прогноз здійснювали шляхом екстраполяції до 2015 р. включно.

Для пошуку залежностей були вибрані стандартні алгебраїчні функції: лінійна, логарифмічна, ступенева, експоненціальна і поліноміальна (від другого до п'ятого ступеня включно). Підбір коефіцієнтів рівнянь здійснювали індивідуально для кожного захворювання і кожної функції за найвищою достовірністю апроксимації із застосуванням стандартного математичного апарату на ПЕОМ. Використовували дані табл. 1.

Таблиця 1. Динаміка поширеності деяких офтальмологічних захворювань у дорослого сільського населення України в 2003–2008 рр.

Захворювання	Середній рівень поширеності захворювання на 100 000 дорослого сільського населення України, рік						Рангове місце
	2003	2004	2005	2006	2007	2008	
Катаракта	804,1	1016,2	952,3	966,3	976,1	948,1	1
Захворювання кон'юнктиви	739,5	760,7	784,3	806,5	832,6	838,5	2
Міопія	603,5	640,9	641,3	664	668,8	663,8	3
Глаукома	331,9	357,6	381,1	401,4	542,2	449,6	4
Кератит та захворювання склери	132,6	134,7	138,2	135,4	139,7	143,3	5
Атрофія зорового нерва	71,3	75,7	81,6	85	85,7	89,2	6
Відшарування сітківки	25,1	26,7	30,4	30,4	31,3	33,2	7

Одержані результати наведені в табл. 2.

Таблиця 2. Прогнозування захворюваності

Вид залежності	Рівняння	Достовірність апроксимації (R^2)
<i>Кон'юнктивит</i>		
Лінійна	$y = 20,94x + 720,39$	0,9839
Логарифмічна	$y = 58,088\ln(x) + 729,99$	0,9499
Ступенева	$y = 731,23x^{0,0738}$	0,9563
Експоненціальна	$y = 722,66e^{0,0265x}$	0,9821
Поліноміальна, другий ступінь	$y = -1,1875x^2 + 29,252x + 709,31$	0,9906*
<i>Міопія</i>		
Лінійна	$y = 11,654x + 606,26$	0,7901
Логарифмічна	$y = 35,498\ln(x) + 608,13$	0,9196
Ступенева	$y = 608,29x^{0,0558}$	0,9182
Експоненціальна	$y = 606,64e^{0,0183x}$	0,7837
Поліноміальна, другий ступінь	$y = -3,4714x^2 + 35,954x + 573,86$	0,9396*
<i>Кератит та захворювання склери</i>		
Лінійна	$y = 1,8771x + 130,75$	0,8219
Логарифмічна	$y = 5,0359\ln(x) + 131,79$	0,7421
Ступенева	$y = 131,86x^{0,0367}$	0,7483
Експоненціальна	$y = 130,88e^{0,0136x}$	0,8235
Поліноміальна, ступінь		
другий	$y = 0,1911x^2 + 0,5396x + 132,53$	0,84
третій	$y = 0,275x^3 - 2,6964x^2 + 9,2571x + 125,6$	0,9054
четвертий	$y = -0,0021x^4 + 0,3042x^3 - 2,8354x^2 + 9,5155x + 125,45$	0,9054
п'ятий	$y = -0,3525x^5 + 6,1667x^4 - 40,037x^3 + 118,48x^2 - 154,66x + 203$	1*

Закінчення табл. 2

Вид залежності	Рівняння	Достовірність апроксимації (R^2)
<i>Атрофія зорового нерва</i>		
Лінійна	$y = 3,5114x + 69,127$	0,9513
Логарифмічна	$y = 10,042\text{Ln}(x) + 70,406$	0,976
Ступенева	$y = 70,686x^{0,1262}$	0,9804
Експоненціальна	$y = 69,641e^{0,0438x}$	0,9409
Поліноміальна, ступінь		
другий	$y = -0,4518x^2 + 6,6739x + 64,91$	0,9849
третій	$y = 0,0546x^3 - 1,0254x^2 + 8,4057x + 63,533$	0,9857*
<i>Відшарування сітківки</i>		
Лінійна	$y = 1,5514x + 24,087$	0,9207
Логарифмічна	$y = 4,4238\text{Ln}(x) + 24,666$	0,9392
Ступенева	$y = 24,811x^{0,1542}$	0,946
Експоненціальна	$y = 24,359e^{0,0536x}$	0,9098
Поліноміальна, ступінь		
другий	$y = -0,1732x^2 + 2,7639x + 22,47$	0,9452
третій	$y = 0,0769x^3 - 0,9802x^2 + 5,2001x + 20,533$	0,9536*

Примітка. Змінні величини x та y означають рік (від 1=2003 до 11=2011) і рівень захворюваності відповідно.

* Найбільша достовірність.

Катаракта Проводили пошук залежностей для катаракти (рис. 1), тому що рівень цієї захворюваності з 2004 р. практично стаціонарний.

Глаукома Рівень захворюваності на глаукому характеризується різким зниженням після 2006 р. і як можливою тенденцією, подальшою стабілізацією в 2007–2008 рр., що вимагає пошуку причин, додаткового дослідження і обґрунтування (рис. 2).

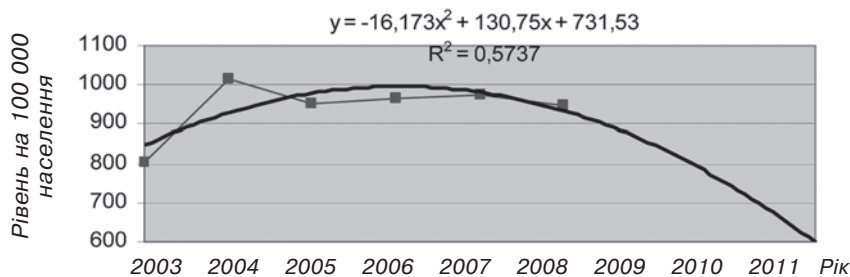


Рис. 1. Прогнозування захворюваності на катаракту

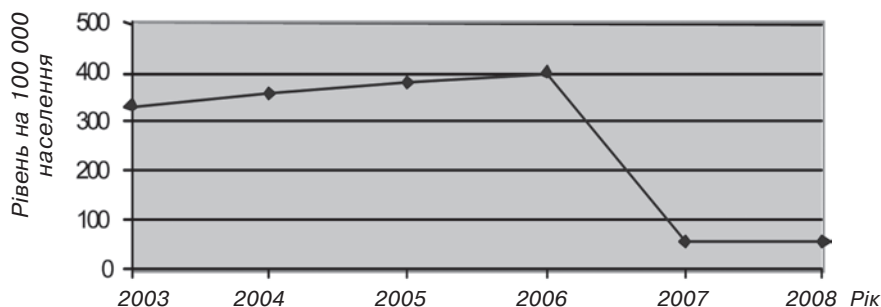


Рис. 2. Прогнозування захворюваності на глаукому

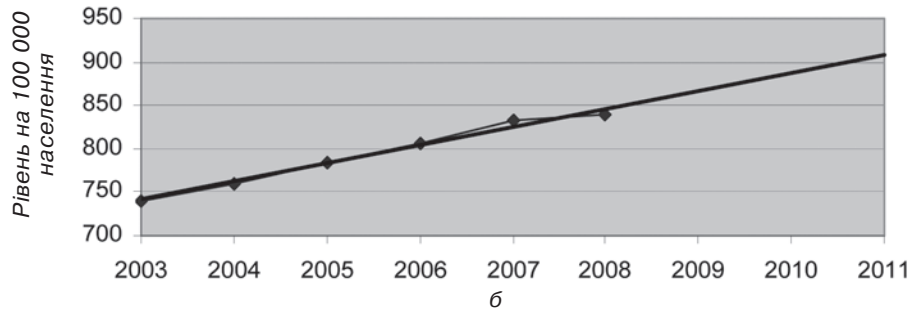
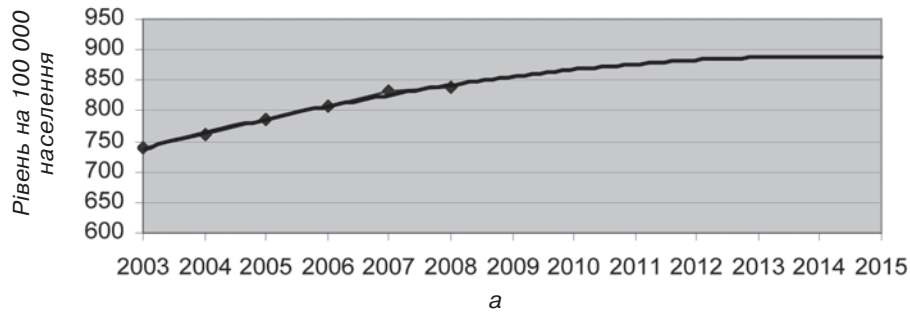


Рис. 3. Прогнозування захворюваності на кон'юнктивіт (а, б)

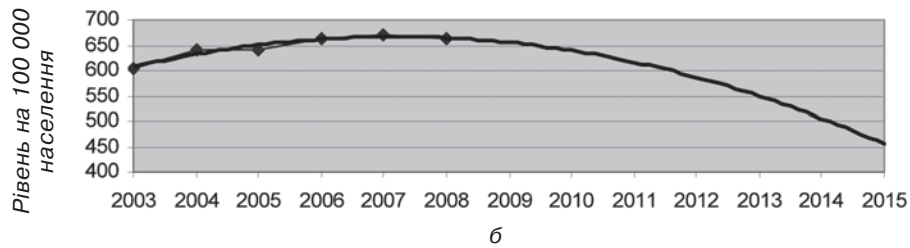
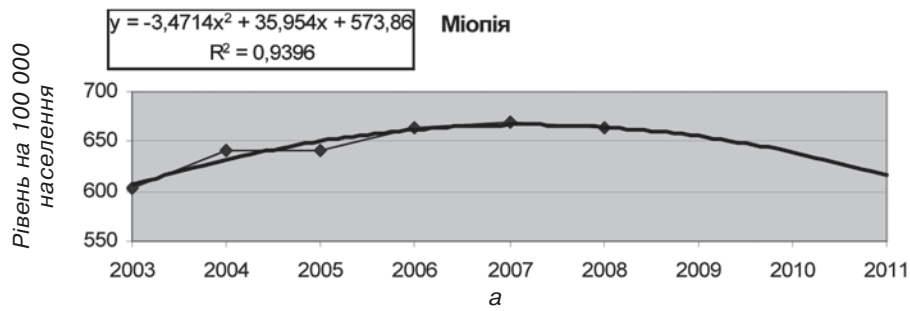


Рис. 4. Прогнозування захворюваності на міопію (а, б)

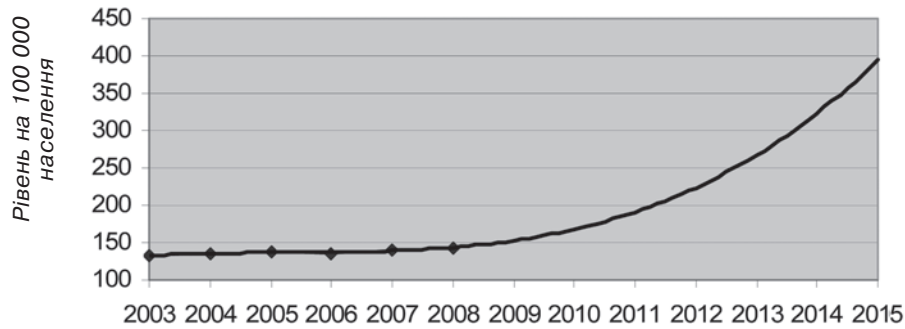


Рис. 5. Прогнозування захворюваності склери та кератитом

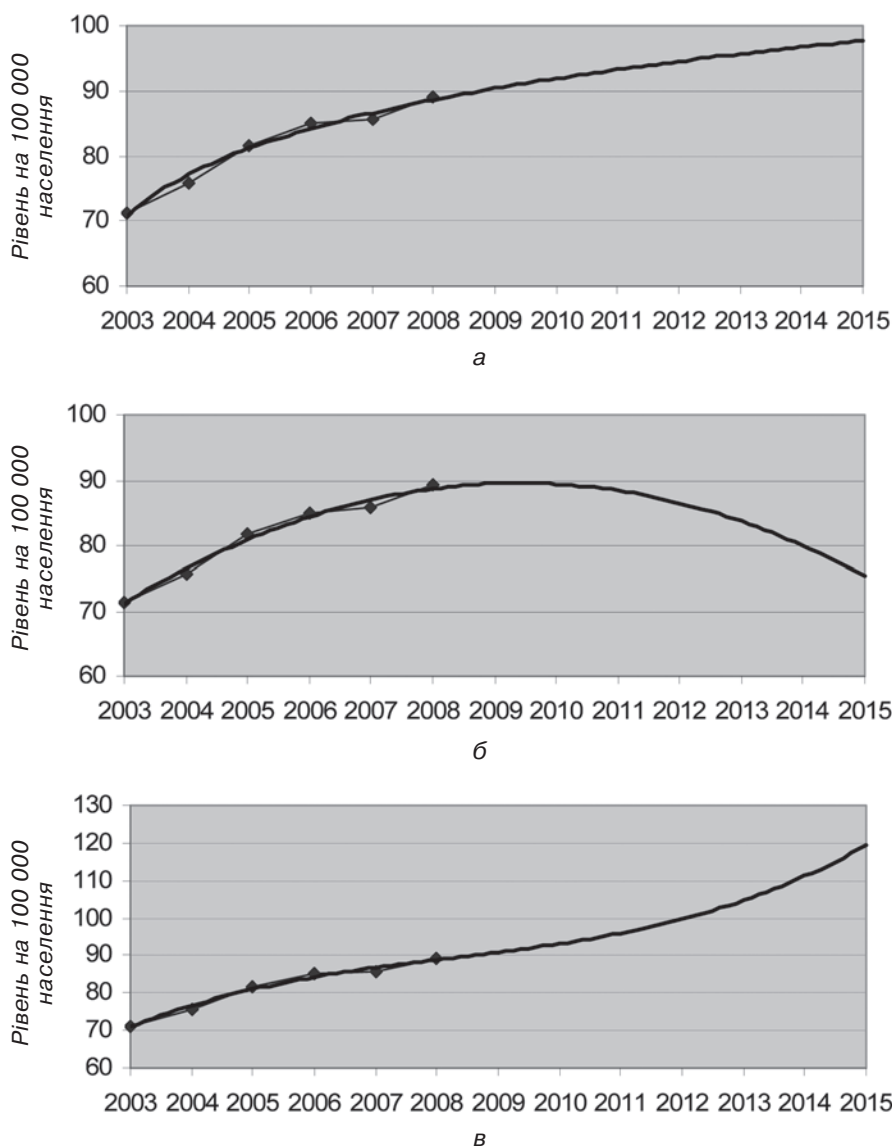


Рис. 6. Прогнозування захворюваності на атрофію зорового нерва (а–в)

Кон'юнктивіт Захворювання кон'юнктиви має монотонну залежність, наближену до лінійної. Найвища достовірність апроксимації (табл. 2) досягається для поліноміальної залежності другого ступеня. Рівняння більш високих ступенів хоч формально, але показують вищий рівень достовірності і разом з тим перетворюють залежність у немонотонну з максимумом в 2007–2008 рр. і подальшим зниженням аж до від'ємних значень. Тому за основу було взято поліном другого ступеня. Прогностичний графік зображено на рис. 3, а. Для порівняння зображено прогностичний графік для лінійної залежності (див. рис. 3, б), що також показує досить високу достовірність апроксимації. Порівняння графіків показує приблизний збіг прогнозу, що свідчить про правильність обраного підходу.

Міопія Рівень захворюваності також монотонно збільшується, але свідчить про більш складну порівняно з попередньою залежність від тенденції до стабілізації в окремі періоди. Найвищу достовірність апроксимації також показує поліном другого ступеня, крім того, на відміну від попереднього випадку, достовірність апроксимації для лінійної залежності значно гірша. Прогностичний графік із застосуванням поліному другого ступеня зображено на рис. 4.

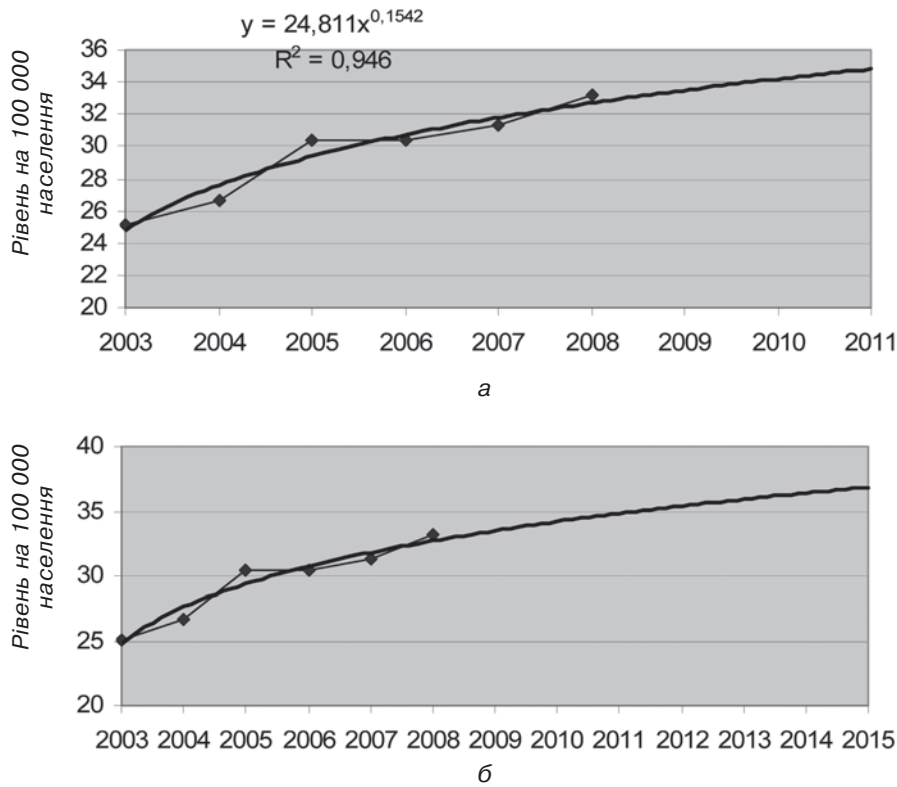


Рис. 7. Прогнозування захворюваності на відшарування сітківки (а, б)

Кератит та захворювання склери

Кератит та захворювання склери показують немонотонну залежність рівня захворюваності. Відповідно до цього для прогнозування слід застосувати поліном непарного ступеня, що підтверджується даними табл. 2. Слід зазначити, що поліном четвертого ступеня не дає переваг з достовірності апроксимації порівняно з поліномом третього ступеня, що необхідно очікувати для немонотонних залежностей. Єдиною прийнятною залежністю в даному випадку слід вважати поліном третього ступеня. Відповідний графік зображено на рис. 5.

Атрофія зорового нерва

Атрофія зорового нерва змінюється у часі нерівномірно із загальною тенденцією до збільшення. Найвищу достовірність апроксимації показує поліном третього ступеня, хоча поліном другого ступеня і ступенева залежність також показують майже однакові результати. У зв'язку з цим прогноз зроблено для всіх трьох функцій (рис. 6). Який із прогнозів більш точно описує рівень захворюваності, можна буде уточнити після отримання статистичних даних за 2009–2015 рр.

Відшарування сітківки

Відшарування сітківки також має тенденцію до збільшення з відносною стабілізацією в 2005–2007 рр. У даному випадку хоч поліном третього ступеня показує найвищу достовірність апроксимації, використання його для прогнозу не доцільне, тому що при цьому повинно бути різке збільшення рівня захворюваності у 2011 р., що не відповідає загальній тенденції. Для побудови прогностичних показників використовували ступеневу і поліноміальну залежність другого ступеня (рис. 7). Як видно з графіків, прогностичні показники щодо рівня захворюваності, отримані за різними рівняннями, але при близьких значеннях достовірності апроксимації, у даному випадку практично збігаються при екстраполяції на 3–5 років вперед.

Висновок. Таким чином, отримані результати свідчать про те, що статистичні дані рівня захворюваності у більшості випадків піддаються математичній обробці. Також можливе прогнозування рівня захворюваності, принаймні на найближчі 5–7 років. Достовірність прогнозування можна буде визначити після отримання відповідних статистичних даних. Також можна буде уточнити вид математичних залежностей захворюваності у сумнівних випадках.

Список літератури

1. *Маєров Г. И., Чинов Г. П.* Математическое моделирование и прогноз распространения венерических заболеваний // Укр. журн. дерматології, венерології, косметології. – 2006. – № 2. – С. 102–105.
2. *Черемухіна О. М.* Математичне моделювання розвитку периферичної вітреохоріоретинальної дистрофії та її профілактики: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2004. – 36 с.
3. *Carson E., Cobelli C.* Modelling Methodology for Physiology and Medicine. – San Diego: Academic Press, 2000. – P. 1–13.
4. *Ivanov V. V.* Model Development and Optimization. – Dordrecht–Boston–London: Kluger Academic Publishers, 1999. – 249 p.

МАТЕМАТИЧЕСКОЕ МОДЕЛИРОВАНИЕ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАСПРОСТРАНЁННОСТИ ГЛАЗНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

О. Н. Черёмухина (Киев)

В статье предложена математическая модель прогнозирования распространённости глазных заболеваний на ближайшие 5–7 лет, учитывающая статистические данные уровня заболеваемости и динамики распространённости некоторых офтальмологических заболеваний, которая даёт возможность разработки реалистических профилактических и лечебных программ.

Ключевые слова: математическое моделирование, прогноз, офтальмологические заболевания.

MATHEMATICAL MODELING AND FORECASTING THE PREVALENCE OF EYE DISEASES

O. Chermukhina (Kyiv)

The author proposed a mathematical model which predicts the prevalence of eye diseases in the next 5–7 years, taking into account the statistics in the incidence and dynamics of the prevalence of certain ocular diseases. It enables the development of realistic prevention and treatment programs to be proposed.

Key words: mathematical modeling, forecasting, ophthalmologic diseases.

Н. И. ВИННИК, И. П. КАЙДАШЕВ (Полтава)

**КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
ПИОГЛИТАЗОНА В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА
НА ФОНЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА**

НИИ генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики Высшего учебного заведения Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия» <Kaidashev@yandex.ru>

Включение пиоглитазона в комплексную терапию больных ишемической болезнью сердца – ИБС (стенокардия напряжения) на фоне метаболического синдрома не приводит к повышению риска сердечно-сосудистых осложнений, улучшает клиническое течение заболеваний, повышает эффективность стандартной терапии ИБС.

Ключевые слова: метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца, пиоглитазон.

Современные подходы к лечению и профилактике ишемической болезни сердца (ИБС) включают воздействие на комплекс таких состояний, как ожирение, диабет, дислипидемия и гипертензия, которые объединены термином метаболический синдром (МС). Модификация этих состояний позволяет существенно снизить риск развития сердечно-сосудистых осложнений [10]. Ряд проведенных клинических исследований показал, что лица с МС имеют высокую вероятность развития ИБС (риск составляет 2,13) [6]. Важной проблемой является разработка терапии ИБС, протекающей на фоне МС, поскольку необходимо целевое воздействие как на общие звенья патогенеза этих заболеваний, так и на специфические процессы в сердечно-сосудистой и иммунонейроэндокринной системах [2, 8]. Одним из перспективных направлений является воздействие на системный воспалительный ответ и связанные с ним гиперлипидемию и инсулинорезистентность. Выделяют две группы препаратов, активно конкурирующих между собой, способных одновременно воздействовать на эти процессы, – бигуаниды и тиазолидиндионы. Представитель бигуанидов метформин занимает важное место в лечении больных с МС, особенно с избыточной массой тела [1]. Что касается применения тиазолидиндионов, особенно у больных ИБС, то продолжаются клинические исследования и дискуссии, связанные с возможным риском развития сердечно-сосудистых осложнений [5]. Наиболее эффективным и безопасным с точки зрения сердечно-сосудистых рисков является пиоглитазон [9]. Показано, что пиоглитазон снижает смертность, вызванную разными причинами, частоту нефатального инфаркта миокарда и инсульта у больных сахарным диабетом (СД) типа 2 и высоким риском микрососудистых осложнений [3].

Цель исследования – изучение клинической эффективности и сердечно-сосудистой безопасности пиоглитазона в комплексной терапии больных ИБС в сочетании с МС для улучшения результатов лечения.

Материалы и методы. В клиническое исследование включено 55 больных ИБС в сочетании с МС обоюбого пола в возрасте 45–65 лет. Обследованные были

рандомизированы на группу сравнения (I) и группу наблюдения (II). Исследование проводили с 2008 по 2010 г. на базе 1-й городской клинической больницы Полтавы и НИИ генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики Украинской медицинской стоматологической академии. На проведение исследования было получено одобрение комиссии по биоэтике этого учреждения.

ИБС диагностировали у больных по критериям ВОЗ, МС – по критериям Международной диабетической ассоциации (IDF).

До включения в клиническое исследование все больные получали общепринятое лечение и проходили скрининговое обследование для верификации диагноза ИБС и МС. После скрининга были отобраны 24 больных, принимавших стандартный комплекс медикаментозной терапии: 10 мг Аторвастатина® утром, по 20 мг изосорбида динитрата 2 раза в день, 10 мг амлодипина 1 раз в день, 5 мг бисопролола 1 раз в день, 75 мг ацетилсалициловой кислоты на ночь. Общепринятое лечение больные принимали не менее 1 мес до достижения стабильных показателей.

В первый день исследования у всех больных были взяты образцы крови и проведено клиническое обследование. После клинического и лабораторного исследования в комплексную терапию II группы был включён пиоглитазон в дозе 30 мг 1 раз в день (Пиоглар®, Ранбакси, Индия). Больные I группы получали только стандартный комплекс медикаментозной терапии. Повторное обследование проводили через 3 мес. У больных оценивали антропометрические показатели – рост, массу тела, окружность талии (ОТ) и бёдер (ОБ), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ, кг/м²). Всем больным проведено общеклиническое обследование: общий анализ крови и мочи, анализ крови и мочи на глюкозу, биохимический анализ крови, общий холестерин, α -холестерин, триглицериды, β -липопротеиды, общие липиды, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и сердца, электрокардиограмму (ЭКГ). Все методы были рутинными и направлены на верификацию и установление степени тяжести основного заболевания, а также выявление сопутствующей патологии.

Характер изменений течения ИБС оценивали по функциональному классу (ФК) стенокардии напряжения, наличию экстрасистол, мерцательной аритмии, тяжести артериальной гипертензии и сердечной недостаточности.

Статистическую обработку результатов исследования проводили при помощи стандартной программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США) с расчётом среднего арифметического и среднеквадратического отклонения, вероятности полученных результатов Т-тестом для попарно связанных и для независимых величин (*t*). Для отдельных показателей достоверность различий рассчитывали непараметрическими методами по Уилкоксоу и Манну–Уитни. Данные приведены в виде среднего стандартного отклонения, нижней и верхней квантили.

Результаты и их обсуждение. В клиническое исследование включены больные ИБС с МС обоего пола. До включения в исследование больные получали общепринятое лечение и проходили скрининговое исследование для верификации диагноза ИБС и МС. После скрининга больным назначали стандартную терапию, которую они получали не менее 1 мес до рандомизации. На рандомизации больные проходили клиническое и лабораторное исследование и были разделены на две группы: сравнения (I) и наблюдения (II). Группы соотносились по возрасту, ИМТ, отношению ОТ к ОБ, основным клиническим характеристикам ИБС.

Как видно из табл. 1, до включения в комплексную терапию пиоглитазона группы различались между собой только по среднему возрасту – ($62,19 \pm 8,97$) года и ($56,71 \pm 5,96$) года и ОБ – ($99,15 \pm 8,92$) см и ($104,39 \pm 10,07$) см.

По наличию в группах различных форм ИБС, составляющих МС и сопутствующей патологии, группы не различались, за исключением перенесённого инфаркта миокарда (ИМ) и гипертонической болезни (ГБ) III стадии, частота которых была достоверно выше в I группе (табл. 2). Группы не различались по продолжительности ИБС и ГБ.

Таблиця 1. Антропометрические показатели у больных ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома обеих групп ($M \pm \sigma$, 25/75 перцентиль)

Показатель	Группа					
	I			II		
	мужчины	женщины	всего	мужчины	женщины	всего
Пол, абс. ед.	13	14	27	4	24	28
%	48,15	51,85	100	14,29	85,71	100
Возраст, годы	59,77 ± 7,69 57,5/64,5	64,43 ± 9,75 57/69,25	62,19 ± 8,97 57/68	60,50 ± 3,32 57,25/63,25 P = 0,85836	56,08 ± 6,11 53/60,5 P = 0,00249	56,71 ± 5,96, 53/61 P = 0,00997
Рост, см	171,77 ± 2,62 170/173,5	166,21 ± 4,17 164/168,5	168,89 ± 4,46 165/172	171,75 ± 2,06 169,75/173,5 P = 0,98952	165,83 ± 4,48 162,5/168,75 P = 0,79697	166,68 ± 4,69 164/170 P = 0,07916
Масса тела, кг	105,15 ± 11,54 98,5/107	96,50 ± 9,41 89,75/103,5	100,67 ± 11,19 93/105	106,50 ± 16,42 94,25/123,75 P = 0,85504	100,92 ± 12,17 92/107 P = 0,25068	101,71 ± 12,65 92,25/107 P = 0,74653
Объём талии, см	108,46 ± 10,41 102,5/109,5	101,64 ± 12,19 93,25/105,25	104,93 ± 11,68 99 /109	106,25 ± 11,00 98 /117,75 P = 0,71841	104,25 ± 12,30 96 /113 P = 0,53118	104,50 ± 11,95 96,25/113 P = 0,90302
Объём бёдер, см	95,00 ± 7,37 91/96	103,00 ± 8,7 96,75/110	99,15 ± 8,92 94/106	94,75 ± 6,60 90/101,75 P = 0,95253	106,00 ± 9,72 99,25/112,25 P = 0,34707	104,39 ± 10,07 97,5/110 P = 0,04610
Индекс массы тела, кг/м ²	35,7 ± 3,9 33,35/36,8	35,01 ± 3,44 33,14/36,01	35,34 ± 3,62 33,2 /36,75	36,17 ± 5,34 32,78/41,74 P = 0,8478	36,74 ± 4,56 32,77/40,97 P = 0,22741	36,65 ± 4,57 32,77/40,97 P = 0,2426
Соотноше- ние объё- ма талии к объёму бёдер	1,14 ± 0,04 1,11/1,17	0,98 ± 0,08 0,91/1,04	1,05 ± 0,10 0,95/1,14	1,12 ± 0,07 1,05/1,17 P = 0,49594	0,98 ± 0,09 0,92/1,03 P = 0,81336	1,0 ± 0,1 0,93/1,09 P = 0,06888

Таблиця 2. Частота различных форм ишемической болезни сердца, составляющих метаболического синдрома и сопутствующей патологии у больных обеих групп

Показатель	Группа			
	I (n = 27)		II (n = 28)	
	абс. ед.	%	абс. ед.	%
Стенокардия напряжения, ФК				
II	17	62,96	20	71,43
III	10	37,04	8	28,57
				P = 0,5074
Перенесённый инфаркт миокарда	10	37,04	0	0
				P = 0,0004
Нарушение ритма				
мерцание предсердий	5	18,52	5	17,86
				P = 0,9497
экстрасистолия	8	29,63	9	32,14
				P = 0,841
Сердечная недостаточность, степень				
I	16	59,26	14	50
II	11	40,74	14	50
				P = 0,4945
Гипертоническая болезнь, стадия	17	62,96	27	96,43
II	10	37,04	1	3,5
III				P = 0,0021

Окончание табл. 2

Показатель	Группа			
	I (n = 27)		II (n = 28)	
	абс. ед.	%	абс. ед.	%
Сахарный диабет типа 2	1	3,7	3	10,71 P = 0,3259
Ожирение, степень				
I	17	62,96	13	46,43
II	7	25,93	7	25
III	3	11,11	8	28,57 P = 0,1353
Ревматизм	1	3,7	1	3,57 P = 0,9795
Полиартрит	2	7,41	0	0 P = 0,1476

После рандомизации больные II группы принимали пиоглитазон на фоне стандартной терапии в течение 3 мес, а больные I группы продолжали принимать стандартную терапию.

Проведённое исследование показало, что в I группе в результате стандартной терапии стабилизировались основные показатели: не изменялся достоверно ФК стенокардии напряжения, недостаточности кровообращения, а также степень ожирения. За период наблюдения у 1 больного развился ИМ (табл. 3). Во II группе достоверно снизился ФК стенокардии напряжения и сердечной недостаточности (P = 0,011431).

Таблица 3. Частота факторов риска возникновения ишемической болезни сердца и метаболического синдрома у больных обеих групп

Фактор риска	Группа			
	I (n = 27)		II (n = 28)	
	абс. ед.	%	абс. ед.	%
Курение	9	33,33	5	17,86 P = 0,19453
Психоэмоциональный стресс	14	51,85	21	75 P = 0,07687
Адинамия	21	77,78	19	67,86 P = 0,41828
Заболевание у кровных родственников				
ишемическая болезнь сердца	16	59,26	18	64,29 P = 0,39873
гипертоническая болезнь	23	85,18	17	60,71 P = 0,12635
сахарный диабет	14	51,85	10	35,71 P = 0,23538
ожирение	17	62,96	19	67,86 P = 0,54418

При анализе жалоб отмечено, что в процессе лечения больные обеих групп стали предъявлять достоверно меньше жалоб на боль в области сердца, сократилась длительность болевых и ангинозных приступов, уменьшилось количество таблеток нитроглицерина для купирования приступа (табл. 4). Причём во II группе эти показатели под действием пиоглитазона улучшались достоверно и по отношению к I группе.

Таблиця 4. Аналіз скарг больних обох груп до і після лікування з включенням піоглітазона

Жалоба	Група								Достовірність
	I (n = 27)				II (n = 28)				
	до лікування		після лікування		до лікування		після лікування		
	абс. ед.	%	абс. ед.	%	абс. ед.	%	абс. ед.	%	
Боль в серці									$P_1 = 0,937$
умеренная	7	25,93	16	59,26	7	25	25	89,29	$P_2 = \mathbf{0,002}$
выраженная	20	74,07	11	40,74	21	75	3	10,71	$P_3 = \mathbf{0,00002}$
Длительность болевого приступа, мин									$P_4 = \mathbf{0,011}$
3–5	0	0	2	7,41	0	0	15	53,57	$P_1 = 0,651$
5–7	4	14,81	7	25,93	2	7,14	8	28,57	$P_2 = \mathbf{0,001}$
7–10	6	22,22	9	33,33	12	42,86	3	10,71	$P_3 = \mathbf{0,00002}$
9–11	1	3,7	0	0	0	0	0	0	$P_4 = \mathbf{0,00005}$
10–15	16	59,26	9	33,33	14	50	2	7,14	
Частота ангинозных приступов, абс. ед.									$P_1 = 0,893$
0–1	0	0	4	14,81	0	0	9	32,14	$P_2 = \mathbf{0,001}$
1–2	6	22,22	5	18,52	2	7,14	11	39,29	$P_3 = \mathbf{0,00001}$
2–3	7	25,93	9	33,33	13	46,43	7	25	$P_4 = \mathbf{0,002}$
3–4	10	37,04	8	29,63	12	42,86	1	3,57	
4–5	4	14,81	1	3,7	1	3,57	0	0	
Количество таблеток нитроглицерина									$P_1 = 0,67$
1–2	1	3,7	4	14,81	0	0	18	64,29	$P_2 = \mathbf{0,0003}$
2–3	7	25,93	8	29,63	7	25	9	32,14	$P_3 = \mathbf{0}$
3–4	9	33,33	9	33,33	13	46,43	0	0	$P_4 = \mathbf{0,00001}$
4–5	6	22,22	6	22,22	8	28,57	1	3,57	
5–6	4	14,81	0	0	0	0	0	0	
Ощущение недостатка воздуха	23	85,19	16	59,26	22	78,57	10	35,71	$P_1 = 0,52873$
									$P_2 = \mathbf{0,00815}$
									$P_3 = \mathbf{0,00053}$
									$P_4 = 0,08319$
Одышка	12	44,44	7	25,93	10	35,71	2	7,14	$P_1 = 0,51269$
									$P_2 = \mathbf{0,02535}$
									$P_3 = \mathbf{0,00468}$
									$P_4 = 0,06215$
Головокружение	15	55,56	10	37,04	17	60,71	10	35,71	$P_1 = 0,70083$
									$P_2 = \mathbf{0,02535}$
									$P_3 = \mathbf{0,00815}$
									$P_4 = 0,91954$
Головная боль	18	66,67	10	37,04	23	82,14	10	35,71	$P_1 = 0,19184$
									$P_2 = \mathbf{0,00468}$
									$P_3 = \mathbf{0,00031}$
									$P_4 = 0,91954$
Ощущение онемения нижних конечностей	12	44,44	10	37,04	14	50	9	32,14	$P_1 = 0,68269$
									$P_2 = 0,1573$
									$P_3 = \mathbf{0,02535}$
									$P_4 = 0,70535$

Окончание табл. 4

Жалоба	Группа								Достоверность
	I (n = 27)				II (n = 28)				
	до лечения		после лечения		до лечения		после лечения		
	абс. ед.	%	абс. ед.	%	абс. ед.	%	абс. ед.	%	
Отёк нижних конечностей									$P_1 = 0,95693$
отсутствует	1	3,7	4	14,81	0	0	6	21,43	$P_2 = \mathbf{0,00815}$
пастозность	12	44,44	12	44,44	12	42,86	8	28,57	$P_3 = \mathbf{0,00157}$
отёк стоп	6	22,22	4	14,81	11	39,29	11	39,29	$P_4 = 0,7587$
отёк голеней	8	29,63	7	25,93	5	17,86	3	10,71	
Общая слабость	18	66,67	11	40,74	20	71,43	12	42,86	$P_1 = 0,70502$
									$P_2 = \mathbf{0,00815}$
									$P_3 = \mathbf{0,00468}$
									$P_4 = 0,87475$

Примечания: P_1 – сравнение до лечения I группы со II; P_2 – сравнение до и после лечения в I группе; P_3 – сравнение до и после лечения во II группе; P_4 – сравнение после лечения I группы со II.

Оценивали также изменение уровня артериального давления (АД) и ЭКГ-синдромов (табл. 5). Обе группы исходно достоверно не различались между собой. В процессе стандартной терапии отмечена нормализация АД (преимущественно систолического) и уменьшение частоты нарушений процессов реполяризации ($P = 0,00468$). Включение в стандартную терапию пиоглитазона приводило к более выраженной нормализации АД, умеренному снижению систолической перегрузки левого желудочка и достоверному уменьшению частоты нарушений процессов реполяризации.

Таблица 5. Анализ объективного обследования больных ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома в группах наблюдения до и после лечения с включением пиоглитазона

Данные объективного обследования	Группа				Достоверность
	I (n = 27)		II (n = 28)		
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Уровень артериального давления, мм рт. ст. $M \pm \sigma, 25/75$, перцентиль систолического	176,48±7,3, 170/180	157,78 ± 7,89, 150/160	177,50 ± 7,88, 170/180	143,21 ± 7,10, 140/150	$P_1 = 0,87027$ $P_2 = \mathbf{0,000006}$ $P_3 = \mathbf{0,0}$ $P_4 = \mathbf{0,0}$
диастолического	95,93 ± 3,68, 95/100	90,74 ± 4,09, 90/90	97,86 ± 4,99, 95/100	85,18 ± 4,61, 80/90	$P_1 = 0,11605$ $P_2 = \mathbf{0,0}$ $P_3 = \mathbf{0,0}$ $P_4 = \mathbf{0,00009}$
ЭКГ, абс. ед. (%) ишемические изменения миокарда	8 (29,63)	7 (25,93)	7 (25)	4 (14,29)	$P_1 = 0,70255$ $P_2 = 0,31731$ $P_3 = 0,08326$ $P_4 = 0,28505$
систолическая перегрузка ЛЖ	26 (96,3)	26 (96,3)	23 (82,14)	21 (75)	$P_1 = 0,09535$ $P_2 = 1,00000$ $P_3 = 0,15730$ $P_4 = \mathbf{0,02648}$
нарушения процессов реполяризации	18 (66,67)	10 (37,04)	19 (67,86)	9 (32,14)	$P_1 = 0,92574$ $P_2 = \mathbf{0,00468}$ $P_3 = \mathbf{0,00157}$ $P_4 = 0,70535$

Висновки. Таким образом, у больных ИБС на фоне МС пиоглитазон не вызвал увеличения частоты неблагоприятных сердечно-сосудистых осложнений в течение 3-месячного курса. Включение пиоглиитазона в комплексную терапию приводило к снижению ФК стенокардии напряжения и класса сердечной недостаточности, уменьшению количества ангинозных приступов, уменьшению дозы нитроглицерина для их купирования. Кроме того, у больных, принимавших пиоглиитазон, быстрее нормализовывалось АД и уменьшалась частота ЭКГ-синдрома.

Учитывая данные предыдущих исследований о необходимости дальнейшей оценки преимуществ включения пиоглиитазона в терапию МС и СД типа 2, полученные нами данные указывают на перспективность такого подхода [4]. Ранее отмечалось, что включение пиоглиитазона в лечение больных СД типа 2, принимавших метформин, вызывает выраженное снижение АД, которое не приводит к компенсаторной тахикардии [7].

Таким образом, включение пиоглиитазона в комплексную терапию больных ИБС (стенокардия напряжения) на фоне МС не приводит к увеличению риска развития сердечно-сосудистых осложнений, улучшает клиническое течение заболеваний, повышает эффективность стандартной терапии ИБС.

Список литературы

1. *Генделека Г.Ф.* Введение в превентивную диабетологию. Профилактика диабета 2 типа и его осложнений: Руководство для врачей. – Одесса: ВМВ, 2008. – 286 с.
2. *Augoustides J. G., Ramakrishna H.* Recent advances in the management of coronary artery disease: highlights from the literature // *J. Cardiothorac. Anest.* – 2009. – Vol. 23, N 2. – P. 259–265.
3. *Betteridge D. J.* CHICAGO, PERISCOPE and PROactive: CV risk modification in diabetes with pioglitazone // *Fundam. Clin. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 23, N 6. – P. 675–679.
4. *Clar C., Royle P., Waugh N.* Adding pioglitazone to insulin containing regimens in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis // *Plos ONE.* – 2009. – Vol. 4, N 7. – e6112. doi:10.1371/journal.pone.006112.
5. *Erdmann E., Charbonell B., Wilcox P.* Thiazolidindiones and cardiovascular risk – a question of balance // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2009. – Vol. 5, N 3. – P. 155–165.
6. *Farias D. R., Pereira A. F., Rosa G.* Metabolic syndrome in coronary artery and occlusive vascular disease: a systematic review // *Arg. Bras. Cardiol.* – 2010. – Vol. 94, N 6. – P. 150–178.
7. *Hettihewa L. M., Jayasighe S. S., Imendra K. G., Weeraratna T. P.* Correlation between changes of blood pressure with insulin resistance in type 2 diabetes mellitus with 4 weeks of pioglitazone therapy // *Int. J. Diabetes Dev. Ctries.* – 2008. – Vol. 28, N 1. – P. 26–30.
8. *Gordon D. J., Savage P. J., Smith Jr. S. C.* et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American heart association /National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. Executive summary // *Cardial Review.* – 2005. – Vol. 13, N 6. – P. 322–327.
9. *Juulink D. N., Gomes T., Lipscombe L. L.* et al. Adverse cardiovascular events during treatment with pioglitazone and rosiglitazone: population based cohort study // *BMJ.* – 2009. – 339: b2942 doi: 10.1136/bmj. b2942.
10. *Kones R.* Recent advances in the management of chronic stable angina I: approach to the patient, diagnosis, pathophysiology, risk stratification, and gender disparities // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2010. – Vol. 9, N 6. – P. 635–656.
11. *Wong N. D.* Metabolic syndrome: cardiovascular risk assessment and management // *Am. J. Cardiovascular Drugs.* – 2007. – Vol. 7, N 4. – P. 1259–1272.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПІОГЛІТАЗОНУ В КОМПЛЕКСНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ НА ФОНІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Н. І. Віннік, І. П. Кайдашев (Полтава)

Включення піоглітазону до комплексної терапії хворих на ішемічну хворобу серця – ІХС (стенокардія напруги) на фоні метаболічного синдрому не призводить до підвищення ризику серцево-судинних ускладнень, покращує клінічний перебіг захворювань, підвищує ефективність стандартної терапії ІХС.

Ключові слова: метаболічний синдром, ішемічна хвороба серця, піоглітазон.

CLINICAL DESCRIPTION OF EFFECTIVENESS OF PIOGLITAZONE
IN A COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE
ON BACKGROUND OF METABOLIC SYNDROME

N. I. Vinnik, I. P. Kaidashev (Poltava)

The results suggest that addition of pioglitazone in a complex treatment therapy of patients with ischemic heart disease on background of metabolic syndrome was not associated with an increased ischemic heart disease (IHD) risk and improved the clinical course of IHD, increased effectiveness of standard therapy for patients with IHD and metabolic syndrome.

Key words: metabolic syndrome, ischemic heart disease, pioglitazone.

УДК [616.12-005.4:616.379-008.64]:615

Поступила 30.09.2010

А. В. ЛАВРЕНКО, Л. А. КУЦЕНКО, И. Л. СОЛОХИНА,
М. С. РАСИН, И. П. КАЙДАШЕВ (Полтава)

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТФОРМИНА КАК НАЧАЛЬНОЙ
САХАРОСНИЖАЮЩЕЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ
БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ ТИПА 2**

НИИ генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики
Высшего государственного учебного заведения Украины
«Украинская медицинская стоматологическая академия» <kaidashev@yandex.ru>

Применение метформина уже через 1 мес лечения у больных ишемической болезнью сердца (ИБС) и сахарным диабетом (СД) типа 2 приводит к снижению инсулинорезистентности и уменьшению активности системного воспаления (достоверное снижение концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6 и α -ФНО). Уменьшение активности системного воспаления благоприятно влияет на течение ИБС (достоверное снижение функционального класса стабильной стенокардии). При этом СД типа 2 является достаточно успешно модифицируемым фактором риска при ИБС при условии его адекватного контроля.

Ключевые слова: метаболический синдром, ишемическая болезнь сердца, инсулинорезистентность, метформин, сахарный диабет типа 2.

Сахарный диабет (СД) является важным фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний. При отсутствии контроля за метаболическими осложнениями при СД риск развития ИБС увеличивается и ухудшается прогноз после перенесённых сердечно-сосудистых катастроф [1, 8].

Социальная и медицинская важность проблемы подтверждается большим количеством клинических исследований, целью которых была оценка эффективности лекарственных средств при коррекции нарушений липидного и углеводного обмена, атеросклероза коронарных артерий у больных СД типа 2 [6, 7, 9, 20, 22, 25].

Вопрос об эффективности метформина у больных ИБС на фоне СД типа 2, а также фармакодинамические эффекты продолжает дискутироваться [3, 4].

Цель исследования – изучение эффективности кратковременного включения метформина в комплексную терапию больных ИБС в сочетании с СД 2 для обоснования рациональных сроков и доз применения препарата.

Материалы и методы. В клиническое исследование включено 28 мужчин в возрасте 45–65 лет, больных ИБС в сочетании с СД типа 2. Исследование проводили в период с 2008 по 2010 г. на базе 1-й городской клинической больницы Полтавы и НИИ генетических и иммунологических основ развития патологии и фармакогенетики Украинской медицинской стоматологической академии. Перед началом исследования было получено одобрение комиссии по биоэтике этого учреждения.

ИБС и СД типа 2 диагностировали у больных согласно критериям ВОЗ.

До включения в исследование больные получали общепринятое лечение и проходили скрининговое исследование для верификации диагноза ИБС и СД типа 2. После скрининга были отобраны 28 больных, принимавших стандартный комплекс медикаментозной терапии: 10 мг Аторвастатина® 1 раз в день утром, 10 мг амлодипина 1 раз в день, 25 мг метопролола 1 раз в день, по 20 мг изосорбида динитрат 2 раза в день, 75 мг ацетилсалициловой кислоты 1 раз в день на ночь, больные также получали рекомендации по диете и изменению образа жизни. Общепринятое лечение больные принимали не менее 1 мес до достижения стабильных показателей.

В первый день исследования у всех больных брали образцы крови и проводили клиническое обследование. Затем в комплексную терапию включали метформин по 500 мг 2 раза в день (Сиофор®, Берлин-Хеми), т. е. больным была впервые назначена медикаментозная терапия пероральным сахароснижающим препаратом. Повторное обследование выполняли через 1 мес. У больных оценивали антропометрические показатели – рост, массу тела, рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). У всех больных проведено общеклиническое обследование: общий анализ крови и мочи, анализ крови и мочи на содержание глюкозы, биохимический анализ крови, общий холестерин, α -холестерин, триглицериды, β -липопротеиды, общие липиды, ультразвуковое исследование (УЗИ) почек и сердца, регистрация электрокардиограммы (ЭКГ). Все методы были рутинными и направлены на верификацию и установление степени тяжести основного заболевания, а также выявление сопутствующей патологии.

Характер изменений течения ИБС оценивали по функциональному классу (ФК) стенокардии напряжения, наличию экстрасистол, мерцательной аритмии, степени артериальной гипертензии (АГ), стадии сердечной недостаточности.

Изменения липидного обмена у больных определяли биохимическими методами: концентрация общего холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), общих липидов, триглицеридов, β -липопротеидов в сыворотке крови при помощи наборов реагентов (Био-Ла-Тест, Чехия).

Углеводный обмен исследовали по определению концентрации глюкозы и гликозилированного гемоглобина (HbA_{1c}) в крови. При определении гликозилированного гемоглобина использовали набор «Гликозилированный гемоглобин» (Био-Ла-Тест, Чехия).

Концентрацию С-пептида определяли в сыворотке крови иммуноферментным методом при помощи тест-систем (DRG International, Inc., USA).

Для оценки инсулинорезистентности использовали предложенный нами индекс инсулинорезистентности (ИИ), рассчитанный по формуле

$$\text{ИИ} = \frac{\text{концентрация С – пептида} \times \text{концентрация } \text{HbA}_{1c}}{9,71},$$

который в норме составляет около 1.

Иммунный и воспалительный ответ изучали путём определения основных регуляторов – интерлейкина-1-бета (ИЛ-1 β), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8). Для этого использовали наборы реагентов для количественного определения человеческих интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8) в биологических жидкостях человека и в культуральных средах (Россия, ИЛ-1 бета-ИФА-БЕСТ, ЗАО «Вектор-Бест»).

Для оценки иммунного статуса организма исследовали провоспалительный цитокин, важный низкомолекулярный медиатор межклеточных взаимодействий – альфа-фактор некроза опухолей (α -ФНО). Количественный уровень α -ФНО оценивали при помощи набора реагентов для количественного определения человеческого α -ФНО в биологических жидкостях человека и в культуральных средах (Россия, альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ, ЗАО «Вектор-Бест»).

Статистическую обработку результатов проводили при помощи стандартной программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, США) с расчётом среднеарифметического и среднеквадратического отклонения, вероятности полученных результатов *T*-тестом для попарно связанных и для независимых величин (*t*). Для некоторых показателей достоверность различий рассчитывали непараметрическими методами по Уилкоксоу и Ван-дер-Вердену. Разницу частот оценивали расчётом χ^2 . Данные приведены в виде среднего стандартного отклонения, нижней и верхней квантили.

Результаты и их обсуждение. Нами была сформирована группа больных ИБС на фоне СД типа 2, которая отвечала требованиям критериев ВОЗ и ISPAD.

Таблица 1. Особенности течения ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом типа 2 в динамике лечения

Группа (n = 28)	Стенокардия напряжения		Аритмия		Артериальная гипертензия, степень		Хроническая сердечная недостаточность	
	I ФК	II ФК	экстрасистолия	мерцательная	лёгкая	средней тяжести	NYHA I	NYHA II
До лечения метформином	2	26	4	4	3	25	4	24
Через 1 мес после лечения	14	14	1	4	8	20	10	18
χ^2 Пирсона, df = 1	10,59 (P = 0,0011)		0,88 (P = 0,3486)	0,15 (P = 0,703)	1,81 (P = 0,1785)		2,38 (P = 0,1228)	

Как видно из табл. 1, у больных ИБС и СД типа 2 была преимущественно стабильная стенокардия II ФК, у 8 – экстрасистолия и мерцательная аритмия, чаще у больных отмечалась АГ средней степени тяжести и II стадия сердечной недостаточности.

Эти данные подтверждают, что в исследования включены больные ИБС, у которых ранее отмечался такой важный синдром, как АГ.

У больных ИБС и СД типа 2, включенных в исследование, отмечали избыточную массу тела – (110,03 ± 14,64) кг, окружность талии (ОТ) составила (115,15 ± 10,55) см и ИМТ – (35,73 ± 5,60) кг/м² (табл. 2).

Таблица 2. Антропометрические данные у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом типа 2 в динамике лечения

Группа (n = 28)	Масса тела, кг	Рост, см	Объём талии, см	Индекс массы тела, кг/м ²
До лечения метформином	110,03 ± 14,64	176,00 ± 6,55	115,15 ± 10,55	35,73 ± 5,6
	100	172	109	32,15
	117,5	180	119,5	39,15
Через 1 мес после лечения	107,07 ± 14,51*		110,85 ± 10,60*	34,74 ± 5,48*
	96		104	31,3
	115		117	38,8

Примечание. Данные приведены в виде среднестандартного отклонения, нижнего и верхнего квантиля.

* Достоверность различий изменений по отношению к контрольной группе (P < 0,05).

Показатели липидного обмена у этих больных были изменены, что проявлялось умеренным повышением уровня общего холестерина и триглицеридов (табл. 3).

Невыраженные изменения липидного обмена у обследованных нами больных можно объяснить терапевтической эффективностью статина, включенного в комплекс медикаментозной терапии.

Таблиця 3. Показатели липидного обмена у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом типа 2 в динамике лечения

Группа (n = 28)	Общий холестерин, ммоль/л	Холестерин ЛПВП, моль/л	Общие липиды, г/л	Триглицериды, ммоль/л	β-Липопротеиды, г/л
До лечения	6,11 ± 1,29	1,31 ± 0,38	5,31 ± 1,97	2,13 ± 1,11	2,29 ± 0,77
метформин	5,46	1,1	3,6	1,27	1,81
	6,84	1,43	6,7	2,54	2,77
Через 1 мес	5,49 ± 1,33*	1,45 ± 0,33	5,22 ± 1,82	1,99 ± 0,96	2,2 ± 0,71
после лечения	4,57	1,16	3,65	1,25	1,6
	6,14	1,7	6,55	2,63	2,6

Примечание. Данные приведены в виде среднестандартного отклонения, нижнего и верхнего квартиля.
* Достоверность различий изменений по отношению к контрольной группе (P < 0,05).

Показатели углеводного обмена и чувствительности тканей к инсулину у больных ИБС и СД типа 2 приведены в табл. 4.

Таблиця 4. Показатели углеводного обмена, состояния цитокинов и клеточных факторов у больных сахарным диабетом типа 2 в динамике лечения

Группа (n = 24)	Гликозилированный гемоглобин, мкмоль фруктозы/г Нб	С-пептид, нг/мл	Индекс инсулино-резистентности	ИЛ-1β, пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-8, пг/мл	α-ФНО, пг/мл
До лечения	7,57 ± 2,09	13,1 ± 4,46	10,29 ±	14,49±	37,62±	24,86±	21,37±
метформин	5,86	10,8	4,62	5,80	24,05	18,62	11,61
	8,89	15,2	6,85	11,75	20,9	16,3	11,55
			14,1	18	56,1	34	29,15
Через 1 мес	6,85 ± 2,14	10,1 ±	7,17 ±	6,01±	17,72±	14,17±	7,43 ±
после	5,43	4,27*	3,79*	6,05*	18,46*	24,91	8,84*
лечения	8	7,95	4,86	2,15	6,55	2,2	1,9
		13,2	10,56	4,7	20,75	15,4	8,35

Примечание. Данные приведены в виде среднестандартного отклонения, нижнего и верхнего квартиля.
* Достоверность различий изменений по отношению к контрольной группе (P < 0,05).

У больных наблюдалось повышение уровня гликозилированного гемоглобина до (7,57 ± 2,09) мкмоль фруктозы/г Нб, концентрации С-пептида в сыворотке крови до (13,10 ± 4,76) нг/мл (в норме 0,5–3,2 нг/мл) и соответственно индекса инсулинорезистентности. Одновременно у больных отмечено значительное повышение уровня цитокинов в сыворотке крови, отражающего активность системы воспаления. Концентрация ИЛ-1β составила (14,49 ± 5,80) пг/мл (в норме 0–11 пг/мл), ИЛ-6 – (37,62 ± 24,05) пг/мл (в норме 0–10 пг/мл), ИЛ-8 – (24,86 ± 18,62) пг/мл (в норме 0–10 пг/мл), α-ФНО – (21,37 ± 11,61) пг/мл (в норме 0–6 пг/мл).

Анализируя полученные данные, можно сделать вывод о том, что в исследуемую группу вошли больные ИБС, у которых СД типа 2 развился на фоне метаболического синдрома и им необходимо было назначение сахароснижающего препарата из-за неэффективности диетотерапии и изменения образа жизни. Наличие метаболического синдрома подтверждалось АГ, избыточной массой тела, явлениями инсулинорезистентности и активным системным воспалением. В данной клинической ситуации наиболее обоснованным было назначение метформина [18, 19].

В качестве начального сахароснижающего препарата больным ИБС и СД типа 2 на фоне имевшего места ранее МС был назначен метформин.

Как видно из табл. 1, включение метформина в комплексную терапию больных ИБС привело к улучшению клинического течения заболевания. Отмечалось достоверное снижение ФК стенокардии напряжения, а также тенденция к уменьшению эпизодов экстрасистолии, снижению уровня артериального давления и стадии хронической сердечной недостаточности. Следует подчеркнуть, что мерцательная аритмия была стабильным и не модифицируемым показателем.

Применение метформина в течение 1 мес вызвало достоверное снижение массы тела, ОТ и ИМТ. Полученные результаты согласуются с данными литературы [12, 24]. Кроме того, у больных наблюдалось достоверное снижение концентрации общего холестерина в сыворотке крови с $(6,11 \pm 1,29)$ ммоль/л до $(5,49 \pm 1,33)$ ммоль/л ($P < 0,05$). Аналогичный эффект отмечали и другие исследователи [10]. Ожидаемым также было умеренное недостоверное снижение уровня гликозилированного гемоглобина (поскольку этот показатель реагирует медленнее других) и достоверное снижение концентрации С-пептида и индекса инсулинорезистентности ($P < 0,05$) (см. табл. 4).

Однонаправленно изменялся уровень изученных цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-6, α -ФНО, отмечалось достоверное их снижение в 2–3 раза. Недостоверно снижался уровень ИЛ-8 из-за значительных индивидуальных колебаний.

Имеются данные о том, что метформин способен снижать уровень продукции ИЛ-8, индуцированной ИЛ-1 β , в стромальных клетках эндометрия [23].

Снижение уровня ИЛ-6 наблюдалось у больных с поликистозом яичников, принимавших 850 мг метформина ежедневно [17], снижалась продукция ИЛ-6 эндотелиоцитами, стимулированными α -ФНО [13]. Вместе с тем другие исследователи не наблюдали снижения уровня ИЛ-6 у больных СД типа 2 при приёме метформина [21].

Отмечена способность метформина снижать уровень высокочувствительного С-реактивного белка, α -ФНО, сывороточного ИЛ-6 и некоторых других биомаркёров системного воспаления у больных СД типа 2, у которых не было ожирения [16].

Наибольшее количество современных публикаций, посвящённых действию метформина на биомаркёры системного воспаления, касается данных о способности препарата снижать концентрацию α -ФНО [5, 11].

Выводы. Таким образом, в развитии СД типа 2 важную роль играют, наряду с другими регуляторными гуморальными факторами, и цитокины системного воспаления [15]. В патогенезе атеросклероза и ИБС системное воспаление и непосредственно провоспалительные цитокины имеют важное значение [2, 14].

Полученные результаты, а также данные литературы позволяют прийти к выводу о том, что в патогенезе ИБС и СД типа 2 системное воспаление является общим патогенетическим звеном. Подтверждено участие таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и α -ФНО в развитии этих заболеваний. Наиболее обоснованным в отношении выбора препарата первой линии в лечении больных ИБС и СД типа 2 является метформин.

Применение метформина уже в течение 1-го месяца лечения у таких больных приводит к снижению инсулинорезистентности и уменьшению активности системного воспаления (достоверное снижение концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6 и α -ФНО). Уменьшение активности системного воспаления положительно влияет на течение ИБС (достоверное снижение ФК стабильной стенокардии). При этом СД типа 2 является достаточно успешно модифицируемым фактором риска при ИБС при условии его адекватного контроля.

Тем не менее остаётся много неясного в механизмах активизации системного воспаления и формировании *locus morbi* (органа-мишени), ядерных транскрипционных факторов, критических для инициации и регуляции воспаления (NF-kB/IkB и др.).

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. Дедов И. И., Александров А. А. Диабетическое сердце: основные закономерности. – М.: Медицина, 2004. – 240 с.
2. Лутай М. И., Голикова И. П., Дьяк С. И., Слободской В. А. Системное воспаление у больных с ишемической болезнью сердца: взаимосвязь с клиническим течением и наличием факторов риска // Укр. мед. часопис. – 2006. – Т. 2, № 52. – С. 80–83.
3. Мамедов М. Н. Значимость метаболического синдрома в клинической практике: диагностические основы и пути медикаментозной коррекции // Новости медицины и фармации. – 2007. – № 10. – С. 16–17.

4. Мкртумян А. М., Бирюкова Е. В., Маркина Н. В., Гарбузова М. А. Уникальные эффекты метформина в лечении метаболического синдрома // Рус. мед. журн. – 2009. – Т. 17, № 10. – С. 692–698.
5. Biarnes J., Fernandez-Real J. M., Fernandez-Castaner M. et al. Differential regulation of insulin action and tumor necrosis factor alpha system activity by metformin // *Metabolism*. – 2005. – Vol. 54, N 2. – P. 235–239.
6. Brooks M. M., Barsness G., Chaitman B. et al. Baseline Characteristics of Patients with Diabetes and coronary Artery Disease Enrolled in the BARI 2D Trial // *Am. Heart J.* – 2008. – Vol. 156, N 3. – P. 528–536.
7. Dagenais G. R., St-Pierre A., Gilbert P. Comparison of Prognosis for men with type 2 diabetes mellitus and men with cardiovascular disease // *CMAJ*. – 2009. – Vol. 180, N 1. – P. 40–47.
8. *Diabetes mellitus: a major risk factor for cardiovascular disease*. A joint editorial statement by the American Diabetes Association; National Heart, Lung and Blood Institute; The Juvenile Diabetes Foundation International; The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; and The American Heart Association // *Circulation*. – 1999. – Vol. 100. – P. 1132–1133.
9. *Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study* // *Lancet*. – 2001. – Vol. 9260, N 357. – P. 905–910.
10. Fontbonne A., Diouf I., Baccara-Dinet M. et al. Effect of 1-year treatment with metformin on metabolic and cardiovascular risk factors in non-diabetic upper-body obese subjects with wild glucosae anomalies: a post-noc analysis of the BIGPRO1 trial // *Diabetes Metab.* – 2009. – Vol. 35, N 5. – P. 385–391.
11. Gomer-Garcia A., Martinez Torres G., Ortega-Pierres L. E. et al. Rosuvastatin and metformin decrease inflammation and oxidative stress in patients with hypertension and dyslipidemia // *Rev. Esp. Cardiol.* – 2007. – Vol. 60, N 12. – P. 1242–1249.
12. Greenhill C. Metformin, weight loss and NAFLD // *Nat Rev Endocrinol.* – 2010. – Vol. 6, N 6. – P. 296.
13. Huang N. L., Chiang S. H., Hsueh C. H. et al. Metformin inhibits TNF-alpha-induced I kappa B Kinase phosphorylation, I kappa B-alpha degradation and IL-6 production in endothelial cells through PI3K-dependent AMPK phosphorylation // *Int. J. Cardiol.* – 2009. – Vol. 134, N 2. – P. 169–175.
14. Lefkou E., Fragakis N., Ioannidou E. et al. Increased levels of proinflammatory cytokines in children with family history of coronary artery disease // *Clin. Cardiol.* – 2010. – Vol. 33, N 4. – P. 6–10.
15. Lele R. D. Pro-insulin, C peptide, glucagon, adiponectin, TNF alpha, AMPK: neglected players in type 2 diabetes mellitus // *J. Assoc Physicians India.* – 2010. – Vol. 58, N 30. – P. 35–40.
16. Lund S. S., Tarnow L., Stehouwer C. D. et al. Impact of metformin versus repaglinide on non-glycaemic cardiovascular risk markers related to inflammation and endothelial dysfunction in non-obese patients with type 2 diabetes // *Eur. J. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 158, N 5. – P. 631–641.
17. Luque-Ramfre M., Escobar-Morreale H. F. Treatment of polycystic ovary Syndrome (PCOS) with metformin Ameliorates insulin resistance in parallel with the decrease of Serum interleukin-6 Concentrations // *Horm. Metab. Res.* – 2010. – Aug 20. epub.
18. *Medical Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: a consensus statement of the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes* // *Diabetes care.* – 2009. – Vol. 32, N 1. – P. 193–203.
19. Nathan D. M., Buse J. B., Davidson M. B. et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the study of Diabetes // *Diabetologia.* – 2006. – Vol. 49, N 8. – P. 1711–1721.
20. Patel A. ADVANCE Collaborative Group, Mc Mahon S. et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (The ADVANCE trial): a randomized controlled trial // *Lancet*. – 2007. – Vol. 370. – P. 829–840.
21. Pradhan A. D., Everett B. M., Cook N. R. et al. Effects of initiating insulin and metformin on glycemic Control with type 2 Diabetes // *JAMA*. – 2009. – Vol. 302, N 11. – P. 1186–1194.
22. *Standards of Medical Care in Diabetes – 2009* // *Diabetes Care.* – 2009. – Vol. 32 (Supl. 1). – S. 13–61.
23. Tacemura Y., Osuga Y., Yoshino O. et al. Metformin Suppresses interleukin (IL)-1 β -induced IL-8 Production, Aromatase Activation, and Proliferation of Endometrial Stromal Cells // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2007. – Vol. 92, N 8. – P. 3213–3218.

24. Tock L., Damaso A. R., de Piano A. et al. Longerm effects of metformin and lifestyle modification on non-alcoholic Fatty liver disease obese adolescent // J. Obes. – 2010. pii: 831901.
25. Young L. H., Wackers F. J. T., Chyun D. A. et al. Cardiac Outcomes After Screening for Asymptomatic Coronary Artery Disease in Patients with Type 2 Diabetes: The DIAD Study: A Randomized Controlled Trial // JAMA. – 2009. – Vol. 301, N 15. – P. 1547–1555.

ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕТФОРМІНУ ЯК ПОЧАТКОВОЇ ЦУКРОЗНИЖУВАЛЬНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ ТА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТИПУ 2

А. В. Лавренко, Л. О. Куценко, І. Л. Солохіна, М. С. Расін, І. П. Кайдашев (Полтава)

Застосування метформіну протягом 1 міс лікування у хворих на ішемічну хворобу серця (ІХС) і цукровий діабет (ЦД) типу 2 приводить до зниження інсулінорезистентності та зменшення активності системного запалення (достовірне зниження концентрації ІЛ-1 β , ІЛ-6 та ФНО- α). Зменшення активності системного запалення позитивно впливає на перебіг ІХС (достовірне зниження функціонального класу стабільної стенокардії). При цьому ЦД типу 2 є достатньо успішно модифікованим фактором ризику при ІХС за умови його адекватного контролю.

Ключові слова: метаболічний синдром, ішемічна хвороба серця, інсулінорезистентність, метформін, цукровий діабет типу 2.

EFFICACY OF METFORMIN AS INITIAL THERAPY IN PATIENTS WITH CORONARY ARTERY DISEASE AND DIABETES TYPE 2

A.V. Lavrenko, L.A. Kutsenko, I.L. Solokhina, M.S. Racin, I.P. Kaidashev (Poltava)

The use of metformin during the first month of treatment of patients with coronary artery disease and diabetes type 2 led to the decrease of insulin resistance and reduced activity of systemic inflammation (significant decrease in the concentrations of IL-1, IL-6, IL-8 and TNF-alpha). Reduced activity of systemic inflammation had a beneficial effect on the course of coronary artery disease (significant decrease in the functional class of stable angina). Type 2 diabetes appears to be quite successfully modifiable risk factor for coronary artery disease by the adequate controls.

Key words: metabolic syndrome, coronary artery disease, metformin, insulin resistance, diabetes type 2.

УДК 616.441–006.32–085 (447)

Надійшла 11.10.2010

*Н. В. ОЛЬХОВИЧ, О. М. ГРИЩЕНКО, Н. О. ПІЧКУР, А. М. НЕДОБОЙ,
Н. С. ТРОФІМОВА, Т. П. ІВАНОВА, Н. Г. ГОРОВЕНКО (Київ)*

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНІ ПОКАЗНИКИ ЕФЕКТИВНОСТІ ФЕРМЕНТОЗАМІСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРОБИ ГОШЕ В УКРАЇНІ

Центр метаболічних захворювань, відділення педіатрії Національної дитячої спеціалізованої лікарні «Охматдит», відділ генетичної діагностики Інституту генетичної та регенеративної медицини АМН України <nolhovich@gmail.com>

На підставі даних клінічного і лабораторного моніторингу проведено аналіз ефективності лікування 17 хворих з хворобою Гоше (ХГ), які отримували ферментозамісну терапію протягом 2 років і більше. Регулярні інфузії рекомбінантної глюкоцереброзидази знижували прояви гепатоспленомегалії та панцитопенії, зменшували біль в кістках та кісткові кризи у більшості хворих на ХГ I типу, що приводило до значного покращання самопочуття і підвищення якості життя хворих. Ефективність лікування залежала від регулярності введення препарату, його дози та від ступеня тяжкості захворювання. Практично не піддавались корекції ураження кісток у дорослих хворих і неврологічні порушення, що підтверджує необхідність раннього лікування до формування

незворотних змін у цих органах і системах. Активність хітотріозидази у плазмі крові є комплексним та найбільш інформативним лабораторним показником, що відображає активність патологічного процесу при ХГ, тому саме його необхідно використовувати для оцінки ефективності лікування ХГ з метою корекції дози препарату рекомбінантної глюкоцереброзидази.

Ключові слова: хвороба Гоше, рекомбінантна глюкоцереброзидаза, ферментозамісна терапія.

За останні три десятиріччя ферментозамісна терапія (ФЗТ) лізосомних хвороб накопичення пройшла шлях від теоретичних розробок до практичного втілення у медичну практику з високою клінічною ефективністю. Цей успіх ґрунтується на розумінні біохімічних перетворень, що відбуваються в лізосомах, – біогенезі самих органел, дозріванні, сортиру та здійсненні гідролітичних функцій лізосомних ферментів, а також патології, що виникає внаслідок порушення того чи іншого етапу цих процесів. Найбільшого успіху досягнуто у впровадженні ФЗТ хвороби Гоше (ХГ).

ХГ – спадкове аутосомно-рецесивне захворювання, спричинене порушенням функції одного з лізосомних ферментів – глюкоцереброзидази [5]. Недостатня активність цього ферменту призводить до накопичення глікозилцераміду в клітинах організму, особливо у вісцеральних макрофагах.

Виділяють три типи ХГ: I – ненеуронопатичний; II – гострий нейронопатичний; III – хронічний нейронопатичний. Всі три типи маніфестують гепатоспленомегалією з накопиченням глікозилцераміду у макрофагах печінки, селезінки, лімфатичної тканини та кісткового мозку [15].

Найбільш поширений I тип ХГ, що характеризується прогресуючим перебігом без неврологічних порушень. Основною клінічною ознакою ХГ I типу є збільшення паренхіматозних органів, переважно селезінки. Тяжкість клінічних проявів та вік початку захворювання широко варіюють від практично асимптоматичних випадків до тяжких інвалідизуючих станів, при яких вторинні гематологічні та кісткові зміни призводять до високої частоти ускладнень, а нерідко і до смерті хворих.

ХГ II та III типів, крім вісцеральних порушень, супроводжуються ураженням нервової системи [15]. II тип характеризується найтяжчими проявами: середній вік початку захворювання – від 3 до 5 міс; нервові порушення приєднуються вже у 6 міс; хвороба, як правило, швидко прогресує, що призводить до смерті у ранньому дитячому віці. Особливістю клінічних проявів III типу ХГ полягає в тому, що зміни внутрішніх органів (спленомегалія, незначне збільшення печінки) значно випереджають за терміном неврологічні порушення: спленомегалія та збільшення печінки маніфестують від народження або в перші місяці чи роки життя, а неврологічні симптоми приєднуються, як правило, у віці 6–15 років.

Впровадження у клінічну практику ФЗТ радикально змінило природний перебіг ХГ і значно покращило якість життя хворих. Теоретичним підґрунтям ФЗТ ХГ є той факт, що основними клітинами-мішенями патологічного накопичення є макрофаги, на плазматичній мембрані яких існує специфічний манозний рецептор [4, 8, 10]. Рекомбінантна глюкоцереброзидаза, яку вводять внутрішньовенно, зв'язуючись з манозним рецептором макрофагу, шляхом ендоцитозу надходить до лізосоми, в якій забезпечує адекватний процес деградації глікозилцераміду. Єдиним обмеженням цього терапевтичного підходу є неможливість проникнення екзогенного ферменту крізь гемато-енцефалічний бар'єр, що унеможливило корекцію неврологічних порушень, викликаних патологічним процесом накопичення у ЦНС. Тому саме I (ненеуронопатичний) тип ХГ став першим захворюванням, для якого розробили та успішно застосовують ФЗТ. Ефективна ФЗТ цього захворювання стала позитивним поштовхом до активних терапевтичних розробок для інших лізосомних захворювань.

Нині на обліку у Центрі метаболічних захворювань НДСЛ «Охматдит» знаходяться 45 хворих на ХГ, 17 з них отримують ферментозамісну терапію реком-

бінантною глюкоцереброзидазою (Церезим[®], виробництво Джензайм, США) протягом 2 років та більше.

Метою роботи був аналіз ефективності лікування хворих, які отримують ФЗТ, на підставі даних клінічного і лабораторного моніторингування.

Матеріали і методи. Матеріалом дослідження були клінічні та лабораторні дані моніторингового спостереження за 17 хворими на ХГ, які отримували ФЗТ протягом 2 років та більше. Серед них було 7 дітей (6–17 років) та 10 дорослих (18–37 років) з різних регіонів України.

Діагноз ХГ всім хворим було встановлено на підставі клінічних (гепатоспленомегалія), лабораторних (панцитопенія) та морфологічних (клітини Гоше в пунктаті кісткового мозку) даних. У всіх випадках проводили верифікацію діагнозу біохімічним методом за зниженою активністю глюкоцереброзидази в лейкоцитах. Активність глюкоцереброзидази в лейкоцитах визначали флюорометричним методом з використанням синтетичного субстрату 4-метилумбеліферил- β -D-глюкопіранозиду [17]. Всім хворим проведено молекулярно-генетичне дослідження для виявлення мутацій в гені GBA, що спричинили розвиток хвороби. Детекцію мажорних мутацій N370S та L444P проводили з використанням методу поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів [7]. Детально розподіл мажорних мутацій в гені GBA у хворих на ХГ з України описано нами раніше [2].

Ступінь тяжкості хвороби визначали згідно з індексом тяжкості (SSI), запропонованим A. Zimhan та співавт. [18]. Тип ХГ визначали на підставі комплексу клінічних даних з урахуванням ураження нервової системи. Клінічне моніторингове обстеження хворих включало дослідження функції та розміру печінки і селезінки, наявність симптомів ураження кісткової та нервової систем [6], лабораторне моніторингове дослідження – гематологічні тести та визначення активності хітотріозидази в плазмі крові. Активність хітотріозидази в плазмі крові визначали флюорометричним методом з використанням синтетичного субстрату 4-метилумбеліферил- β -D-N',N'',N'''-тріацетилхітотріозиду [1].

Результати та їх обговорення. Основними органами-мішенями, які ушкоджуються внаслідок патологічного процесу накопичення глюкоцереброзиду при ХГ, є печінка, селезінка, кістковий мозок та скелет. Саме на покращання функціонування цих органів і спрямована терапія. З цієї метою ми використовували рекомбінантну глюкоцереброзидазу (Церезим[®]), яку вводили внутрішньовенно крапельно (протягом 2 год) в дозі 30–60 од./кг 1 раз на 2 тиж.

У табл. 1 наведено дані хворих на ХГ, які отримували ФЗТ більше 2 років. Середній вік, в якому було встановлено діагноз, становив 11 років (3–34 роки). Середнє значення глюкоцереброзидазної активності у гомогенаті лейкоцитів було знижено до $(2,7 \pm 1,4)$ нмоль/(год · на 1 мг білка); референтне значення – $(7,2 \pm 2,1)$ нмоль/(год · на 1 мг білка). У 16 хворих встановлено I тип ХГ. Неврологічні порушення спостерігались у 1 хворого (М.С.) у вигляді гіперкінетичного синдрому з офтальмоплегією, що обумовило встановлення у нього III типу ХГ. Індекс тяжкості захворювання (SSI) до початку ФЗТ не залежав від залишкової активності глюкоцереброзидази та генотипу хворих. Також було відмічено, що індекс SSI, активність глюкоцереброзидази та хітотріозидази в осіб з однаковим генотипом значно варіювали (хворі К. В., Н. Я., Б. Л. та С. М.).

У більшості хворих (11 осіб) була середня та легка форма захворювання на момент початку ФЗТ ($SSI \leq 8$). У 5 хворих до застосування ФЗТ виконано спленектомію (табл. 2). У всіх хворих із збереженою селезінкою (12 осіб) спостерігалось зниження рівня гемоглобіну, тромбоцитів, а у хворих після спленектомії відмічався лейко- та тромбоцитоз. Гепатоспленомегалія як один з перших та основних симптомів спостерігалась у всіх хворих. У 7 хворих була помірна спленомегалія, у 5 – значно виражена. Печінка була значно збільшена у 14 хворих, незначно – у 3. У 4 хворих були ознаки портальної гіпертензії за даними ультразвукової діагностики.

Таблиця 1. Загальна характеристика хворих на хворобу Гоше, які отримували ферментозамісну терапію

№ п./п.	ППП	Стать	Тип ХГ	Вік встановлення діагнозу, роки	Вік початку ФЗТ, роки	Активність глюкоцереброзидази, нмоль/(год · мг білка) (N = 5,9 – 9,3)	Активність хілотриозидази, нмоль/(год · мл плазми) (N = 0 – 150)	Генотип	Сплінектомія	SSI до початку ФЗТ	SSI на момент дослідження	Δ SSI	Тривалість ФЗТ
1	Б. Л.	жін.	I	9	17	1,5	25 196	N370S/ N370S	-	6	2	4	4,5
2	Б. К.	жін.	I	9	10	2,6	16 354	N370S/ N370S	-	6	3	3	6
3	Г. О.	чол.	I	15	16	2,9	20 776	L444P/?	+	11	5	6	4
4	Д. І.	жін.	I	12	13	3,2	11 492	N370S/ W184R	-	9	3	6	4,5
5	З. А.	чол.	I	9	12	3,6	7516	N370S/?	+	17	6	11	4
6	К. О.	жін.	I	34	35	2,7	10 166	N370S/ L444P	+	11	5	6	3
7	К. Н.	жін.	I	10	12	2,1	7956	?/?	-	5	2	3	4,5
8	К. В.	жін.	I	10	10	3,3	9061	N370S/ L444P	-	5	2	3	3
9	Л. Р.	чол.	I	8	18	4,2	19 448	N370S/ L444P	-	8	2	6	5,5
10	Л. Л.	жін.	I	8	11	1,58	18 034	N370S/ P178S	-	8	3	5	4,5
11	М. М.	чол.	I	12	15	1,1	26 520	N370S/ Rec Nci I	+	8	5	3	5,5
12	М. Д.	чол.	I	7	8	2,4	10 078	N370S/ N370S	-	8	3	5	2
13	М. С.	чол.	III	11	13	4,2	4552	D409H/R120W/G202R	-	26	22	4	4,5
14	Н. Я.	жін.	I	6	29	3,5	26 520	N370S/ L444P	+	13	6	7	4,5
15	О. Г.	жін.	I	12	16	1,2	19 890	N370S/ N370S	-	8	3	5	4,5
16	С. М.	жін.	I	14	18	2,5	29 614	N370S/ N370S	-	8	4	4	3,5
17	С. О.	жін.	I	3	3	3,9	10 829	N370S/?	-	7	2	5	3

? – мутації N370S або L444P в даному алелі не виявлено.

У 5 хворих був значно виражений геморагічний синдром, кісткові кризи відмічались у 6. Ознаки асептичного некрозу та патологічних переломів спостерігались у 2 хворих (З. А. та Н. Я.). Біль в кістках відмічався у більшості хворих, у 8 з них він характеризувався як періодичний, а у 4 – хронічний виражений. Тільки у 2 хворих до початку ФЗТ не було рентгенологічних ознак ураження кісток (ознак остеопорозу або деформації). У 80 % хворих до початку лікування відмічалась затримка фізичного розвитку, у 100 % спостерігалась виражена слабкість та втомлюваність. У жодного з обстежених нами хворих не було виявлено ураження легень, нирок або інших органів. У хворого М. С. високий індекс тяжкості був обумовлений ураженням ЦНС.

Обстежені нами хворі отримували ФЗТ в середньому протягом 4,2 року (від 2 до 6 років). В результаті ФЗТ індекс тяжкості захворювання у більшості хворих знизився в середньому на 4,8 бала (3–11), при цьому не відмічено прямої залежності між ступенем зниження SSI і тривалістю лікування. Навіть у хворого М. Д., який

одержував ФЗТ всього 2 роки, динаміка зменшення клінічних проявів захворювання була значною (SSI=5).

Таблиця 2. Характеристика основних клінічних проявів хвороби Гоше в обстежених хворих (до початку ферментозамісної терапії та на момент обстеження)

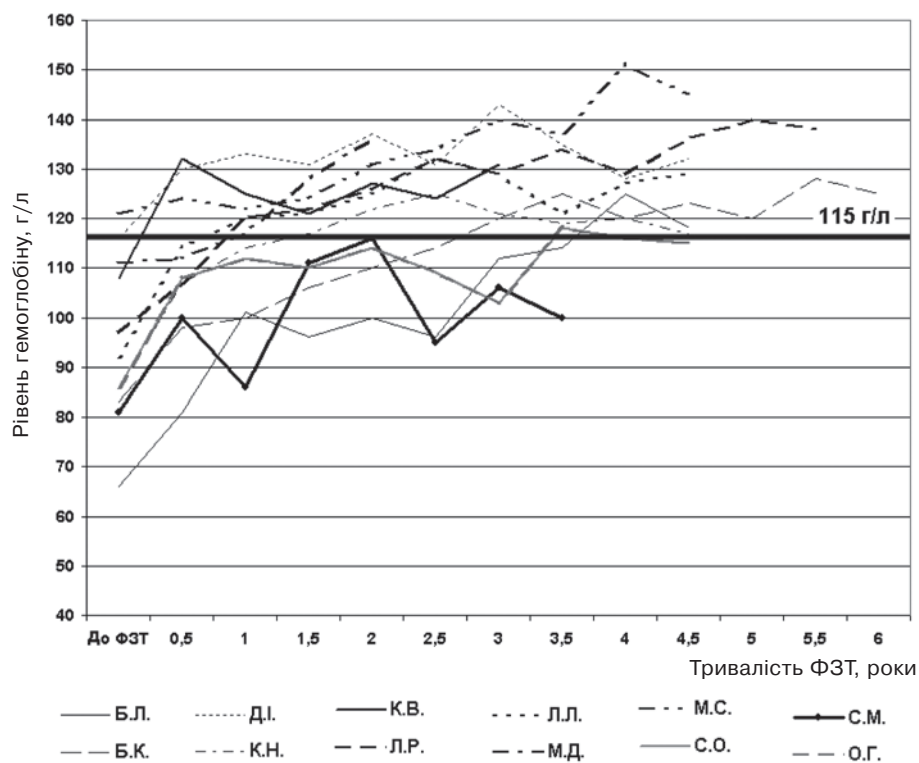
Показник	Кількість випадків до загальної кількості хворих	
	до початку ФЗТ	на момент обстеження
Цитопенія*	12/12	0/12
Спленомегалія**		
легка	0/12	12/12
помірна	7/12	0/12
значна	5/12	0/12
Спленектомія	5/17	5/17
Гепатомегалія**		
відсутня	0/17	3/17
легка	3/17	14/17
помірна	14/17	0/17
Портальна гіпертензія	4/17	0/17
Геморагічний синдром	5/17	0/17
Рентгенологічні ознаки ураження кісток		
відсутні	2/17	2/17
наявні	15/17	15/17
Біль у кістках		
відсутній	3/17	17/17
легкий/періодичний	10/17	0/17
хронічний	4/17	0/17
Кісткова криза	6/17	0/17
Асептичний некроз або патологічні переломи	4/17	0/17
Ураження ЦНС	1/17	1/17
Ураження інших органів (легені, нирки тощо)	0/17	0/17
Виражена слабкість та втомлюваність	17/17	0/17

* У хворих із збереженою селезінкою.

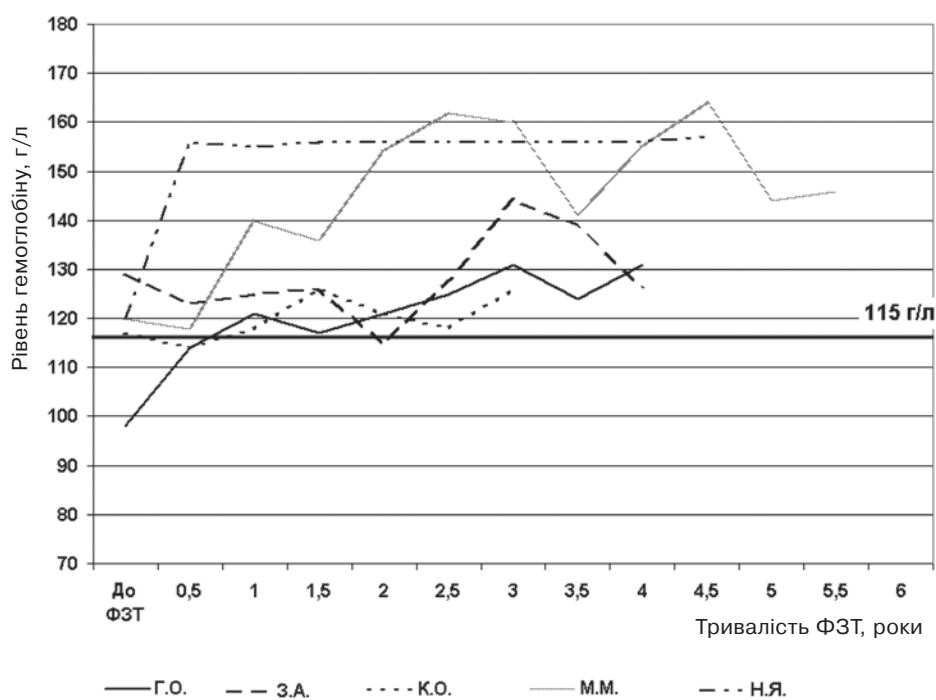
** Органомегалію оцінювали за такими критеріями: легка – нижній край органа вище пупка; помірна – нижній край органа між пупком і ребром клубової кістки; значна – орган займає простір нижче ребра клубової кістки.

Динамічне спостереження за хворими під час проведення ФЗТ показало:

- після 4–6 введень Церезиму® хворі та їх батьки відмічали покращання загального самопочуття (зменшення відчуття слабості і втомлюваності) і певне зменшення об'єму живота;
- рівень гемоглобіну підвищувався і стабілізувався на нормальному або близькому до норми рівні протягом перших 6–12 міс терапії як у хворих із збереженою селезінкою (рис. 1, а), так і у тих, яким проведено спленектомію (рис. 1, б). Нестабільним показник був лише у хворого С. М., що пов'язано з постійним порушенням режиму введення препарату;
- у хворих з інтактною селезінкою кількість тромбоцитів підвищилась до плато на субнормальному або нормальному рівні протягом перших двох років ФЗТ. Динаміка зміни рівня тромбоцитів у цих хворих суттєво залежала від рівня первинної тромбоцитопенії. Внаслідок нормалізації кількості тромбоцитів у них не спостерігалось проявів геморагічного синдрому;
- розміри печінки та селезінки суттєво зменшувались протягом першого року лікування, однак зменшення селезінки до нормальних вікових розмірів у жодного хворого не спостерігалось; печінка досягла нормальних вікових розмірів у 3 хворих; зменшились ознаки портальної гіпертензії;
- у всіх хворих припинились кісткові кризи та значно зменшився біль у кістках і суглобах.



а



б

Рис. 1. Динаміка підвищення рівня гемоглобіну в крові в процесі ферментозамісної терапії у хворих на хворобу Гоше:

а – хворі із збереженою селезінкою; б – хворі після спленектомії

Одним з біохімічних маркерів, використовуваних для моніторингу активності патологічного процесу при ХГ, є активність хітотріозидази в плазмі крові

[1]. Цей показник неспецифічний і характеризує вторинні біохімічні зміни, що відбуваються внаслідок патологічного процесу накопичення глюкоцереброзиду в макрофагах при різних хворобах накопичення, зокрема при ХГ. Активність хітотріозидази до початку лікування у обстежених хворих на ХГ була підвищеною в сотні разів порівняно з верхніми межами в контролі (референтні значення 0–150 нмоль/(год · на 1 мл плазми крові)). Практично у всіх хворих протягом перших 6 міс ФЗТ активність хітотріозидази різко знизилась незалежно від первинного рівня до початку лікування (рис. 2). Протягом 2 років ФЗТ цей показник стабілізувався у вигляді плато на рівні 1000 – 5000 нмоль/(год · на 1 мл плазми крові). У разі зменшення дози препарату та при порушенні режиму введення (хворий С. М.) спостерігалось підвищення хітотріозидазної активності, що підтверджує високу інформативність цього показника для оцінки ефективності лікування.

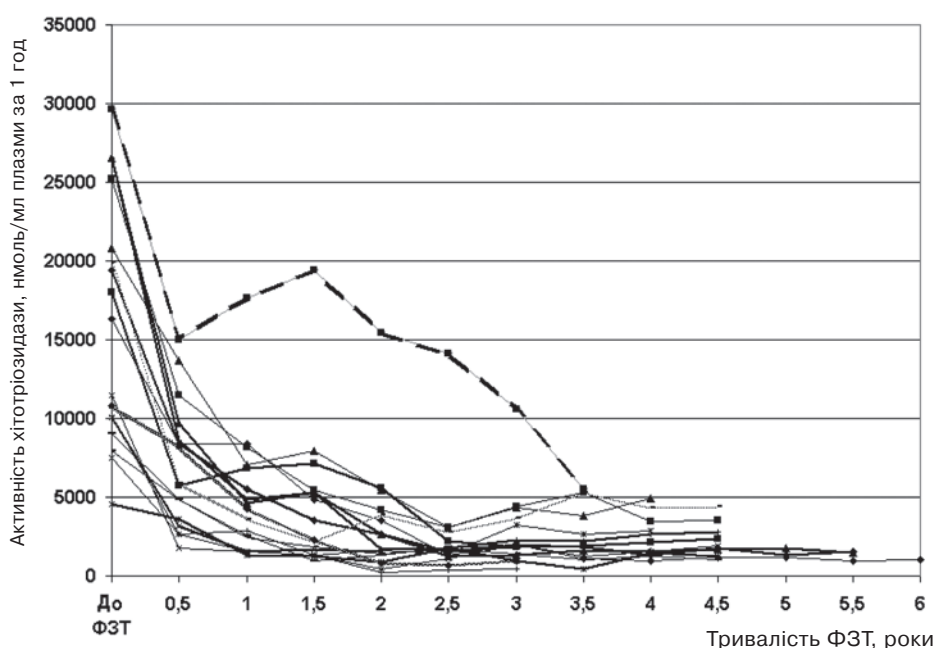


Рис. 2. Динаміка зниження рівня хітотріозидазної активності в плазмі крові в процесі ферментозамісної терапії у хворих на хворобу Гоше:

- | | | | | | |
|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| —●— Б.К. | —×— Д.І. | —○— К.Н. | —■— Л.Л. | —□— М.С. | —◇— С.О. |
| —■— Б.Л. | —▲— З.А. | —○— К.В. | —▲— М.М. | —□— Н.Я. | —■— С.М. |
| —▲— Г.О. | —×— К.О. | —●— Л.Р. | —○— М.Д. | —○— О.Г. | |

Таким чином, рівень хітотріозидази найбільш чутливий до метаболічних змін показник, що об’єктивно відображає динаміку патологічного процесу накопичення глюкоцереброзиду в макрофагах.

Виявлені нами зміни в клінічних і лабораторних показниках у відповідь на ФЗТ при ХГ були подібні до описаних у багатьох дослідженнях [4, 12–14, 16].

Для регулювання ефективності ФЗТ основною є зміна дози препарату, що призначають хворому. Згідно з рекомендаціями, прийнятими Міжнародною групою з роботи з реєстром хворих на хворобу Гоше (International Collaborative Gaucher Group Registry, ICGGR), рекомендована початкова доза Церезиму® становить 30–60 од./кг кожні 2 тиж залежно від тяжкості проявів хвороби [6]. Після стабілізації патологічного процесу дозу можна знизити до 15–30 од./кг кожні 2 тиж залежно від відповіді органів та систем на тривалу ФЗТ. За даними ICGGR, середня підтримуюча доза, яку застосовують при лікуванні 80 % хворих на ХГ в

США (країні, де ФЗТ одержує найбільша кількість таких хворих), становить 30 од./кг кожні 2 тиж. Підвищення підтримуючої дози до 60 од./кг рекомендують у разі високого ризику розвитку ускладнень або відсутності адекватної клінічної відповіді на лікування протягом 6 міс.

Показники високого ризику розвитку ускладнень у дітей, хворих на хворобу Гоше

Наявність одного або кількох показників:

- абдомінальний та кістковий біль, виражена втомлюваність і слабкість, кахексія;
- затримка фізичного розвитку;
- ураження кісткової тканини, враховуючи деформацію дистальних відділів стегнових кісток;
- кількість тромбоцитів $\leq 60\,000$ мм³ та/або задокументовані епізоди сильної кровотечі;
- зниження рівня гемоглобіну більше ніж на 20 г/л від нижньої вікової межі норми;
- значне зниження якості життя через хворобу Гоше.

Одним з найпопулярніших біохімічних маркерів, що використовують для оцінки ефективності ФЗТ ХГ, є ферментативна активність хітотріозидази в плазмі крові [12]. У зв'язку з тим, що підвищення хітотріозидазної активності при ХГ є результатом накопичення патологічних продуктів в макрофагах, існує певний взаємозв'язок між ступенем ураження органів і тканин та рівнем хітотріозидазної активності плазми крові. Це зумовлює використання даного біохімічного маркера для моніторингу стану хворих та ефективності ФЗТ, що необхідно для корекції дози препарату [4, 18].

Слід зазначити, що ФЗТ лізосомних хвороб накопичення, взагалі, і ХГ, зокрема, нині має дві проблеми: неможливість регресії структурних уражень кісток, особливо у дорослих; відсутність адекватної корекції ураження ЦНС.

У більшості обстежених нами дорослих і дітей, хворих на ХГ I типу, до початку ФЗТ виявлена знижена щільність мінералізації кісток (ЩМК) і остеопороз. Відсутність у дітей, хворих на ХГ I типу, адекватної ЩМК призводить до переломів і скелетних деформацій у дорослому віці [1, 13]. Більшість таких деформацій не коригується ФЗТ, тому для уповільнення утворення деформацій та скелетних ушкоджень, що виникають внаслідок остеопенії або остеопорозу, необхідно проводити додаткове лікування біфосфонатами. За нашими даними, деформації суглобів або переломи кісток у дорослих, що сформувались на момент початку ФЗТ, протягом лікування не змінились. Це додатково підтверджує необхідність раннього початку терапії, тому що у дітей відповідь кісткової системи на лікування набагато ефективніша.

Відомо, що ФЗТ практично не впливає на маніфестуючі ураження ЦНС при обох нейронопатичних типах ХГ [12]. Однак відомо також, що ФЗТ може уповільнити прогресування неврологічних розладів на ранніх стадіях III типу ХГ. Велика варіабельність ступеня і швидкості прогресування уражень ЦНС при III типі ХГ, а також відсутність чіткої генотип/фенотипової кореляції ускладнюють оцінку можливого лікувального ефекту ФЗТ у цих хворих. Наш досвід спостереження за хворим на ХГ III типу (М. С.) показав, що неврологічні ураження, які вже були до початку ФЗТ, протягом 4,5 року лікування не зменшились і мали тенденцію до прогресування (виник додатковий симптом – частковий парез зору).

Таким чином, досвід спостереження за хворими на ХГ, які одержували ФЗТ, показав, що індивідуальна варіація відповіді або специфічна відповідь органів та систем на лікування у конкретного хворого може варіювати у досить широких межах і передбачити її можливо тільки індивідуально шляхом клінічного спостереження. Загалом ФЗТ привела до значного покращання фізіологічного та психологічного стану хворих незалежно від первинного ступеня тяжкості захворювання і віку.

Висновки. 1. Регулярні інфузії рекомбінантної глюкоцереброзидази знижують прояви гепатоспленомегалії та панцитопенії, зменшують біль в кістках та кісткові кризи у більшості хворих на ХГ I та III типів, що приводить до значного покращання самопочуття і підвищення якості їх життя. 2. Наявність або відсутність у хворого селезінки, рівень активності глюкоцереброзидази в лейкоцитах, первинний рівень активності хітотріозидази в плазмі крові або генотип не впливають на клінічну відповідь органів і систем на ФЗТ. 3. Ефективність лікування залежить від регулярності введення препарату, дози та ступеня тяжкості захворювання на момент початку терапії. 4. Практично не піддаються корекції ураження кісток і неврологічні порушення у дорослих, що підтверджує необхідність раннього початку лікування до формування незворотних змін у цих органах і системах. 5. Рівень гемоглобіну, тромбоцитів та активність хітотріозидази в плазмі крові швидко реагують на замісну терапію, що обумовлює необхідність використання цих показників для моніторингу ефективності лікування хворих на ХГ. 6. Активність хітотріозидази в плазмі крові є найбільш комплексним лабораторним показником, що відображає активність патологічного процесу при ХГ, тому його необхідно використовувати для оцінки ефективності лікування з метою корекції дози препарату рекомбінантної глюкоцереброзидази.

Список літератури

1. Горovenko Н. Г., Недобой А. М., Ольхович Н. В. та ін. Визначення хітотріозидазної активності в плазмі крові як критерій підтверджуючої діагностики хвороби Гоше // Вісн. Укр. т-ва генетиків і селекціонерів. – 2006. – Т. 4, № 1. – С. 68–75.
2. Горovenko Н. Г., Ольхович Н. В., Недобой А. М., Пічкур Н. О. Визначення частоти мажорних мутацій в гені GBA у хворих з хворобою Гоше в Україні // Цитологія і генетика. – 2007. – №. 4. – С. 41–47.
3. Aerts J. M., Hollak C. E., van Breemen M. et al. Identification and use of biomarkers in Gaucher disease and other lysosomal storage diseases // Acta Paediatr Suppl. – 2005. – Vol. 94. – P. 43–46.
4. Barranger J. A., O'Rourke E. Lessons learned from the development of enzyme therapy for Gaucher disease // J. Inherit. Metab. – 2001. – Vol. 24. – P. 89–96.
5. Beutler E., Grabowski G. A. Gaucher disease. In The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Diseases // Ed. C. R. Scriver, A. L. Beaudet, W. S. Sly, D. Valle. – New York: McGraw-Hill, 2001. – P. 3635–3668.
6. Charrow J., Andersson H. C., Kaplan P. et al. Enzyme replacement therapy and monitoring for children with type I Gaucher disease: consensus recommendations // J. Pediatr. – 2004. – Vol. 144. – P. 112–120.
7. Cormand B., Grinberg D., Gort A. et al. Molecular Analysis and Clinical Findings in the Spanish Gaucher Disease Population: Putative Haplotype of the N370S Ancestral Chromosome // Hum. Mut. – 1998. – Vol. 11. – P. 295–305.
8. Cox T. M. Gaucher disease: understanding the molecular pathogenesis of sphingolipidoses // J. Inherit. Metab. Dis. – 2001. – Vol. 24 (Suppl. 2). – P. 106–121.
9. Deegan P. B., Cox T. M. Clinical evaluation of biomarkers in Gaucher disease // Acta Paediatr Suppl. – 2005. – Vol. 94. – P. 47–50.
10. Grabowski G. A., Hopkin R. J. Enzyme therapy for lysosomal storage disease: Principles, Practice, and Prospects // Annu. Rev. Genomics Hum. Genet. – 2003. – Vol. 4. – P. 403–436.
11. Maas M., van Kuijk C., Stoker J. et al. Quantification of bone involvement in Gaucher disease: MR imaging bone marrow burden score as an alternative to Dixon quantitative chemical shift MR imaging - initial experience // Radiology. – 2003. – Vol. 229. – P. 554–561.
12. Pastores G. M., Weinreb N. J., Aerts H. et al. Therapeutic goals in the treatment of Gaucher disease // Semin Hematol. – 2004. – Vol. 41 (Suppl. 5). – P. 4–14.
13. Poll L. W., Koch J. A., Willers R. et al. Correlation of bone marrow response with hematological, biochemical, and visceral responses to enzyme replacement therapy of non-neuronopathic (type 1) Gaucher disease in 30 adult patients // Blood Cells Mol. Dis. – 2002. – Vol. 28. – P. 209–220.
14. Rosenthal D. I., Doppelt S. H., Mankin H. J. et al. Enzyme replacement therapy for Gaucher disease: Skeletal responses to macrophage-targeted glucocerebrosidase // Pediatrics. – 1995. – Vol. 96. – P. 629–637.

15. *Sidransky E., Tayebi N., Ginnes E. I.* Diagnosing Gaucher disease // *Clinical Pediatrics*. – 1995. – Vol. 34, № 7. – P. 365–371.
16. *Weinreb N. J., Charrow J., Andersson H. C. et al.* Effectiveness of enzyme replacement therapy in 1028 patients with type 1 Gaucher disease after 2 to 5 years of treatment: a report from the Gaucher Registry // *Am. J. Med.* – 2002. – Vol. 113. – P. 112–119.
17. *Wenger D. A., Williams C.* Screening for lysosomal disorders // *Techniques in Diagnostics of Human Biochemical Genetics*. – New York: Wiley-Liss, 1991. – P. 722.
18. *Zimran A., Kay A., Gelbart T.* Gaucher disease. Clinical, laboratory, radiologic, and genetic features of 53 patients // *Medicine*. – 1992. – Vol. 71. – P. 337–353.

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ФЕРМЕНТОЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ
БОЛЕЗНИ ГОШЕ В УКРАИНЕ

*Н. В. Ольхович, О. Н. Грищенко, Н. А. Пичкур, А. М. Недобой,
Н. С. Трофимова, Т. П. Иванова, Н. Г. Горovenko (Киев)*

Проведён анализ эффективности лечения 17 больных болезнью Гоше (БГ) в Украине, которые получали ферментозаместительную терапию на протяжении 2 лет и более на основании данных клинического и лабораторного мониторинга. Регулярные инфузии рекомбинантной глюкоцереброзидазы снижали проявления гепатоспленомегалии и панцитопении, уменьшали костную боль и костные кризы у большинства больных БГ I типа, что приводило к значительному улучшению самочувствия и повышению качества жизни больных. Эффективность лечения зависела от регулярности введения препарата, дозы и степени тяжести заболевания в момент начала терапии. У взрослых больных практически не поддавались коррекции поражение костей и неврологические нарушения, что подтверждает необходимость раннего начала лечения до формирования необратимых изменений в этих органах и системах. Активность хитотриозидазы в плазме крови является наиболее комплексным лабораторным показателем, который отображает активность патологического процесса при БГ, поэтому его необходимо использовать для оценки эффективности лечения с целью коррекции дозы рекомбинантной глюкоцереброзидазы.

Ключевые слова: болезнь Гоше, рекомбинантная глюкоцереброзидаза, ферментозаместительная терапия.

CLINIKO-LABORATORY INDICATORS
OF EFFICIENCY FERMENTO- SUBSTITUTION THERAPY
OF GAUCHER DISEASE IN UKRAINE

*N. V. Olhovich, O. N. Grishchenko, N. A. Pichkur, A. M. Nedoboi,
N. S. Trofimova, T. P. Ivanov, N. G. Gorovenko (Kyiv)*

The analysis of efficiency of treatment of 17 patients with Gaucher Disease (GD) in Ukraine who had received fermento- substitution therapy for 2 years and more was conducted on the basis of clinical and laboratory monitoring data. Regular infusions of recombinant glucocerebrosidase reduced signs of hepatosplenomegaly and pancytopenia, reduced a bone pain and a bone crisis at the majority of patients with GD I type that led to considerable improvement of health state and improvement of patients life quality. Efficiency of treatment depended on regularity of drug administration, dosage and severity level of the disease at the start of the therapy. Adult patients were not seen to have corrections of bones and neurologic disorders after the treatment that confirmed necessity of an early initiation of the treatment, before formation of irreversible changes in these organs and systems. Chitotrioidase activity in blood plasma is the most complex laboratory indicator which displays activity of pathological process in patients with GD, therefore it is necessary to use it for an estimation of treatment efficiency to correct a recombinant glucocerebrosidase dosage.

Key words: Gaucher Disease, recombinant glucocerebrosidase, fermento- substitution therapy.

О. І. СМІЯН, О. Г. ВАСИЛЬЄВА

ДИНАМІКА ГУМОРАЛЬНОГО АНТИЕНДОТОКСИНОВОГО ІМУНІТЕТУ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА НЕГОСПІТАЛЬНУ ПНЕВМОНІЮ, НА ФОНІ ЛІКУВАННЯ БІФІ-ФОРМОМ® ДИТЯЧИМ

Кафедра педіатрії післядипломної освіти з курсами пропедевтичної педіатрії та дитячої інфекції (зав. – проф. О. І. Сміян) медичного інституту Сумського державного університету

Метою роботи було вивчення рівня сумарних антиендотоксинних антитіл у сироватці крові дітей раннього віку, хворих на негоспітальну пневмонію (НП), з дисбактеріозом кишечника в динаміці захворювання, та корекції дисбіотичних змін за модифікованим режимом призначення пробіотичного препарату Біфі-форм® дитячий. Під час дослідження нами встановлено, що в гострому періоді НП відмічається достовірне збільшення рівня анти-ЕТ-антитіл у сироватці крові, при цьому концентрація останніх прямо залежить від тяжкості перебігу захворювання. Після включення до комплексного лікування пробіотика Біфі-форм® дитячий у дітей з НП рівень анти-ЕТ-антитіл достовірно знижувався порівняно з хворими, яким пробіотик не призначали. Після лікування пробіотиком у підвищених дозах у дітей з тяжкою НП показник сумарних анти-ЕТ-антитіл достовірно знижувався порівняно з даними у дітей, яким Біфі-форм® дитячий призначали у стандартній дозі. Отримані дані свідчать про необхідність включення до комплексного лікування пробіотиків у більш високих дозах при тяжкому перебігу захворювання.

Ключові слова: негоспітальна пневмонія, антиендотоксинний імунітет, анти-ЕТ-антитіла, діти раннього віку, пробіотик, Біфі-форм® дитячий.

Термін «дисбіоз» частіше за значенням вживають у мікробіології. Однак останніми роками він стає клінічною проблемою та розглядається з позицій, прийнятих у міжнародній медичній практиці. Враховуючи високий ступінь функціональної взаємодії бактеріологічних та імунологічних параметрів, стан мікробіоценозу кишечника нині розглядають як інтегральний показник стану імунологічної реактивності організму.

Основну роль у розвитку порушень мікробіоценозу кишечника, за даними дослідників, відіграє антибіотикотерапія. В Україні з антибіотиків найчастіше використовують пеніцилінові препарати (близько 35 %) та цефалоспорини, які застосовують як амбулаторно, так і в стаціонарних умовах. Масове, тривале, часто безконтрольне застосування антибіотиків призводить до порушення екологічної рівноваги у кишечнику, зниження колонізаційної резистентності слизових оболонок, виявляє органотропну та алергізуючу дію на організм й інгібує його захисні механізми. Більшість застосовуваних з лікувальною метою антибіотиків порушують створені у процесі еволюції асоціативні співвідношення між кишковими мікроорганізмами.

Крім безпосередньої бактерицидної та бактеріостатичної дії на нормальну мікрофлору організму, антимікробні препарати призводять до дискоординації ферментативних процесів та перистальтики кишок, впливають на печінку, нирки і ендокринні органи, знижують захисні функції організму та порушують імунний статус. Зокрема, вони зумовлюють зниження титру комплементу у сироватці крові, що призводить до порушення рівноваги антимікробних бар'єрів. На фоні утворення різноманітних токсичних продуктів унаслідок розпаду мікроорганізмів це викликає зниження опору організму, спричинює створення умов для інвазії нехарактерних для нормального мікробіоценозу бактерій на всіх слизових оболонках організму.

Антибіотикотерапія є головною складовою етіотропного лікування негоспітальної пневмонії (НП). Але відомо, що антибіотики, навіть при парентеральному введенні, призводять до мікроекологічних порушень внаслідок екскреції їх із жовчю,

слиною, секретом бронхів та кишечника. В комплексному лікуванні НП призначають також відхаркувальні та муколітичні препарати.

Таким чином, антибіотики, пошкоджуючи епітелій, спричинюють «прорив» біоплівки на слизовій оболонці травного каналу та бронхів і пригнічення інших факторів колонізаційної резистентності, створюють сприятливі умови для нагромадження та розвитку патогенних мікроорганізмів, формування локального інфекційного процесу з імовірною транслокацією їх та розвитком суперінфекції.

При порушенні клітинної стінки бактерій (збудників пневмонії та умовно-патогенної флори кишок) під дією антибактеріальних засобів виділяється в кровоток значна кількість ліпополісахаридів (LPS), на які з часом виробляються антиендотоксинові антитіла (анти-ЕТ-антитіла). В нейтралізації біологічно активних форм LPS та його кліренсі важливу роль відіграють ендотоксинзв'язувальні системи крові, до яких належать натуральні антиендотоксинові антитіла класів М, G, А.

Метою роботи було вивчення рівня сумарних антиендотоксинових антитіл у сироватці крові дітей раннього віку, хворих на негоспітальну пневмонію з дисбактеріозом кишечника в динаміці захворювання, та корекції дисбіотичних змін за модифікованим режимом призначення пробіотичного препарату Біфі-форм® дитячий.

Матеріали і методи. Нами обстежено 56 дітей віком від 1 міс до 3 років, які перебували на лікуванні у відділеннях інфекційному № 1 й анестезіології та інтенсивної терапії КУ «Сумська міська дитяча клінічна лікарня Святої Зінаїди»: 26 дітей з приводу НП середнього ступеня тяжкості та 30 хворих на пневмонію тяжкого ступеня.

Всіх дітей розподілено на п'ять груп залежно від призначеної терапії. До I групи ввійшло 16 дітей з НП середнього ступеня тяжкості, які отримували стандартну терапію без призначення пробіотика. II групу становили 10 дітей з НП середнього ступеня тяжкості, яким до курсу антибіотикотерапії включали Біфі-форм® дитячий за стандартною схемою, зазначеною в інструкції (дітям з 6 міс до 1 року по 1 порошку 2 рази на добу). III групу становили 10 хворих на НП тяжкого ступеня, яким не призначали пробіотик; IV групу – 10 дітей з тяжким перебігом НП, яким Біфі-форм® дитячий призначали у стандартному дозуванні. До V групи ввійшло 10 хворих на НП тяжкого ступеня, які отримували пробіотик у дозі в 2 рази вищій, ніж хворі IV та II груп. Отримані дані порівнювали з показниками 14 здорових дітей відповідного віку та статі, які становили контрольну групу.

Дослідження проводили в гострий період захворювання (на 1–2-й день госпіталізації до стаціонару) і в період стабільного покращання загального стану та відміни антибактеріальної терапії (на 12–14-й день). Концентрацію сумарних (IgG, IgM, IgA) антитіл до ендотоксину в сироватці крові визначали твердофазним методом імуноферментного аналізу з використанням тест-систем для імуноферментного аналізу (ТОВ «Укрмедсервіс», Донецьк).

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за стандартною статистичною комп'ютерною системою «Microsoft Excel», адаптованою для медико-біологічних досліджень з використанням критерію Стьюдента (t) для оцінки достовірності різниці абсолютних значень середніх величин. При $t = 2,2$, $P < 0,05$ різниця між показниками значуща.

Результати та їх обговорення. Результати досліджень свідчать про те, що у обстежених дітей виявлено статистично достовірне збільшення концентрації сумарних антитіл до ендотоксину в гострому періоді НП порівняно з даними групи контролю. Цей показник становив у перші дні хвороби ($28,720 \pm 2,081$) УО/мл ($P < 0,001$). В період реконвалесценції у хворих концентрація сумарних антитіл до ендотоксину збільшувалась до ($35,570 \pm 5,262$) УО/мл ($P > 0,05$) порівняно з показником у гострому періоді захворювання (табл. 1).

Можливо, різке підвищення рівня анти-ЕТ-антитіл у крові хворих на НП в гострому періоді є першою реакцією на значне запалення in loco morbi й у кишках при застосуванні антибактеріальних препаратів [2].

У дітей з НП середнього ступеня тяжкості в перші дні хвороби концентрація анти-ЕТ-антитіл становила $(23,790 \pm 4,224)$ УО/мл, у контрольній групі – $(9,420 \pm 0,746)$ УО/мл ($P < 0,001$). В період реконвалесценції у дітей, яким не призначали Біфі-форм® дитячий, рівень сумарних антитіл до ендотоксину мав тенденцію до збільшення у зв'язку з можливим розвитком дисбактеріозу та становив $(26,59 \pm 5,35)$ УО/мл ($P > 0,05$) порівняно з гострим періодом захворювання.

Концентрація анти-ЕТ-антитіл у хворих II групи, які приймали пробіотик, у стандартному дозуванні наприкінці лікування становила $(11,140 \pm 2,367)$ УО/мл, що достовірно нижче, ніж показники I групи ($P < 0,001$) (табл. 2).

Нами також вивчені особливості динаміки антиендотоксिनних антитіл при НП з тяжким перебігом (табл. 3).

Аналіз результатів досліджень показав, що в обстежених дітей III групи виявлено статистично достовірне збільшення рівня сумарних антитіл до ендотоксину в гострому періоді НП до $(33,071 \pm 3,064)$ УО/мл порівняно з даними групи контролю – $(9,420 \pm 0,746)$ УО/мл ($P < 0,001$) та з показниками при НП середнього ступеня тяжкості – $(23,790 \pm 4,224)$ УО/мл ($P < 0,05$).

У період реконвалесценції у дітей III групи концентрація сумарних антитіл до ендотоксину мала тенденцію до збільшення – $(49,930 \pm 9,298)$ УО/мл ($P > 0,05$) порівняно з показниками в гострому періоді захворювання. Разом з тим рівень анти-ЕТ-антитіл у хворих IV групи становив $(24,590 \pm 3,636)$ УО/мл, що достовірно нижче, ніж у дітей, які не приймали пробіотик ($P < 0,001$). У хворих V групи наприкінці лікування показник сумарних анти-ЕТ-антитіл ста-

Таблиця 1. Рівень сумарних анти-ЕТ-антитіл у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію, УО/мл

Контрольна група (n = 14)	Анти-ЕТ-антитіла	
	до лікування	після лікування
9,420 ± 0,746	28,720 ± 2,081	35,570 ± 5,262
	$P_{1-2} < 0,001$	$P_{1-3} < 0,001$ $P_{2-3} > 0,05$

Примітка. P_{1-2} , P_{1-3} – достовірність розходжень з групою контролю; P_{2-3} – достовірність розходжень між показником до і після лікування.

Таблиця 2. Рівень сумарних анти-ЕТ-антитіл у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію середнього ступеня тяжкості (M ± m)

Група	Анти-ЕТ-антитіла, УО/мл	
	до лікування	після лікування
I (n = 16)	23,790 ± 4,224 $P < 0,001$	26,59 ± 5,35 $P < 0,001$ $P_1 > 0,05$ 11,14 ± 2,367 $P > 0,05$
II (n = 10)		$P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
Контрольна (n = 14)	9,420 ± 0,746	

Примітка. P – достовірність різниці з контрольною групою; P_1 – достовірність різниці між показником до і після лікування в однорідній групі; P_2 – достовірність різниці відповідних показників I і II груп.

Таблиця 3. Рівень сумарних анти-ЕТ-антитіл в сироватці крові дітей, хворих на НП тяжкого ступеню (M ± m)

Група	Анти-ЕТ-антитіла, УО/мл	
	до лікування	після лікування
III (n = 10)	33,071 ± 3,064 $P < 0,001$	49,93 ± 9,298 $P < 0,001$ $P_1 > 0,05$ 24,590 ± 3,636 $P < 0,001$
IV (n = 10)		$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,001$ 12,350 ± 3,806 $P > 0,05$
V (n = 10)		$P_1 < 0,001$ $P_3 < 0,01$ $P_4 < 0,05$
Контрольна (n = 14)	9,420 ± 0,746	

Примітка. P – достовірність різниці порівняно з контрольною групою; P_1 – достовірність різниці між показником до і після лікування в одній групі; P_2 – достовірність різниці відповідних показників III і IV груп; P_3 – достовірність різниці відповідних показників III і V груп; P_4 – достовірність різниці відповідних показників IV і V груп.

новив ($12,350 \pm 3,806$) УО/мл, що достовірно нижче, ніж дані в III ($P < 0,01$) та IV ($P < 0,05$) групах.

На нашу думку, непрямим імунологічним маркером ендогенної інтоксикації може бути рівень сумарних антитіл до ендотоксину, концентрація яких збільшилась у сироватці крові з підвищенням ступеня тяжкості перебігу НП. Рівень ендотоксемії був вищим у дітей з тяжким перебігом захворювання, що можна пояснити значним глибоким порушенням метаболічних процесів запального характеру та нагромадженням більшої концентрації ліпополісахаридів бактеріальних клітин, які є збудниками багатьох випадків пневмонії у дітей раннього віку.

Таким чином, дані, отримані при вивченні рівня антиендотоксिनних антитіл, вказують на те, що при НП спостерігаються ознаки посилення антиендотоксिनного імунітету в зв'язку з можливим розвитком дисбактеріозу кишечника та запаленням легенів. Встановлений прямий взаємозв'язок між тяжкістю перебігу пневмонії та рівнем анти-ЕТ-антитіл.

Збільшення концентрації анти-ЕТ-антитіл у дітей, хворих на НП, може свідчити про реакцію їхнього організму на глибокі порушення мікроекологічної рівноваги, пов'язані з агресією грамнегативної токсигенної флори. При цьому спостерігається адекватна гуморальна імунна відповідь, яка призводить до зв'язування LPS і зниження його концентрації в крові. Саме антитільний механізм нейтралізації ендотоксину є фізіологічним, тоді як нейтралізація ендотоксину іншими системами зумовлює патофізіологічні ефекти, здатні підтримувати хронічне запалення. Слід підкреслити, що механізмам імунорегуляції належить ключова роль у формуванні імунної системи травного каналу і підтримці оптимального балансу при взаємодії мікрофлори з цією поліфункціональною системою організму. Ендотоксин грамнегативної мікрофлори є потенційно значущим чинником, що бере участь в патогенетичних механізмах виникнення і розвитку НП. Очевидно, отримані результати пов'язані в першу чергу з тим, що надмірне надходження ендотоксину може індукувати активізацію специфічних В-лімфоцитів з подальшим масивним виділенням низькоафінних антитіл класу М, а для початку синтезу високоафінних антитіл G необхідний значний інтервал часу, тому вони виробляються в період реконвалесценції.

Відомо, що різні типи інфекційних збудників пов'язані безпосередньо з антиендотоксिनним імунітетом, якщо збудником пневмонії є грамнегативна або змішана флора, і побічно – при грампозитивній, якщо джерелом ендотоксину є *E. coli* кишок.

Отже, збільшення концентрації сумарних анти-ЕТ-антитіл у дітей з НП може свідчити про реакцію організму на глибокі порушення мікроекологічної рівноваги, пов'язаної з агресією грамнегативною токсигенною флорою як в легенях, так і в кишках. При застосуванні пробіотика Біфі-форм® дитячий спостерігалась нормалізація рівня облигатної мікрофлори кишечника, яка сприяла адекватній гуморальній імунній відповіді.

Висновки. У гострому періоді НП спостерігались значні зміни з боку антиендотоксिनного імунітету, які проявлялися у достовірному збільшенні рівня анти-ЕТ-антитіл у сироватці крові, при цьому концентрація останніх прямо залежала від ступеня тяжкості захворювання.

1. Після стандартної терапії рівень сумарних антиендотоксिनних антитіл у сироватці крові дітей, хворих на НП середнього ступеня тяжкості, мав тенденцію до зниження, тоді як при тяжкому перебігу НП їх концентрація була достовірно вищою порівняно з показником при середньому ступені тяжкості і становила ($49,93 \pm 9,30$) УО/мл ($P < 0,05$).

2. Після включення до комплексного лікування пробіотика Біфі-форм® дитячий у дітей з пневмонією середнього ступеня тяжкості рівень анти-ЕТ-антитіл достовірно знижувався порівняно з показником у хворих, яким пробіотик не призначали ($P < 0,001$). При тяжкому перебігу НП концентрація антитіл після при-

значення пробіотика в стандартних дозах становила ($24,590 \pm 3,636$) УО/мл, що достовірно нижче, ніж без застосування Біфі-форму® дитячого ($P < 0,001$). Після лікування збільшеними дозами пробіотика у дітей з тяжким перебігом НП показник сумарних анти-ЕТ-антитіл достовірно знижувався порівняно з даними ІV групи і становив ($12,350 \pm 3,806$) УО/мл ($P < 0,05$).

3. У дітей раннього віку, хворих на НП, особливо асоційовану з мікроекологічними порушеннями, в комплексі лікувальних заходів рекомендується використовувати пробіотики, зокрема на основі біфідо- та лактобактерій. Цим вимогам відповідає пробіотичний препарат Біфі-форм® дитячий, який є унікальною комбінацією вітамінів групи В та живих лакто- і біфідобактерій. Крім того, отримані дані свідчать про необхідність включення до комплексу лікування пробіотиків у більш високих дозах при тяжкому перебігу захворювання.

Список літератури

1. Бондаренко В. М., Лиходід В. Г., Яковлев М. Ю. Определение эндотоксина грамотрицательных бактерий в крови человека // Журн. микробиологии, эпидемиологии, иммунобиологии. – 2002. – № 2. – С. 83–88.
2. Мешков М. В., Аниховская И. А., Гатауллин Ю. К., Яковлев М. Ю. Эндотоксиновая агрессия как универсальный фактор патогенеза расстройства гемостаза у детей с урологической патологией // Урология. – 2006. – № 1. – С. 15–19.
3. Петухов В. А. Дисбиоз, эндотоксиновая агрессия, нарушение функций печени и дисфункция эндотелия в хирургии. Современный взгляд на проблему // Трудный пациент. – 2006. – № 4. – С. 10–16.
4. Радзивил П. Н., Гордиенко А. И., Бакова А. А. и др. Динамика уровня антител к эндотоксину грамотрицательных бактерий и общих иммуноглобулинов у больных внегоспитальной пневмонией // Труды Крым. мед. ун-та. – 2003. – Т. 139. – С. 127–132.
5. Радзивил П. Н., Белоглазов В. А. Гуморальный антиэндотоксинный иммунитет у больных внегоспитальной пневмонией, вызванной грамотрицательной и грамположительной микрофлорой // Иммунология та алергологія. – 2006. – № 1. – С. 35–38.
6. Heine H., Rietschel E. T., Ulmer A. J. The biology of endotoxin // Mol. Biotechnol. – 2001. – Vol. 19, N 3. – P. 279–296.
7. Liu A. H., Redmon A. H. Endotoxin: friend or foe? // Allergy and Asthma Proc. – 2001. – Vol. 22, N 6. – P. 337–340.

ДИНАМИКА ГУМОРАЛЬНОГО АНТИЭНДОТОКСИНОВОГО ИММУНИТЕТА У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ВНЕГОСПИТАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИЕЙ, НА ФОНЕ ЛЕЧЕНИЯ БИФИ-ФОРМОМ® ДЕТСКИМ

А. І. Смиян, Е. Г. Васильева (Сумы)

Целью работы было изучение уровня суммарных антиэндотоксинных антител в сыворотке крови детей раннего возраста, больных внегоспитальной пневмонией (ВП), с дисбактериозом кишечника в динамике заболевания, и коррекции дисбиотических изменений с помощью модифицированного режима назначения пробиотического препарата Бифи-форм® детский. В процессе исследования нами установлено, что в остром периоде ВП наблюдались значительные изменения антиэндотоксинного иммунитета, которые проявлялись достоверным увеличением уровня анти-ЭТ-антител в сыворотке крови, причём концентрация последних прямо зависела от тяжести заболевания. После включения в комплексное лечение пробіотика Бифи-форм® детский у детей с ВП уровень анти-ЭТ-антител достоверно снижался по сравнению с таковым у больных, которым пробиотик не назначали. После лечения пробиотиком повышенными дозами у детей с тяжёлой ВП показатель суммарных анти-ЭТ-антител достоверно снижался по сравнению с данными у детей, которым Бифи-форм® детский назначали в стандартной дозировке. Полученные данные свидетельствуют о необходимости включения в комплекс лечения пробиотиков в более высоких дозах при тяжёлом течении заболевания.

Ключевые слова: внегоспитальная пневмония, антиэндотоксинный иммунитет, анти-ЭТ-антитела, дети раннего возраста, пробиотик, Бифи-форм® детский.

DYNAMICS OF HUMORAL ANTIENDOTOXIN IMMUNITY IN PATIENTS WITH UNHOSPITAL PNEUMONIA DURING THERAPY BIFI-FORM®KIDS

O. I. Smijan, O. G. Vasileva (Sumy)

The aim of the work was to study the total level of antiendotoxin antibodies in blood serum of children of early age with community-Acquired pneumonia (CAP), with intestines dysbacteriosis in dynamics of the disease, and correction of intestine dysbiotic changes using modified regimen of a probiotic Bifi-form®Kids drug administration. In the course of the study we found that acute period of CAP had considerable changes of antiendotoxin immunity which declared clear increase in the level of anti-et-antibodies in blood and concentration of the last ones directly depended on severity of the disease. After probiotic Bifi-form®Kids had been prescribed in a complex treatment of children with CAP, the level of anti-et-antibodies considerably decreased in comparison with children who did not take this probiotic. After treatment with high dosages of the probiotic of children with severe CAP, the indicator of total anti-et-antibodies considerably decreased in comparison with the children who received Bifi-form®Kids probiotic in a standard dosage. The obtained data testifies on necessity of inclusion in a complex treatment of probiotica in higher doses during severe course of the disease.

Key words: community-Acquired pneumonia, antiendotoxin immunity, anti-et-antibodies, children of early age, probiotic, Bifi-form®Kids.

УДК 616.24-002-615.03

Поступила 08.11.2010

Д. С. АМОНОВА, Д. Н. ИБАДОВА (Самарканд, Узбекистан)

КЛИНИЧЕСКАЯ И БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДВУХ РЕЖИМОВ ДОЗИРОВАНИЯ ЦЕФТАЗИДИМА И АМИКАЦИНА У БОЛЬНЫХ С ВЕНТИЛЯТОРАССОЦИИРОВАННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Самаркандский государственный медицинский институт

Была оценена клиническая и бактериологическая эффективность двух режимов дозирования цефтазидима и амикацина у больных с вентиляторассоциированной пневмонией (ВАП). Больные были разделены на две группы. В I группе (19 чел.) для антибактериального лечения ВАП применяли комбинацию цефтазидим внутривенно 2 г 3 раза в сутки + амикацин внутривенно по 500 мг 2 раза в сутки. Во II группе (21 чел.) применяли комбинированную терапию цефтазидимом и амикацином в изменённых режимах дозирования: цефтазидим в нагрузочной дозе – болюс 2 г внутривенно, затем постоянная инфузия 3 г/сут; амикацин – внутривенно капельно в дозе 15 мг/кг/сут однократно. Применение цефалоспоринов третьего поколения и аминогликозидов в повышенных дозировках – один из возможных способов повышения эффективности антибиотикотерапии при лечении нозокомиальной инфекции в условиях полирезистентной флоры.

Ключевые слова: вентиляторассоциированная пневмония, лечение, цефтазидим, амикацин.

Нозокомиальные инфекции (НИ) являются четвертой по частоте причиной летальности больных, принимавших стационарное лечение, после болезней сердечно-сосудистой системы, злокачественных опухолей и инсульта. Заболеваемость НИ отражает качество медицинской помощи населению и существенно влияет на уровень экономических затрат при её оказании [8, 10]. Частота возникновения НИ в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в 5–10 раз выше по сравнению с таковой в других отделениях и в среднем составляет около 20 % [2, 4]. Тяжесть состояния больных обуславливает почти 10-кратное увеличение приёма антибактериальных лекарственных средств (АБЛС) в ОРИТ, при этом чаще всего применяют антибиотики широкого спектра действия или комбинации нескольких АБЛС (3/4 больных) [2, 8, 10]. Известно, что интенсивное применение препаратов широкого спектра действия способ-

ствуется появлению и распространению резистентности к АБЛС среди нозокомиальных возбудителей [4, 5].

При вентиляторассоциированной пневмонии (ВАП) основную роль в качестве этиологического фактора играют *P. aeruginosa*, *Klebsiella* sp. и MRSA [8, 10]. Полимикробная этиология при ВАП регистрируется в 40 % случаев [2]. Вместе с тем частота участия указанных возбудителей в этиологии ВАП в отдельных центрах значительно варьирует. Так, только для грамотрицательных неферментирующих бактерий она составляет 8–46,6 %. Из факторов, наиболее существенно детерминирующих этиологическую структуру ВАП прежде всего выделяют предшествующую антимикробную терапию и длительность искусственной вентиляции лёгких (ИВЛ) [4, 8, 10]. Ранее начало ВАП (первые 7 дней) у больных, получавших антибактериальную терапию (АБТ), ассоциируется, как правило, с пневмококком, *H. influenzae*, представителями семейства *Enterobacteriaceae* без приобретённой резистентности, а также MSSA. Независимыми факторами риска ВАП, вызванной микроорганизмами с множественной резистентностью (*P. aeruginosa*, MRSA), являются длительность ИВЛ более 7 дней и ранее применяемая АБТ [10, 11, 13].

В последние годы опубликованы результаты нескольких проспективных контролируемых исследований, свидетельствующие о важности назначения адекватной эмпирической АБТ при ВАП [1, 10, 12, 14]. Оказалось, что только в этих случаях наблюдалось снижение летальности. Коррекция терапии после получения результатов микробиологического исследования уже не оказывала необходимого влияния [2, 4, 8, 10].

Для оптимального выбора схемы эмпирической АБТ необходим одновременный учёт не только времени развития нозокомиальной пневмонии (НП), наличия ранее назначаемой АБТ и тяжести состояния больного, но этиологической структуры ВАП в конкретном лечебно-профилактическом учреждении и уровень антибиотикорезистентности возбудителей.

Обнаруженная в Самаркандском филиале Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи (СФРНЦЭМП) структура возбудителей пневмонии *P. aeruginosa*, *Klebsiella* sp., *Proteus*, *S. aureus*, *St. pneumoniae*) не стала неожиданностью, поскольку именно данный набор бактерий является доминирующим в этиологии НП [7, 8, 10]. Между тем очевидно, что срок её развития (ранняя или поздняя) определяет различия в её этиологии: при «поздней ВАП» они касаются высокого риска участия полирезистентной флоры, в том числе *S. aureus*, MRSA, *Klebsiella* sp. с наличием бета-лактама расширенного спектра.

В настоящее время антибиотикорезистентность является актуальной проблемой, касающейся как нозокомиальных, так и внебольничных инфекций. Она затрудняет выбор эффективной терапии, ухудшает исход заболевания, приводит к развитию осложнений, продлению госпитализации, увеличению стоимости лечения [4, 5, 10].

Принимая во внимание рост резистентности микроорганизмов к антибактериальным препаратам и отсутствие разработки и внедрения в практику принципиально новых антибиотиков, способных устранять различные механизмы лекарственной устойчивости возбудителей, особое значение имеет максимально эффективное использование имеющихся препаратов. Для этого выбирают подход, основанный на знании взаимоотношения фармакокинетики (ФК) и фармакодинамики (ФД) антибиотиков [3, 6, 9].

Целью исследования была оценка клинической и бактериологической эффективности двух режимов дозирования антибиотиков на основе их фармакодинамических и фармакокинетических параметров в сравнении со стандартной комбинированной терапией бета-лактамами и амикацином при лечении ВАП.

Материалы и методы. В исследование включено 40 больных обоего пола в возрасте от 18 до 49 лет с клинически диагностированной НП. Диагноз считали подтверждённым при наличии 7 баллов и более по шкале CPIS [8, 10].

Исследование проводили по единому протоколу. Дизайн исследования: открытое, рандомизированное, сравнительное исследование двух режимов стартовой эмпирической АБТ НП.

Критериями включения в исследование были наличие ВАП без синдрома полиорганной недостаточности и тяжесть состояния больного при возникновении инфекции ≤ 15 баллов по шкале APACHE II.

Больных с признаками НП, отвечающими критериям отбора, включали в группы: «модифицированной» или стандартной комбинированной терапии. Рандомизацию осуществляли методом конвертов.

Больные получали один из потенциально адекватных режимов АБТ, рекомендуемых для лечения НП в отечественных и зарубежных практических руководствах.

В зависимости от вида АБТ группы разделили на две подгруппы. Больные I группы (19 чел.) получали комбинированную терапию цефтазидимом и амикацином в стандартных режимах дозирования. Цефтазидим (Фортум®) применяли внутривенно по 2 г каждые 8 ч, амикацин (Амикин®) – внутривенно по 500 мг каждые 12 ч.

Больные II группы (21 чел.) получали комбинированную терапию цефтазидимом и амикацином в изменённых режимах дозирования: цефтазидим в нагрузочной дозе – болюс 2 г внутривенно, затем постоянная инфузия по 3 г/сут; амикацин – внутривенно капельно в дозе 15 мг/кг в сутки однократно.

Длительность лечения зависела от локализации инфекции, тяжести течения процесса и составляла не менее 5 дней.

Во время применения АБТ других антибактериальных средств не назначали, за исключением местного применения мазей и растворов, содержащих антибактериальные средства при лечении ран и ожогов.

Для всех больных заполняли индивидуальные карты, в которые вносили данные анамнеза, клинические признаки инфекции, данные физического и лабораторного исследования (общий и биохимический анализ крови, газы крови), результаты бактериологических исследований (выделенные микроорганизмы, оценка их клинической значимости, определение чувствительности к антибиотикам) до и после лечения.

Оценку клинического и физического состояния больного исследовали до начала лечения, ежедневно в процессе лечения и через 1–3 дня после его окончания. Сравнительный анализ результатов исследования проводили по следующим показателям.

Клиническая эффективность лечения:

- выздоровление – полное исчезновение местных или системных признаков и симптомов инфекции;
- улучшение – достижение стабильного улучшения состояния больного, уменьшение выраженности симптомов инфекции, отсутствие потребности в дополнительной АБТ;
- отсутствие эффекта – отсутствие клинического улучшения или ухудшение на фоне терапии, потребность в назначении дополнительной АБТ;
- невозможно оценить – если больной получал лечение менее 48 ч или была неправильно диагностирована инфекция, или были нарушены критерии включения/исключения, или была другая причина, по которой исследователь не смог оценить результат лечения.

Бактериологическая эффективность лечения. У всех больных до назначения применяемых препаратов забирали материал для микробиологического исследования. Для повышения ценности результатов микробиологических исследований забор материала осуществляли с помощью «защищённой» браш-биопсии. Исследование повторяли (при возможности) в процессе лечения и после его окончания. Чувствительность выделенных микроорганизмов к препаратам определяли с помощью стандартных дисков. Резистентными считали штаммы при диаметре зоны задержки роста 14 мм и менее. Бактериологическую эффективность лечения оценивали в конце лечения и через 2–4 нед после его окончания с использованием следующих критериев:

- эрадикация – исчезновение первоначальных возбудителей из места первичной локализации инфекционного процесса;
- предполагаемая эрадикация – отсутствие адекватного материала для повторного бактериологического исследования при условии положительного клинического эффекта;
- частичная эрадикация – исчезновение не всех первоначальных возбудителей из места первичной локализации инфекционного процесса;
- персистенция – наличие первоначального возбудителя при повторном бактериологическом исследовании;
- суперинфекция – выделение нового микроорганизма(ов) при повторном бактериологическом исследовании из места первичной или другой локализации инфекционного процесса при появлении или усугублении клинических признаков инфекции.

Положительным бактериологическим эффектом считали случаи эрадикации, предполагаемой и частичной эрадикации (при положительном клиническом эффекте).

Для изучения безопасности исследуемых препаратов до лечения, в процессе лечения и после его окончания у больных проводили общий и биохимический анализ крови (креатинин, билирубин, альбумин, щелочная фосфатаза, АсАТ, АлАТ).

Препарат цефтазидим (Фортум®) был любезно предоставлен фирмой GlaxoSmithKline.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета прикладных программ STATISTIKA V.5.5A.

Результаты и их обсуждение. В исследование включено 40 больных с подтверждённым диагнозом ВАП. Клиническую эффективность различных схем АБТ оценивали у 33 больных, у 7 оценку не проводили, так как длительность АБТ была менее 48 ч из-за смерти 3 больных и необходимости проведения оперативного вмешательства у 4 больных.

Из 33 больных, выполнивших протокол исследования, 16 вошло в I группу, 17 – во II группу. Больные сравниваемых групп не различались по полу, проведённым ранее операциям, срокам возникновения нозокомиальной инфекции и начала лечения. НП развилась через 7–9 дней от момента госпитализации, в среднем – через $(7,2 \pm 3,1)$ дня. Исследуемые препараты назначали на 1–3-й день после установления диагноза пневмонии, в среднем – на 1,2–1,5-й день. До назначения препаратов 7 больных получали АБТ, которая включала цефтриаксон, гентамицин, пефлоксацин.

Модифицированный режим дозирования комбинации цефтазидим + амикацин превосходил стандартную терапию по клинической эффективности: выздоровление достигнуто у 15 из 17 (88,2 %) и у 12 (75 %) из 16 больных соответственно (таблица). У большинства больных обеих групп получен быстрый клинический эффект.

Результаты клинической и бактериологической эффективности двух режимов дозирования комбинации цефтазидим + амикацин

Показатель	Группа 1А (16)	Группа 2Б (17)	Всего (33)
<i>Клиническая эффективность*</i>			
Положительный клинический эффект	12	15	27
Отсутствие эффекта	4	2	6
<i>Бактериологическая эффективность**</i>			
Эрадикация	8	10	16
Предположительная эрадикация	3	5	4
Частичная эрадикация	1	0	4
Персистенция	3	0	4
Суперинфекция	4	1	5
Положительный бактериологический эффект	12	15	27

* Различия в клинической эффективности не достоверны ($P > 0,05$).

** Различия между группами ($P = 0,05$).

Температура тела выше 38 °С наблюдалась у 20 больных, субфебрильная температура – у 13. Озноб отмечался у 17 больных. На одышку жаловались все больные. У 27 больных с продуктивным кашлем мокрота была слизисто-гнойной и гнойной, у 11 из них – с примесью крови.

После назначения комбинации цефтазидим + амикацин у 27 из 33 больных температура тела нормализовалась на $(5,2 \pm 1,2)$ сутки. В I группе нормализация температуры тела отмечалась на 3-й день у 4, у 3 больных – на 5-е сутки, у 4 больных – к концу 6-х суток. Во II группе у 3 больных температура тела нормализовалась к концу 2-х суток, у 5 – на 3-й день, у 7 больных – к концу 5-х суток.

Во II группе симптомы интоксикации существенно уменьшились к концу 5-х суток, одышка и влажные хрипы в лёгких исчезли или значительно уменьшились в среднем на 6-е сутки. По этим параметрам отмечались достоверные различия между группами – $P = 0,05$ по всем параметрам. Максимальные различия были получены при анализе интенсивности кашля. В I группе интенсивность кашля уменьшалась на 10–14-е сутки от начала АБТ, во II группе – на 8–10-е сутки ($P < 0,05$).

К концу АБТ у всех 27 больных, у которых отмечена клиническая эффективность, температура тела была нормальной не менее 3–4 дней. Отмечено достоверное уменьшение количества лейкоцитов, сдвига лейкоцитарной формулы влево и повышение СОЭ.

На фоне применения обоих режимов АБТ у большинства больных был достигнут быстрый и стабильный клинический эффект. В I группе у 15 (88,2 %) больных к концу лечения отмечено выздоровление, 1 умер на 4-е сутки лечения из-за быстрого прогрессирования полиорганной недостаточности, при этом клинические признаки пневмонии сохранялись. Летальность в этой группе составила 4,8 %.

При применении комбинации цефтазидим + амикацин в I группе 12 (75 %) больных выздоровело, у 2 лечение было неэффективным и они умерли на 3-и сутки из-за прогрессирования лёгочной инфекции. Летальность в этой группе составила 10,5 %.

Оценка бактериологической эффективности проведена у 33 больных (см. таблицу).

До начала АБТ было выделено 45 штаммов микроорганизмов, бактериемии не было ни у одного больного. В обеих группах основными возбудителями были *S. aureus*, *Proteus* sp., *Klebsiella* sp., *Ps. aeruginosa*.

В I группе клиническая эффективность отмечена у 88,2 %, клиническое выздоровление сопровождалось эрадикацией возбудителя из нижних дыхательных путей у 58,8 % больных. Персистирования инфекции не наблюдалось, однако у 1 больного выявлена суперинфекция, обусловленная *Ps. aeruginosa*.

При применении комбинации цефтазидим + амикацин в I группе бактериологическая эффективность составила 75 %, эрадикации возбудителя удалось достичь только у половины больных. Персистирование инфекции наблюдалось у 3 больных, у 4 выявлена суперинфекция, обусловленная *Ps. aeruginosa* и *S. aureus*.

Оценку эффективности различных схем режима дозирования комбинации цефтазидим + амикацин проводили в прогностически благоприятных группах больных (средняя оценка тяжести состояния по АРАСНЕ II < 15 баллов).

При назначении комбинации цефтазидим + амикацин АБТ была расценена как адекватная (т. е. выделенные возбудители впоследствии оказались чувствительными к комбинации антибиотиков) у 81,8 % больных.

Чувствительность *S. aureus* к амикацину составила 84 % выделенных штаммов; чувствительность грамотрицательной флоры к амикацину – 94 % для *Proteus* sp., 86 % – для *Klebsiella* sp., 89 % – для *Ps. aeruginosa*.

Чувствительность грамотрицательной флоры к цефтазидиму составила 97 % для *Proteus* sp., 73 % – для *Klebsiella* sp., 86 % – для *Ps. aeruginosa*. Однако чувствительность *S. aureus* к цефтазидиму составила 42 % выделенных штаммов, что обусловлено низкой природной активностью против грамположительной флоры.

Терапия комбинацией цефтазидим + амикацин была неэффективной у 7 (24,1 %) больных. Как персистенция, так и суперинфекция на фоне терапии были обусловлены грамотрицательной флорой (*Klebsiella* sp. и *Ps. aeruginosa*), появление *S. aureus*, MRSA обнаружено в 2 случаях.

Анализ чувствительности микрофлоры, выделенной у больных ВАП, показал, что цефтазидим и амикацин *in vitro* достаточно высокоактивны в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных бактерий, однако фармакокинетические и фармакодинамические параметры, а также клиническая эффективность выше *in vivo*.

Необходимо отметить, что клиническая и бактериологическая эффективность модифицированной схемы режима дозирования цефтазидим + амикацин была выше в 1,2 раза, что обусловлено оптимизацией фармакокинетических параметров антибиотиков. При постоянной внутривенной инфузии цефтазидима был обеспечен практически 100 % междозовый интервал («Т > МПК»). Одновременная инфузия амикацина способствовала увеличению коэффициента $C_{\text{max}}/\text{МПК}$ (> 10), что было достоверным предиктором благоприятной клинической и бактериологической эффективности, в частности отсутствия как частичной эрадикации, так и персистенции инфекции.

Кроме того, модифицирование схемы режима дозирования цефтазидим + амикацин способствовало значительному сокращению времени «окна селекции» и значительно более низком показателем возникновения суперинфекции.

При анализе длительности лечения и пребывания в ОРИТ были получены следующие результаты. Продолжительность курса эффективной АБТ модифицированного режима комбинации цефтазидим + амикацин была в среднем на 1,6 дня меньше ($P = 0,05$), чем в группе стандартного лечения. Средняя продолжительность лечения во II группе составила 7–12 дня ($8,3 \pm 3,0$), в I группе – 7–18 дней, в среднем 9,9 дня.

Средняя длительность пребывания больных в ОРИТ (от даты возникновения НП) была на 5 дней меньше ($P < 0,05$). Средняя длительность пребывания в ОРИТ в I группе составила ($16,3 \pm 5,2$) дня, во II группе – ($11,1 \pm 3,4$) дня.

Обе схемы терапии больные переносили хорошо. Серьёзных побочных явлений, связанных с применением цефтазидима и/или амикацина, не отмечено, а также не было нежелательных проявлений, требующих отмены препарата или назначения дополнительной терапии. Тошнота при введении амикацина исчезала после уменьшения скорости введения препарата.

Не наблюдалось побочных эффектов и при применении повышенных доз антибиотиков. Значения лабораторных показателей (билирубин, креатинин, мочевина) были в пределах нормы.

Таким образом, в ОРИТ необходимо проводить постоянный мониторинг возбудителей нозокомиальных инфекций и их резистентности к антимикробным препаратам.

Применение ряда цефалоспоринов третьего поколения и аминогликозидов в повышенных дозировках – один из возможных безопасных способов повышения эффективности АБТ при лечении нозокомиальной инфекции в условиях полирезистентной флоры.

Выводы. 1. Для достижения максимального значения $C_{\text{max}}/\text{МПК}$ аминогликозиды (амикацин) необходимо назначать 1 раз в сутки. 2. Для поддержания стабильной сывороточной концентрации бета-лактамовых антибиотиков, превышающих МПК для отдельных возбудителей, их следует вводить через короткие интервалы или постоянно внутривенно.

Клиническая эффективность АБТ зависит от взаимодействия трёх основных факторов: патогенного микроорганизма, организма больного и антимикробного препарата [1, 3, 10, 13]. Фармакокинетика и фармакодинамика антибиотиков определяют взаимодействие этих трёх основных факторов. Исследования последних лет показали, что, учитывая фармакодинамические особенности различных классов антибиотиков, можно влиять на клиническую эффективность антимикробной терапии.

Список літератури

1. Белобородов В. Б. Современные подходы к совершенствованию антимикробной терапии тяжёлых инфекций // Клин. фармакология и терапия. – 2005. – № 2. – С. 10–15.
2. Бодман К.-Ф., Лоренц Дж., Бауэр Т. Т., Эвиц С. Нозокомиальная пневмония: профилактика, диагностика, лечения // КМАХ. – 2004. – № 1. – С. 92–102.
3. Джекобс М. Новые подходы к оптимизации антимикробной терапии инфекций дыхательных путей с использованием фармакокинетических/фармакодинамических параметров // КМАХ. – 2004. – № 1. – С. 22–31.
4. Инфекции в отделениях реанимации и интенсивной терапии // Клин. фармакология и терапия. – 2004. – № 2. – С. 5–11.
5. Решедько Г. К., Козлов Р. С. Состояние резистентности к антиинфекционным препаратам в России: Практик. руководство по антиинфекционной химиотерапии / Под ред. Л. С. Страчунского, Ю. Б. Белоусова, С. Н. Козлова. – Смоленск, 2007. – С. 32–46.
6. Страчунский Л. С., Мягков А. Е. Постоянная инфузия β -лактамов как альтернатива традиционным методам введения // КМАХ. – 2004. – № 1. – С. 32–50.
7. Хаджибаев А. М., Борисова Е. М. Госпитальная инфекция в РНЦЭМП – состояние проблемы и пути решения // Респ. науч.-практ. конф. «Актуальные проблемы организации экстренной медицинской помощи». – Самарканд, 2008. – С. 45–47.
8. Чучалин А. Г., Сиропальников А. И., Страчунский Л. С. и др. Нозокомиальная пневмония у взрослых: практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике: Пособие для врачей. – М.: Медицина, 2005. – 54 с.
9. Andes D., Anon J., Jacobs M. R. Applications of pharmacokinetics and pharmacodynamics to antimicrobial therapy of respiratory tract infections // Clin. Lab. Med. – 2004. – Vol. 24. – P. 477–502.
10. Guidelines for the management of adults with hospital acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005 – Vol. 171. – P. 388–416.
11. Iregui M., Ward S., Sherman G. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia // Chest. – 2002. – Vol. 122. – P. 262–268.
12. Kasiakou S. K., Sermaidis G. J., Michalopoulos A. Continuous versus intermittent intravenous administration of antibiotics: a meta-analysis of randomized controlled trials // Lancet Infect Dis. – 2005. – Vol. 5. – P. 581–589.
13. Micek S. T., Huring T. J., Hollands J. M. Optimizing antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia // Pharmacotherapy. – 2006. – Vol. 26. – P. 204–213.
14. Valles J., Pobo A., Garcia-Esquirol O. Excess ICU mortality attributable to ventilator-associated pneumonia: The role of early vs late onset // Intensive Care Med. – 2007. – Vol. 33. – P. 1363–1368.

КЛІНІЧНА І БАКТЕРІОЛОГІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ
ДВОХ РЕЖИМІВ ДОЗУВАННЯ ЦЕФТАЗИДИМУ І АМІКАЦИНУ У ХВОРИХ
НА ВЕНТИЛЯТОРАСОЦІЙОВАНУ ПНЕВМОНІЮ

Д. С. Амонова, Д. Н. Ібадова (Самарканд, Узбекистан)

Проведено оцінку клінічної та бактеріологічної ефективності двох режимів дозування цефтазидиму і амікацину у хворих на вентиляторасоційовану пневмонію (ВАП). Хворих розподілено на дві групи. В I групі (19 осіб) для антибактеріального лікування застосовували комбінацію 2 г цефтазидиму внутрішньовенно на добу з 500 мг амікацину внутрішньовенно 2 рази на добу. В II групі (21 особа) застосовували комбіновану терапію цефтазидимом і амікацином у змінених режимах дозування: цефтазидим в навантажувальній дозі – болус 2 г внутрішньовенно, потім постійна інфузія 3 г на добу, амікацин – внутрішньовенно крапельно в дозі 15 мг/кг на добу однократно. Застосування цефалоспоринів третього покоління і аміноглікозидів у підвищених дозах – один з можливих способів підвищення ефективності антибіотикотерапії при лікуванні нозокоміальної інфекції в умовах полірезистентної флори.

Ключові слова: вентиляторасоційована пневмонія, лікування, цефтазидим, амікацин.

CLINICAL AND BACTERIOLOGICAL EFFICIENCY OF TWO MODES
OF CEFTAZIDIM AND AMIKACIN DOSING IN PATIENTS
WITH VENTILATOR-ASSOCIATED PNEUMONIA

D. S. Amonova, D. N. Ibadova (Samarkand, Uzbekistan)

Clinical and bacteriological effectiveness of two regimes of dosages of ceftazidime and amikacine in patients with ventilator-associated pneumonia (VAP) was evaluated. Patients were divided into two groups. 1A group – 19 patients receiving antibacterial treatment for VAP where we used combination of ceftazidime 2g i/v 3 times a day and amikacine 500 mg i/v 2 times a day. 1B group – 21 patients who have had a combination therapy of ceftazidime and amikacine in changed regimes of dosages. The loaded dose of ceftazidime bolus was 2 g i/v, then permanent infusion 3g per day. The dose of amikacine was 15 mg/kg per day once a day. The use of cephalosporins of the III-d generation and aminoglycosides in the high dosage is one of the possible safe forms to increase the effectiveness of antibacterial therapy in the treatment of nosocomial infection in the condition of polyresistant flora.

Key words: ventilator-associated pneumonia, treatment, ceftazidime, amikacine.

УДК 616.42–006.441 (477)

Надійшла 27.09.2010

I. A. КРЯЧОК, К. С. ФІЛОНЕНКО, Г. О. ГУБАРЕВА, І. Б. ТИТОРЕНКО,
О. І. НОВОСАД, Т. В. КАДНІКОВА, О. М. АЛЕКСІК, А. В. МАРТИНЧИК,
Є. В. КУЩЕВИЙ, Я. В. ПАСТУШЕНКО, Л. Б. КУЦЕНКО (Київ)

**ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ РИТУКСИМАБОМ ХВОРИХ
З НЕХОДЖКІНСЬКОЮ ЛІМФОМОЮ**

Відділення онкогематології Національного інституту раку <ipn3411@i.com.ua>

За останні 40 років значно змінилася тактика лікування неходжкінської лімфоми (НХЛ) – від проведення променевої терапії до сучасних схем поліхіміотерапії (ПХТ) із застосуванням моноклональних антитіл. В Національному інституті раку накопичено десятирічний досвід лікування хворих з В-клітинною НХЛ з використанням ритуксимабу. Для визначення ефективності терапії спостерігали групу хворих з НХЛ, які перебували на лікуванні у відділенні онкогематології з 2001 по 2010 р. і отримували лікування з використанням ритуксимабу. Оцінювали безпосередні та віддалені результати лікування. Виявлено, що застосування курсів ПХТ з використанням ритуксимабу ефективно як при лікуванні хворих з вперше виявленою НХЛ, так і рецидивів захворювання. Встановлено високі показники безпосередньої відповіді на терапію та позитивні віддалені результати лікування.

Ключові слова: неходжкінська лімфома, лікування, моноклональні антитіла, ритуксимаб, безпосередня відповідь на лікування, віддалені результати лікування.

Неходжкінська лімфома (НХЛ) – злоякісна пухлина лімфоїдної тканини, що об'єднує ряд хронічних лімфопрліферативних захворювань, які різняться за ступенем злоякісності, характером, об'ємом ураження та особливостями клінічного перебігу і характеризуються клональною проліферацією В- та Т-лімфоцитів.

За останні 40 років підходи до лікування НХЛ значно змінилися – від призначення променевої (60–80-ті роки минулого століття) та монохіміотерапії алкілюючими цитостатичними засобами (лейкеран, циклофосфамід) до проведення курсів поліхіміотерапії (ПХТ) за схемами СНОР, СВР, СНОЕР тощо та високодозової ПХТ з трансплантацією кісткового мозку. В результаті рандомізованих досліджень було доведено, що використання сучасних протоколів лікування хворих з НХЛ дозволяє збільшити кількість загальної відповіді на терапію, подовжити загальну виживаність хворих, тривалість ремісії та зменшити вірогідність виникнення рецидиву.

Новітнім досягненням онкології є застосування моноклональних антитіл (МКАТ) у лікуванні НХЛ.

Механізм дії МКАТ суттєво відрізняється від дії цитостатичних засобів. Вони впливають на клітини-мішені, які несуть визначені антигени, і практично не діють на інші клітини, органи та тканини. Впровадження в практику лікування хворих з НХЛ МКАТ відкрило нові можливості та перспективи у досягненні найвищих результатів терапії даної групи захворювань. МКАТ забезпечують принципово новий рівень у лікуванні ряду онкогематологічних захворювань та, на відміну від цитостатичних засобів, вибірково ушкоджують клітини-мішені.

Одним з перших засобів групи МКАТ, схвалених для лікування НХЛ, є ритуксимаб – моноклональне антитіло до CD20 антигену. CD20 є поверхневим антигеном, що експресується на понад 90 % клітин В-лімфоцитів та не зникає і не модулюється на неопластичних клітинах [12]. Антиген CD20 є глікозилітованим мембранним білком В-клітин з молекулярною масою 35 кДа, залученим до внутрішньоклітинної передачі сигналу, диференціювання В-клітин та мобілізації кальцієвих каналів [16, 17]. Цей антиген з'являється як ранній маркер диференціювання В-клітинної лінії та експресується з різноманітною антигенною щільністю як на нормальних, так і на злоякісних популяціях В-клітин. Однак антиген відсутній на зрілих В-клітинах (наприклад, плазматичних клітинах), ранніх популяціях В-клітин та стовбурових клітинах, що робить його придатною мішенню для терапії антитілами [14]. Отримано антитіла проти CD20 для застосування як в дослідницькій роботі, так і в лікуванні хворих з НХЛ.

Термін «CD20-антитіло» включає імуноглобуліни та їх фрагменти, що специфічно реагують на білок CD20 або його пептид. Антитіла до CD20 можуть включати антитіла людини, приматизовані, химерні, біоспецифічні та гуманізовані антитіла.

Ритуксимаб відомий як торговий бренд MabThera[®], Rituxan[®], а також Rituximab, IDEC-C2B8 та C2B8 і був першим препаратом, ухваленим FDA МКАТ (патенти США № 5843439; 5776456 и 5736137) для лікування В-клітинної НХЛ [8, 16]. Цей препарат є химерним МКАТ (миша/людина). В експериментах *in vivo* та *in vitro* показано, що ритуксимаб викликає руйнування клітин НХЛ за комплемент-опосередкованим механізмом, антитілозалежною клітинною цитотоксичністю, а також шляхом безпосередньої індукції апоптозу [2, 3, 11, 15].

Використання цього МКАТ приводить до цілеспрямованого руйнування CD20-позитивних пухлинних клітин. Отже, завдяки унікальним можливостям CD20-антиген є ефективним препаратом для проведення як індукуючої, так і підтримуючої терапії НХЛ. Проведені дослідження вказують на те, що концентрація ритуксимабу в сироватці крові збільшується після кожного введення і в достатній концентрації виявляється навіть через 3 міс після закінчення лікування. Відновлення вмісту В-лімфоцитів після призначення ритуксимабу (Мабтера[®]) спостерігається через 6–9 міс, що також обґрунтовує необхідність використання препарату для підтримуючої терапії після досягнення загальної позитивної відповіді на лікування [1, 18].

Таким чином, дослідження застосування ритуксимабу надзвичайно актуальне, оскільки відкриває нові можливості ефективного лікування лімфоми [9, 10].

Мета дослідження – оцінити ефективність лікування ритуксимабом хворих з НХЛ.

Матеріали і методи. У відділенні онкогематології Національного інституту раку (раніше Інститут онкології АМН України) з 2001 по 2010 р. перебували на лікуванні 110 хворих з НХЛ, які отримували лікування із застосуванням ритуксимабу (37 жінок і 73 чоловіки); вік хворих – від 19 до 77 років (медіана віку становила 46 років). Цих хворих було включено до досліджуваної групи, в якій вивчали безпосередні та віддалені результати лікування.

Діагноз НХЛ встановлено на основі критеріїв, наведених в останніх класифікаціях пухлин кровотворної та лімфоїдної тканин ВООЗ (2001 і 2008 р.) за допомогою імуногістохімічного методу, що проводили за цитологічним та гістоло-

гічним дослідженням з використанням панелі моноклональних антитіл до Т- і В-лімфоцитів, мієломоноцитарних клітин, а також ряду нелінійних антигенів [13]. Імунофенотип вивчали на парафінових блоках матеріалу біопсії. В усіх хворих виявлено В-клітинну лімфому з високою експресією CD20 антигену, що дозволило використати у них ритуксимаб [13]. Серед них найбільшу групу становила дифузна великоклітинна лімфома (75 хворих, в тому числі медіастинальна форма у 7 – 68 %), неуточнена В-клітинна (9 хворих – 9 %) та дрібноклітинна (12 хворих – 11 %) лімфома, а також інші (мантіноклітинна – у 5 хворих, маргінальної зони – у 5, лімфоплазмочитарна – у 1, фолікулярна – у 2, В-ХЛЛ – у 1 хворого). З них (табл. 1) I стадія була у 7 хворих, II стадія – у 20, III стадія – у 15, IV стадія – у 68 хворих. Локалізована стадія (I і II) виявлена у 27 (26 %) хворих, генералізована (III і IV) – у 81 (74 %). В-симптоми (лихоманка понад 38 °С, нічний піт, втрата маси тіла понад 10 % початкової за останні 6 міс) виявлені у 46 (42 %) хворих. Ураження кісткового мозку спостерігалось при дослідженні матеріалу стерильної пункції у 24 (22 %) хворих. Екстранодальне ураження встановлено у 53 хворих: печінки – в 11 (22 % екстранодальних локалізацій), легень – у 10 (20 %), шлунка – у 9 (18 %), кісток та суглобів – у 8 (12 %), інших органів – у 15 (28 %) (нирки, наднирникові залози, очеревина, шкіра та підшкірножирова основа – по 3 випадки, товста кишка, підшлункова залоза, плевра, м'які тканини передньої грудної стінки – по 2 випадки, поодинокі випадки ураження слинної залози, щитоподібної залози, стравоходу, перикарду, головного мозку, матки з придатками, грудної залози, діафрагми) (табл. 2).

Як терапію першої лінії ритуксимаб застосовано у 78 (73 %) хворих, другої лінії (для лікування рецидиву, пролонгованої терапії) – у 32 (27 %) хворих. Хіміотерапію отримали 82 (75 %) хворих, хіміо- та променеви терапію – 28 (25 %) хворих.

Всього протягом спостереження хворі отримали від 1 до 8 курсів ПХТ з використанням ритуксимабу (медіана – 4 курси); 75 % хворих почали лікування з використанням ритуксимабу в 2006–2010 рр.

Безпосередні результати лікування оцінювали за міжнародними критеріями відповіді на лікування: показниками загальної відповіді на лікування, повної та часткової ремісії, стабілізації і прогресування захворювання [4]. Віддалені результати оцінювали за показниками загальної та безпідійної п'ятирічної виживаності.

Ритуксимаб вводили в комбінації з іншими хіміотерапевтичними препаратами у складі схем СНОР (циклофосфамід по 750 мг/м², доксорубіцин по 50 мг/м², вінкристин по 1,4 мг/м², преднізолон по 60 мг/м²) та «СНОР-like» з включенням

Таблиця 1. Розподіл хворих за діагнозом

Ознака	Кількість хворих	
	абс. од.	%
Неходжкінська В-лімфома	110	100
великоклітинна	75	68
медіастинальна форма	7	
дрібноклітинна	12	11
неуточнена	9	10,5
інші	14	9
Лінія терапії		
вперше виявлена хвороба	78	73
рецидив	32	27

Таблиця 2. Клінічна характеристика хворих

Ознака	Кількість хворих	
	абс. од.	%
Стать		
чоловіки	37	34
жінки	73	66
Вік, роки		
діапазон	19–76 років	
медіана	46 років	
Стадія захворювання		
локалізована	27	26
I	7	
II	20	
генералізована	81	74
III	15	
IV	68	
В-симптоми	51	
А	54	51
В	46	49
Екстранодальне ураження	51	
печінка	11	22
легені	10	20
шлунок	9	18
кістки та суглоби	8	12
кістковий мозок	24	28
інше	15	22

блеоміцину (по 10 мг/м²) або етопозиду (по 100 мг/м²) 1 раз на 21-й день згідно із стандартами [5–7]. Ритуксимаб вводили після премедикації препаратами парацетамолу (1 г) орально, димедролу (1 % 5 мл) та дексаметазону (12 мг) внутрішньовенно. Необхідну дозу розчиняли у 500 мл ізотонічного розчину натрію хлориду в пластиковій тарі за схемою, збільшуючи швидкість кожні 30 хв. Введення виконували за системою Infusomat або Exadrop.

Результати та їх обговорення. У досліджуваній групі безпосередня позитивна відповідь на лікування досягнута у 81 (74 %) хворого. При цьому повна ремісія відмічена у 57 (52 %) хворих, часткова – у 24 (22 %). Прогресування або стабілізація процесу спостерігалась у 29 (24 %) хворих. Серед них у 61 % було вперше виявлене захворювання, у 39 % хворих – рецидив.

При цьому всі хворі з прогресуванням захворювання отримали не більше 4 курсів ПХТ з ритуксимабом (10 – один курс, 3 – два курси, 6 – три курси і 10 – чотири курси).

При вивченні віддалених результатів виявлено, що в досліджуваній групі загальна п'ятирічна виживаність становила (68,4 ± 6,2) %, медіана – 37 міс; безпідійна п'ятирічна виживаність – (62,4 ± 7,8) %, медіана – 33 міс. Ритуксимаб був ефективним як при лікуванні вперше виявленого захворювання, так і рецидиву НХЛ. Загальна п'ятирічна виживаність становила (73,6 ± 10,1) % при лікуванні вперше виявленої НХЛ та (47,0 ± 11,5) % – при лікуванні рецидиву (P > 0,05). Серед хворих, які отримали від 1 до 3 курсів ПХТ з ритуксимабом, загальна п'ятирічна виживаність становила (50,2 ± 10,8) %, медіана – 19 міс, в групі хворих, які отримали від 4 до 8 курсів ПХТ з ритуксимабом, – відповідно (75,6 ± 8,3) % і 29 міс (P < 0,05).

Висновки. Лікування хворих з НХЛ з використанням ритуксимабу дозволяє досягти високих безпосередніх та віддалених результатів лікування. Ритуксимаб ефективний як при лікуванні вперше виявленої НХЛ, так і рецидиву захворювання. Ефективність ритуксимабу залежить від кількості проведених курсів ПХТ з його використанням і підвищується із збільшенням кількості курсів ПХТ, проведених з включенням цього препарату.

Список літератури

1. Aviles A., Leon M. I., Diaz-Maqueo J. C. et al. Rituximab in the treatment of refractory follicular lymphoma – six doses are better than four // J. Hematother. Stem Cell Res. – 2001. – Vol. 10, N 2. – P. 313–316.
2. Bannerji R., Kitada S., Flinn I. W. Apoptotic-regulatory and complement-protecting protein expression in chronic lymphocytic leukemia: relationship to in vivo rituximab resistance // J. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 21. – P. 1466–1471.
3. Bellosillo B., Villamor N., Lopez-Guillermo A. et al. Complement-mediated cell death induced by rituximab in B-cell lymphoproliferative disorders is mediated in vitro by a caspase-independent mechanism involving the generation of reactive oxygen species // Blood. – 2001. – Vol. 98. – P. 2771–2777.
4. Chesson B., Horning S., Coiffier B. et al. Report of an International Workshop to standardize Response Criteria for Non-Hodgkin's lymphomas // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 14, N 4. – P. 1244–1253.
5. Coiffier B., Lepage E., Briere J. et al. CHOP chemotherapy plus rituximab compared with CHOP alone in elderly patients with diffuse Large-B-cell lymphoma // N. Engl. J. Med. – 2002. – Vol. 346. – P. 235–242.
6. Czuczman M. S., Grillo-Lopez A. J., White C. A. et al. Treatment of patients with low-grade B-cell lymphoma with the combination of chimeric anti-CD 20 monoclonal antibody and CHOP chemotherapy // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 17. – P. 268–276.
7. Fisher R. I., Gaynon E. R., Dahlborg S. Comparison of standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced Non-Hodgkin's lymphoma // N. Engl. J. Med. – 1993. – Vol. 328. – P. 1002–1006.
8. Grillo-Lopez A. J., White C. A., Varns C. et al. Overview of the clinical development of rituximab: first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma // Semin. Oncol. – 1999. – Vol. 26. – P. 66–73.
9. Hainsworth J., Litchy S., Burris H. et al. Rituximab as first line and maintenance therapy for patients with indolent non-Hodgkin's lymphoma // J. Clin. Oncol. – 2002. – Vol. 20. – P. 4261–4267.

10. Howard O., Gribben J., Neuberg D. et al. Rituxan/ CHOP induction therapy in newly diagnosed patients with mantlecell lymphoma // *Blood*. – 1999. – Vol. 94. – P. 631a.
11. Manches O., Lui G., Chaperot L. et al. In vitro mechanisms of action of rituximab on primary non-Hodgkin lymphomas // *Blood*. – 2003. – Vol. 101. – P. 949–954.
12. McLaughlin P., Grillo-Lopez A. J., Link B. K. et al. Rituximab chimeric anti-CD 20 monoclonal antibody therapy for relapsed indolent lymphoma: half of patients respond to a four-dose treatment program // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – 16. – P. 2825–2833.
13. NCCN Clinical practice guidelines in oncology // Non-Hodgkin's lymphoma. – 2008. – Vol. 3 [www.nccn].
14. Pedersen I. M., Buhl A. M., Klausen P. et al. The chimeric anti-CD 20 antibody rituximab induces apoptosis in B-cell chronic lymphocytic leukemia cells through a p38 mitogen activated protein-kinase-dependent mechanism // *Blood*. – 2002. – Vol. 99. – P. 1314–1319.
15. Reff M. E., Carner K., Chambers K. S. et al. Depletion of B cells in vivo by a chimeric mouse human monoclonal antibody to CD 20 // *Blood*. – 1994. – Vol. 83. – P. 435–445.
16. Selenko N., Maidic O., Draxier S. et al. CD 20 antibody (C2B8)-induced apoptosis of lymphoma cells promotes phagocytosis by dendritic cells and cross-priming of CD8+ cytotoxic T cells // *Leukemia (Baltimore)*. – 2001. – Vol. 15. – P. 1619–1626.
17. Shan D., Ledbetter J. A., Press O. W. Apoptosis of malignant human B cells by ligation of CD 20 with monoclonal antibodies // *Blood*. – 1998. – Vol. 91. – P. 1644–1652.
18. Zinzani P. L., Pulsoni A., Perrotti A. et al. Fludarabine plus mitoxantrone with and without rituximab versus CHOP with and without rituximab as front-line treatment for patients with follicular lymphoma // *J. Clin. Oncol.* – 2004. – 22, N 13. – P. 2654–2661.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ РИТУКСИМАБОМ БОЛЬНЫХ С НЕХОДЖКИНСКОЙ ЛИМФОМОЙ

И. А. Крячок, К. С. Филоненко, А. А. Губарева, И. Б. Титоренко, О. И. Новосад, Т. В. Кадникова, Е. М. Алексик, А. В. Мартыничик, Е. В. Кущевый, Я. В. Пастушенко, Л. Б. Куценко (Киев)

За последние 40 лет значительно изменилась тактика лечения неходжжинской лимфомы (НХЛ) – от проведения лучевой терапии до современных схем полихимиотерапии (ПХТ) с использованием моноклональных антител. В Национальном институте рака накоплен десятилетний опыт лечения больных с В-клеточной НХЛ с использованием ритуксимаба. Для определения эффективности терапии наблюдали группу больных с НХЛ, которые находились на лечении в отделении онкогематологии с 2001 по 2010 г. и получали лечение с применением ритуксимаба. Оценивали ближайшие и отдалённые результаты лечения. В результате исследования выявлено, что проведение курсов ПХТ с использованием ритуксимаба эффективно как при лечении больных с впервые выявленной НХЛ, так и рецидива заболевания. В исследуемой группе установлены высокие показатели непосредственного ответа на терапию и положительные отдалённые результаты лечения.

Ключевые слова: неходжжинская лимфома, лечение, моноклональные антитела, ритуксимаб, непосредственный ответ на лечение, отдалённые результаты лечения.

EFFICIENCY THERAPY WITH RITUXIMAB IN PATIENTS WITH NON-HODGKIN'S LYMPHOMAS

I. A. Krjachok, K. S. Filonenko, A. A. Gubareva, I. B. Titorenko, O. I. Novosad, T. V. Kadnikova, E. M. Aleksik, A. V. Martynchik, E. V. Kushchyovyy, I. V. Pastushenko, L. B. Kucenko (Kyiv)

Management of Non-hodgkin's lymphomas (NHL) has been significantly changed during last 40 years from radiotherapy to modern polychemotherapy with application of monoclonal antibodies. A ten year experience of the treatment of patients with B-cell NHL with rituximab application was accumulated in National Cancer Institute. The group of patients with NHL, who were treated in oncohematology department in the period from 2001 to 2010, was chosen for study of the efficacy of the treatment with rituximab. The immediate and distant results of the treatment were evaluated in this group of patients. The usage of the polychemotherapy with rituximab was highly efficient in the treatment of primary and relapsed patients with NHL. This group shows high rate of the immediate and distant results of treatment.

Key words: non-hodgkin's lymphomas, treatment, monoclonal antibodies, rituximab, direct answer to the treatment, remote results of the treatment.

Л. А. САФРОНОВА, Т. П. КРИШТАБ, Л. В. АВДЄЄВА, Н. А. СТОГНІЙ, Д. С. ЛЕБЕДЄВ

АНТИАЛКОГОЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ПРОБІОТИЧНОГО ПРЕПАРАТУ СУБАЛІН

Інститут мікробіології і вірусології ім. Д. К. Заболотного НАН України; Український НДІ соціальної і судової психіатрії та наркології МОЗ України <safronova_larisa@ukr.net>

Досліджено ефективність препарату субалін, створеного на основі живих мікробних культур, при гострій алкогольній інтоксикації в експериментальних тварин. Показано, що при одноразовому введенні тваринам препарату не виявлено значного впливу на активність основних ферментів метаболізму етанолу – алкоголь- та альдегіддегідрогенази як у інтактних, так і у тварин з алкогольною інтоксикацією. Проте під впливом субаліну спостерігалися значні зміни в кількісному вмісті ацетальдегіду в крові тварин з алкогольною інтоксикацією, концентрація якого зменшувалась майже у 20 разів.

Ключові слова: біопрепарат субалін, *Bacillus subtilis*, тварини з алкогольною інтоксикацією, ацетальдегід.

Нині проблема лікування алкогольної залежності, незважаючи на великий арсенал існуючих методів та препаратів (синтетичні, природні – в основному рослинного походження), є однією з основних в медичній практиці. При використанні більшості сучасних засобів остаточного позбавлення від алкозалежності досягнути не вдається. Тому питання патогенетичної терапії алкоголізму залишається актуальним і потребує подальших досліджень з розробки та впровадження в медичну практику нових ефективних та нешкідливих препаратів, в тому числі мікробного походження.

Відомо, що при зловживанні спиртними напоями в організмі відбувається порушення метаболізму етанолу, змінюється активність основних ферментів його метаболізму – алкоголь- та альдегіддегідрогенази, що призводить до нагромадження в органах і тканинах отруйної речовини – ацетальдегіду [3–5]. Збільшення вмісту ацетальдегіду (внаслідок надходження екзогенного етанолу) викликає гостру токсичну дію. Відомо, що ацетальдегід як клітинна отрута уражує печінку, нирки, мозок та інші органи і системи організму. Ацетальдегід може блокувати білки, деякі кофактори, змінювати властивості ліпідних мембран тощо [1].

В основу створення мікробних препаратів для лікування алкогольної залежності покладено здатність мікроорганізмів трансформувати вуглеводні субстрати через спирти й альдегіди до CO_2 . Одним з можливих механізмів дії мікробних препаратів є їх здатність впливати на вміст ацетальдегіду (знижувати його концентрацію) в алкоголізованому організмі шляхом відновлення активності альдегіддегідрогенази (АлДГ). Саме ця властивість мікроорганізмів була використана у створенні антиалкогольних засобів на основі біомаси метанокислювальних бактерій *Methylococcus thermophilus* В-312 та метилотрофних бактерій *Methylobacterium extorquens* УКМ В-3362 (ІМВ В-7153) [4, 5]. Однак у зв'язку з тим, що налагодження виробництва мікробних біопрепаратів на основі метану і метанолу є високозатратним, більш перспективним в цьому напрямі є використання інших біопрепаратів, зокрема створених на основі мікроорганізмів з пробіотичними властивостями.

Відомо, що пробіотики – препарати на основі живих культур мікроорганізмів. Вони коригують порушення складу мікрофлори травного каналу, посилюють імунітет, покращують травлення, виділяють антибіотичні речовини, ферменти, амінокислоти, вітаміни, сприяють детоксикації організму – виводять токсини, канцерогени, алергени, солі важких металів [2, 9, 12]. Деякі дослідники вважають, що пробіотики – це «друга печінка». Один з таких препаратів субалін, розроблений на основі генноінженерного інтерферонпродукуючого штаму *Bacillus subtilis*,

характеризується антибактеріальною та антивірусною активністю, імуномодулюючими та детоксикаційними властивостями [6]. Широке застосування препарату в клінічній практиці показало його нешкідливість для організму людини та високу ефективність при лікуванні ряду бактеріальних і вірусних інфекцій [7, 8]. Особливо слід відмітити позитивний ефект субаліну при лікуванні хворих на гепатит як вірусної, так й іншої етіології.

Мета роботи – дослідити ефективність застосування препарату субалін при гострій алкогольній інтоксикації в експериментальних тварин.

Матеріали і методи. Дослідження проведено на безпородних білих статевозрілих щурах-самцях масою тіла 250–280 г. Тварин поділено на чотири групи по п'ять у кожній: I – норма (інтактна); II – норма + субалін; III – норма + етанол або ацетальдегід; IV – норма + субалін + етанол або ацетальдегід. Тваринам II групи одноразово вводили субалін в дозі $1 \cdot 10^9$ живих мікробних клітин на 100 г маси тіла. Гостру алкогольну інтоксикацію тваринам III групи викликали введенням субнаркотичної дози етанолу з розрахунку 1 мл 25 % розчину етанолу на 100 г маси тіла тварини або 10 мг ацетальдегіду. Тварини IV групи одноразово за 30 хв до введення субнаркотичної дози етанолу або ацетальдегіду отримували субалін в дозі $1 \cdot 10^9$ живих мікробних клітин на 100 г маси тіла. Досліджувані речовини вводили внутрішньоочеревинно. Декапітацію тварин проводили через 60 хв.

Активність алкогольдегідрогенази (АДГ) у крові визначали за методикою [13], в основу якої покладена здатність АДГ каталізувати дві послідовні реакції: 1) окислювання бутанолу за участю НАД; 2) відновлення *n*-нітрозодиметиланіліну (НДМА), опосередковане НАДН, що утворився під час першої реакції. Про активність АДГ судили за швидкістю знебарвлення НДМА, яке вимірювали за допомогою спектрофотометра СФ-46 при довжині хвилі 440 нм.

Активність АлДГ у крові визначали за методикою [10], принцип якої ґрунтується на здатності АлДГ окислювати ацетальдегід, використовуючи як кофактор НАД.

Вміст етанолу і ацетальдегіду в крові визначали за допомогою газового хроматографа «Хром-5».

Результати та їх обговорення. Показано, що в інтактних тварин під впливом субаліну активність АДГ знижувалась в 1,2 раза, АлДГ – в 1,5 раза. При введенні етанолу активність АДГ у піддослідних тварин підвищувалась в 1,7 раза порівняно з контролем при незмінній активності АлДГ. Введення субаліну тваринам з гострою алкогольною інтоксикацією знижувало активність АДГ та практично не впливало на активність АлДГ (табл. 1).

Таблиця 1. Вплив субаліну на активність алкоголь- та альдегіддегідрогенази у крові тварин при інтоксикації етанолом ($M \pm m$)

Група	АДГ, нмоль НАД/мг за 1 хв	АлДГ, нмольНАДН/мг за 1 хв
I (контроль)	0,058 ± 0,033	3,20 ± 0,02
II	0,048 ± 0,01	2,10 ± 0,01*
III	0,10 ± 0,06*	3,20 ± 0,02
IV	0,057 ± 0,02	3,10 ± 0,02

* Достовірність відносно контролю ($P \leq 0,05$).

У тварин з алкогольною інтоксикацією вміст етанолу в крові підвищувався в 1,7 раза, ацетальдегіду – в 4,4 раза порівняно за показником в контрольній групі (табл. 2). Введення тваринам етанолу та субаліну приводило до зниження вмісту етанолу в 1,3 раза і ацетальдегіду в **18,3 раза** порівняно з показником у тварин, яким вводили тільки етанол (див. табл. 2).

Введення ацетальдегіду тваринам приводило до зниження активності АДГ і АлДГ, введення ацетальдегіду і субаліну – до ще більшого зниження активності

Таблиця 2. Вплив субаліну на вміст етанолу і ацетальдегіду у крові тварин при інтоксикації етанолом ($M \pm m$)

Група	Етанол, мг%	Ацетальдегід, мг%
I (контроль)	0,80 ± 0,06	0,50 ± 0,05
II	1,02 ± 0,06	0,50 ± 0,06
III	1,38 ± 0,07**	2,20 ± 0,08*
IV	1,04 ± 0,08**	0,12 ± 0,01* **

* Достовірність відносно контролю ($P \leq 0,05$). ** Достовірність відносно тварин III групи ($P \leq 0,05$).

Таблиця 3. Вплив субаліну на активність алкоголь- і альдегіддегідрогенази в крові тварин при інтоксикації ацетальдегідом ($M \pm m$)

Група	АДГ, нмоль НАД/(мг·хв)	
	АДГ	АлДГ
I (контроль)	0,056 ± 0,03	3,1 ± 0,02
II	0,011 ± 0,01	2,0 ± 0,01
III	0,040 ± 0,06*	2,3 ± 0,01*
IV	0,029 ± 0,02**	1,6 ± 0,01**

* Достовірність відносно контролю ($P \leq 0,05$). ** Достовірність відносно тварин III групи ($P \leq 0,05$).

Таблиця 4. Вплив субаліну на вміст ацетальдегіду в крові тварин при інтоксикації ацетальдегідом ($M \pm m$)

Група	Ацетальдегід, мг%
I (контроль)	0,50 ± 0,05
II	0,50 ± 0,06
III	2,20 ± 0,08*
IV	1,50 ± 0,08**

* Достовірність відносно контролю ($P \leq 0,05$). ** Достовірність відносно тварин III групи ($P \leq 0,05$).

субалін на організм тварин з алкогольною інтоксикацією пов'язана не з дією ферментів АДГ і АлДГ, а із здатністю штаму *B. subtilis* утилізувати вуглеводні субстрати з утворенням проміжних продуктів метаболізму [11]. Визначення інших механізмів дії субаліну знаходиться на стадії досліджень.

Висновок. Таким чином, здатність біопрепарату субалін зменшувати алкогольну інтоксикацію в організмі є підставою для проведення подальших досліджень з метою можливого впровадження пробіотику в медичну практику для лікування хворих на алкоголізм.

Список літератури

1. Божко Г. Х. Роль ацетальдегіда в механізмах действия етанолу // Успехи физиол. наук. – 1990. – Т. 21, № 3. – С. 98–116.
2. Бондаренко В. М., Чупринина Р. П., Воробьёва М. А. Механизм действия пробиотических препаратов // БиоПрепараты. – 2003. – № 3. – С. 2–5.
3. Карпенко В. І., Криштаб Т. П., Стогній Н. Л., Малащенко Ю. Р. Проблема алкогольної залежності й оцінка перспективи використання антиалкогольного мікробного препарату «Алкопон» в Україні // Наукові записки. – 2004. – Т. 29. – С. 36–50.

цих ферментів (табл. 3). Введення субаліну тваринам контрольної групи також знижувало активність АДГ та АлДГ.

При введенні тваринам ацетальдегіду його вміст в крові значно підвищувався (в 4 рази) порівняно з показником у контрольних тварин, введення субаліну знижувало вміст ацетальдегіду в 1,4 раза відносно величин III групи (табл. 4). Субалін не впливав на вміст ацетальдегіду в інтактних тварин.

Отримані дані свідчать про те, що субалін незначно впливав на активність АДГ і АлДГ як у інтактних, так і у тварин з алкогольною інтоксикацією. Проте субалін був значно ефективнішим щодо зміни вмісту ацетальдегіду в крові тварин з алкогольною інтоксикацією, концентрація якого зменшувалась майже у 20 разів.

Для визначення механізму дії субаліну на алкоголізований організм, зокрема на зменшення кількості ацетальдегіду в крові, нами була припущена можливість існування хімічного зв'язування ацетальдегіду з білковими компонентами бактеріальних клітин штаму *B. subtilis*, який є основою субаліну. В результаті експериментальних досліджень *in vitro* було показано, що такої реакції не відбувалось. Імовірно, що дія пробіотичного препарату

4. Криштаб Т. П., Романовська В. О., Стогній Н. А. та ін. Антиалкогольна і антинаркотична дія *Methylobacterium extorquens* УКМ В-3368 // Мікробіол. журн. – 2009. – Т. 71, № 4. – С. 34–41.
5. Патент А61К35/74, №32473 Україна. Засіб від алкогольної та наркотичної залежності / Ю. Р. Малашенко, В. М. Синицький, І. Г. Соколов, Т. П. Криштаб. – Опубл. 15.12.2000; Бюл. № 7.
6. Патент А61К35/74, С12N1/21 №26068 Україна. Профілактичний біопрепарат субалін / В. В. Смирнов, С. Р. Резник, І. Б. Сорокулова та ін. – Опубл. 30.04.1999; Бюл. № 2.
7. П'янкова О. В., Зайцева Н. Є., Сафронова Л. А. та ін. Застосування пробіотика субаліну для корекції синдрому ендогенної інтоксикації у дітей з хронічним гепатитом // Лік. справа. Врачеб. дело. – 2007. – № 3, Вип. 1092. – С. 84–91.
8. Сакович В. Н., Шерстюк А. И. Новое в лечении аденовирусных конъюнктивитов // Офтальмол. журн. – 2008. – № 6. – С. 32–34.
9. Смирнов В. В., Коваленко Н. К., Подгорский В. С и др. Пробиотики на основе живых культур микроорганизмов // Мікробіол. журн. – 2002. – Т. 64, № 64. – С. 62–80.
10. Харченко Н. К., Синицкий В. Н. Характеристика ацетальдегиддегидрогеназной активности сывороток крови при разных концентрациях ацетальдегида // Укр. біохім. журн. – 1993. – № 65. – С. 53–58.
11. Янковский Д. С., Дымент Г. С. Микрофлора и здоровье человека. – К.: ТОВ «Червона Рута – Туре», 2008. – 352 с.
12. Duc Le H., Hong H. A., Barbosa T. M. et al. Characterization of *Bacillus* probiotics available for human use // Appl. and Environ. Microbiol. – 2004. – Vol. 70, N 4. – P. 2161–2171.
13. Skursky L., Kowaz I., Stachova M. A sensitive photometric assay for alcohol dehydrogenase activity in blood // Serum. Analyt. Biochem. – 1979. – Vol. 99. – P. 69–71.

АНТИАЛКОГОЛЬНЫЕ СВОЙСТВА ПРОБИОТИЧЕСКОГО ПРЕПАРАТА СУБАЛИН

Л. А. Сафронова, Т. П. Криштаб, Л. В. Авдеева,
Н. А. Стогній, Д. С. Лебедев (Киев)

Исследована эффективность препарата субалин, созданного на основе живых микробных культур, при острой алкогольной интоксикации у экспериментальных животных. Показано, что при однократном введении животным препарата не выявлено значительного влияния на активность основных ферментов метаболизма этанола – алкоголь- и альдегиддегидрогеназы как у интактных, так и у животных с алкогольной интоксикацией. Однако под влиянием субалина наблюдались значительные изменения в количественном содержании ацетальдегида в крови животных с алкогольной интоксикацией, концентрация которого уменьшалась почти в 20 раз.

Ключевые слова: биопрепарат субалин, *Bacillus subtilis*, животные с алкогольной интоксикацией, ацетальдегид.

ANTIALCOHOLIC PROPERTIES OF A SUBALIN PROBIOTIC DRUG

L. A. Safronova, T. P. Krishtab, L. V. Avdeeva,
N. A. Stogny, D. S. Lebedev (Kyiv)

Efficiency of a subalin probiotic drug created on the basis of live microbic cultures was investigated, at acute alcoholic intoxication developed in experimental animals. It was shown that after one time administration of this drug to animals there was no considerable influence on activity of the main enzymes of ethanol metabolism – alcohol- and aldehyde dehydrogenase both in animals with an alcoholic intoxication and without. However subalin induced considerable changes in the quantitative maintenance of acetaldehyde in blood of animals with alcoholic intoxication, which concentration decreased almost in 20 times.

Key words: subalin probiotic drug, *Bacillus subtilis*, animals with an alcoholic intoxication, acetaldehyde.

Р. В. БУБНОВ, А. М. СТРОКАНЬ, Р. Я. АБДУЛЛАЄВ (Київ)

ПРОВЕДЕННЯ РЕГІОНАРНОЇ АНЕСТЕЗІЇ НИЖНІХ КІНЦІВОК ПІД КОНТРОЛЕМ УЛЬТРАСОНОГРАФІЇ ТА НЕЙРОСТИМУЛЯТОРА: ПОРІВНЯЛЬНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, Центр ультразвукової діагностики та інтервенційної сонографії, відділення анестезіології та інтенсивної терапії, Харківська медична академія післядипломної освіти <rostbubnov@gmail.com>

Мета дослідження – провести порівняльний аналіз виконання регіонарної анестезії (РА) під ультразвуковим (УЗ) контролем, контролем нейростимулятора (НС) та поєднання НС і ультразвукового дослідження (УЗД) для безпечного, ефективного і дієвого контролю за виконанням РА з мінімальним дискомфортом для хворого. УЗ-контроль дозволяє забезпечити достовірно вищі показники якості РА порівняно з НС – достовірно знизити кількість додаткових пункцій, випадків транспозиції голки, включення загального знеболення, кількість невдалих блокад, скоротити тривалість маніпуляції, достовірно підвищити випадки настання повної блокади (чутливої та рухової) на 30 хв, знизити дискомфорт у хворого. Використання ультразвуку не виключає призначення НС як додаткового засобу підтвердження правильного розташування голки, особливо на ранніх етапах опанування методом. За даними дослідження, при поєднаному використанні УЗД та НС було достовірно менше невдалих блокад та необхідності проводити транспозицію голки під час маніпуляції. Проте різниця між деякими показниками якості регіонарної анестезії є статистично недостовірною, тому тема вимагає подальших рандомізованих та подвійно сліпих досліджень на великих групах хворих для різних блокад.

Ключові слова: сонографія периферичних нервів, блокада периферичних нервів, регіонарна анестезія під ультразвуковим контролем, нейростимулятор.

Вступ. В Україні тема ультразвукової (УЗ) візуалізації нервів для виконання регіонарної анестезії (РА) нова, практично не вивчена, а методика ще не набула значного поширення. В клінічній лікарні «Феофанія» виконують увесь спектр сучасних блокад різних локалізацій під контролем ультразвукового дослідження (УЗД) та нейростимулятора (НС). Розроблено критерії сонографічної візуалізації нервів та деякі суперселективні методики РА й принципи оптимізації виконання блокади, а також з поєднаним використанням УЗ-контролю та НС.

Хоча переваги використання УЗ-контролю РА нині очевидні, у світовій літературі є лише кілька якісно проведених порівняльних досліджень [7, 8, 12, 14, 17]. Проведено кілька мета-аналізів [3, 6], проте до цього часу є незначна кількість опублікованих порівняльних досліджень, присвячених блокаді нервів нижніх кінцівок, що відповідають таким прийнятим [6] критеріям якості дослідження, як метод рандомізації; адекватність заходів для приховання включення хворих до вибірки; сліпе дослідження у групі лікування; критерії включення і виключення для хворих, які брали участь у дослідженні; адекватний опис лікування та контрольної групи на етапі включення до дослідження; еквівалентність методик блокади, що порівнюються між групами; чіткість визначення отриманих результатів; статистичний аналіз.

Мета дослідження – порівняльний аналіз виконання РА під УЗ-контролем, контролем НС та поєднаним НС і УЗД для виконання безпечного, ефективного і дієвого контролю за проведенням РА з мінімальним дискомфортом для хворого.

Матеріал і методи. Згідно з поставленою метою в дослідження включили три групи хворих, яким виконано РА нижніх кінцівок (блокада стегнового та сідничного нервів) для проведення планових й ургентних оперативних втручань на нижніх кінцівках. І групу становив 31 хворий, якому виконано РА під УЗ-контролем; II групу – 24 хворих, яким виконано РА під контролем НС; III групу

пу – 32 хворих, яким проведено РА під поєднаним контролем УЗД і НС. Обстеження проводили за допомогою портативного ультразвукового апарату Sonosite M-Turbo з використанням мультичастотного лінійного датчика. При проведенні РА використовували спеціальні одноразові набори для РА з голками типу Contiplex A, D set довжиною 50 мм. Як місцево анестезуючий засіб вводили 0,5 % розчин маркаїну. У хворих II та III груп застосовували НС як допоміжний засіб ідентифікації нерва, частотою 2 Гц, довжиною імпульса 100 мс, силою струму до 1 мА (достатньою вважали отримання моторної відповіді при силі струму 0,4 мА). Не виявлено суттєвих відмінностей в антропометричних характеристиках і типах оперативних втручань між хворими I і II та I і III груп. В дослідження включили хворих, яким виконано маніпуляції на різних етапах використання методики як на початку застосування, так і з досвідом понад 1 рік.

Додатково включили в порівняльне дослідження групу 106 хворих, яким виконано РА під УЗ-контролем для проведення планових та ургентних оперативних втручань на нижніх кінцівках; серед них у 39 хворих було виконано блокаду сідничного нерва, у 37 – стегнового нерва, у 30 хворих – блокаду підшкірного нерва.

Оцінювали кількість додаткових пункцій, випадків транспозиції голки, включення загального знеболення, кількість випадків настання повної блокади (чутливої та рухової) на 30 хв, тривалість маніпуляції, кількість невдалих блокад, переносимість хворим маніпуляції. Використовували критерій Стьюдента для статистичного аналізу.

Результати та їх обговорення. У всіх обстежених хворих спостерігалось повне відновлення сенсорної і моторної функцій. Безпосередніх ускладнень маніпуляції (пункції судин, інтраневрального введення), а також неврологічних порушень через 24 год після блокади та на момент виписки не зареєстровано. Результати порівняльних досліджень проведення анестезії під контролем УЗД та НС наведено в табл. 1, 2, для окремих блокад – у табл. 3.

Таблиця 1. Порівняльне дослідження ефективності блокади нижніх кінцівок між хворими I і II груп ($M \pm m$)

Критерій	Група		P
	I (n=31)	II (n=24)	
Кількість додаткових пункцій, %	10 ± 5	67 ± 9	< 0,01
Транспозиція голки, %	25 ± 8	92,0 ± 5,8	< 0,01
Включення загального знеболення, %	10 ± 5	25 ± 9	< 0,01
Повна блокада на 30 хв (сенсорна і моторна), готовність до операції, %	90 ± 5	92,0 ± 5,8	> 0,1
Тривалість маніпуляції, хв	6,0 ± 2,2	8,0 ± 2,3	> 0,1
Невдала блокада, %	10 ± 5	25 ± 9	< 0,01
Переносимість хворим маніпуляції, %	90 ± 5	56 ± 9	< 0,01

Таблиця 2. Порівняльне дослідження ефективності блокад нижніх кінцівок між хворими I і III груп

Критерій	Група		P
	I (n = 31)	III (n = 32)	
Кількість додаткових пункцій, %	10 ± 5	9 ± 5	–
Транспозиція голки, %	25 ± 8	15 ± 6	< 0,01
Включення загального знеболення, %	10 ± 5	94 ± 9	< 0,01
Повна блокада на 30 хв (сенсорна і моторна), готовність до операції, %	90 ± 5	94 ± 4	< 0,1
Тривалість маніпуляції, хв	6,0 ± 2,2	6,5 ± 2,3	< 0,1
Невдала блокада, %	10 ± 5	3,0 ± 0,3	< 0,01
Переносимість хворим маніпуляції, %	90 ± 5	82,0 ± 6,7	< 0,1

Таблиця 3. Порівняльне дослідження ефективності окремих блокад нижніх кінцівок між хворими I і II груп

Нерв, блокада	I група		II група		p
	n	ефективність	n	ефективність	
Стегновий	37	35	6	5	> 0,05
Сідничний, сегмент доступу (n = 39)					
проксимальний боковий	7	6	6	3	< 0,01
проксимальний задній	7	6	6	5	> 0,05
дистальний боковий	10	10	6	3	< 0,01
дистальний задній	12	12	6	4	< 0,01
Підшкірний *	30	27	1	+/- (0,5)	< 0,001
Всього		99 ± 1		97,0 ± 1,6	< 0,01

* Стосовно блокади підшкірного нерва та його гілок НС доцільно використовувати як допоміжний метод верифікації при диференціації в дистальному відділі стегна підколінного та підшкірного нерва (сенсорної стимуляції) і рухах гілок нерва (моторної стимуляції) до медіальної групи м'язів [1].

Як видно з табл. 3, перевага УЗ-контролю статистично значуща для дистальних доступів блокади сідничного нерва, бокового доступу проксимальної блокади, не виявлено статистично значущої переваги УЗ-контролю при блокаді сідничного нерва у проксимальному сегменті заднім доступом та блокаді стегового нерва.

Нині сонографічний контроль вважають «золотим стандартом» сучасної провідникової анестезії. Здатність правильно ідентифікувати нерв і ввести навколо нього адекватну дозу місцевого анестезуючого засобу є найважливішим фактором, що визначає успішність блокади периферичних нервів. Поряд з цим використання традиційних методів (виявлення парестезії чи отримання моторної відповіді від НС), за даними більшості дослідників, має нижчу чутливість виявлення голки до контакту з нервом, а частота невдалих блокад досягає навіть 20 % [15]. При виконанні РА за попередніми «сліпими» методиками ці принципи не враховуються, зіставляючи положення голки винятково з типовими анатомічними орієнтирами або відчуттям проходження голки через фасції. Тому ускладнення при таких методиках досить суттєві, що знижує популярність РА. Так, W. G. Harry та співавт. [11] показали, що плечове сплетення розташоване типово між переднім та середнім драбинчастими м'язами лише у 60 % трупів. У 34 % трупів спинномозкові корінці C_v і/або C_{v1} проникають в передній драбинчастий м'яз. J. Kessler та співавт. [13] підтвердили цю варіабельність при УЗД. Крім випадків нетипових анатомічних варіантів, використання УЗД доцільне в осіб з ускладненим доступом, наприклад при ожирінні і наявності рубців після попередніх операцій. Метод був також ефективним у визначенні орієнтирів для епідуральної анестезії, особливо у хворих з надлишковою масою тіла та вагітних [4].

Прихильники РА під УЗ-контролем (РАУЗК) [5, 10] стверджують, що використання УЗ-контролю має такі переваги: 1) можливість легко ідентифікувати такі анатомічні структури, як нерви, кровеносні судини, плевра, особливо у випадках нетипової анатомії; 2) введення і просування голки можуть бути візуалізовані в реальному часі, в результаті чого можна уникнути і/або ненавмисного пошкодження таких структур, як кровеносні судини і плевра; 3) позиціонування та у разі необхідності зміна положення голки здійснюються під безпосереднім візуальним контролем і в режимі реального часу, на відміну від сліпого перенаправлення і переміщення голки з використанням НС. Це повинно скоротити тривалість маніпуляції та зменшити дискомфорт у хворого; 4) проникнення анестетичного засобу під власний фасціальний футляр нерва [2] у більшості випадків

легко візуалізувати; 5) поширення розчину місцевого анестезуючого засобу навколо нервів можна візуалізувати в реальному часі, тому його дозу можна суттєво знизити у разі збереження ефекту блокади.

У деяких випадках, коли обмежене використання НС (перелом, виражений больовий синдром), УЗ-контроль може бути єдиним способом верифікації нерва та виконання РА. Було припущено [5], що блокада периферичних нервів під УЗ-контролем може бути безпечно виконана і у хворих під загальним наркозом, проте це питання залишається дискусійним.

Можливі псевдопозитивні показники контролю НС за наявності фасціальних перегородок біля нервів, непроникних для місцевого анестезуючого засобу, в результаті чого не виникає ефекту анестезії через відсутність контакту анестезуючого засобу з нервом. Цей феномен може бути ідентифікований під контролем УЗД вже під час першої ін'єкції з проведенням негайної репозиції голки і додаткового введення препарату.

Периферичні нерви незалежно від індивідуальної анатомії можуть бути виявлені під контролем УЗД, в результаті чого можливе проведення їх блокади в будь-якому місці їхнього шляху від спинномозкових корінців до периферії.

У результаті описані вище переваги скорочують тривалість виконання блокади, підвищується її успішність, зменшується кількість ускладнень і як результат покращується загальний рівень задоволеності хворого [6].

Проте успішність виконання РА навіть досвідченими спеціалістами дуже рідко досягає 100 %. Одна з причин полягає в тому, що анатомія людського тіла змінюється і ці зміни не піддаються визначенню під час виконання РА з використанням техніки парестезії або НС, обидва методи передбачають сліпе введення голки і користування стандартними анатомічними орієнтирами на поверхні шкіри. Критики УЗ-контролю РА вказують на високу вартість ультразвукового обладнання. Проте цей недолік умовний і нівелюється у разі великої кількості проведених блокад або мультидисциплінарного використання ультразвукового обладнання в умовах центру інтервенційної сонографії. Також ці додаткові витрати можуть бути частково компенсовані при збільшенні кількості виконаних блокад зменшенням часу для їх проведення [16], кількості переходів на загальну анестезію, збільшенням кількості успішних анестезій та зниженням рівня ускладнень.

Підвищення успішності блокади може призвести до подальшого скорочення витрат у післяопераційному періоді, кращого післяопераційного контролю за болем і більш швидкої реабілітації хворого.

При використанні РАУЗК існують численні артефакти, що можуть призвести до збільшення тривалості маніпуляції та зниження якості анестезії. Так, В. D. Sites та співавт. [18–20] визначили дві основні категорії артефактів зображення: 1) **акустичні**, тобто помилки УЗ відображення через неправильне використання таких можливостей апарату, як посилення, глибина, частота, фокусна відстань тощо; 2) **анатомічні**, тобто помилки в інтерпретації, пов'язані з неправильним тлумаченням фактичної фізичної структури обстежуваної ділянки.

Крім того, виконання РАУЗК вимагає участі двох осіб: оператор проводить катетер однією рукою, тримаючи голку в іншій, тому асистент повинен вводити розчин місцевого анестезуючого засобу (хоча М. J. Fredrickson та співавт. [9] повідомили про успішне виконання тривалої блокади міждрабинчастого нерва в амбулаторних умовах у 300 хворих, під час якої один оператор вводив катетер, використовуючи комбінацію УЗ-контролю і НС).

В. D. Sites та співавт. [21] визначили п'ять «моделей поведінки, що знижують якість блокади» (*quality compromising patterns of behavior*): 1) нерівномірний розподіл місцевого анестезуючого засобу; 2) внутрішньом'язове розташування голки; 3) втома оператора; 4) нездатність зіставити бік дослідження та зображення на екрані; 5) невдалий вибір місця введення голки.

Усі помилки УЗ-контролю, пов'язані з втратою візуалізації голки, виникають при невеликому досвіді використання УЗ-контролю.

Висновки. УЗ-контроль дозволяє підвищити показники якості РА порівняно з НС – достовірно знизити кількість додаткових пункцій, випадків транспозиції голки, введення загального знеболення, кількість невдалих блокад, скоротити тривалість маніпуляції, достовірно підвищити випадки настання повної блокади (чутливої та рухової) на 30 хв, викликати менший дискомфорт у хворого. Перевага УЗ-контролю статистично значуща для дистальних доступів блокади сідничного нерва, бокового доступу блокади проксимального сегмента. Слід зазначити, що використання ультразвуку не виключає призначення НС як додаткового засобу підтвердження правильного розташування голки, особливо на ранніх етапах опанування методом. За даними дослідження, при поєднаному використанні УЗД та НС відмічено достовірно менше невдалих блокад та необхідності проводити транспозицію голки під час маніпуляції. Проте різниця між деякими показниками якості РА статистично недостовірна, тому необхідне проведення подальших рандомізованих та подвійно сліпих досліджень на великих групах хворих.

Список літератури

1. Бубнов Р. В., Абдуллаєв Р. Я., Строкань А. М. Блокада підколінної гілки підшкірного нерва (nervus infrapatellaris) під контролем сонографії // Тези і матеріали конф. та школи-семінару «Актуальні проблеми ультразвукової діагностики», 10-те ювілейне засідання. – Судак–Київ: ВБО «Український доплерівський клуб», 2010. – С. 25–28.
2. Патент № 53236 U, Україна, МПК А61В 17/00 А61В 8/06 А61М 19/00. Спосіб візуалізації проведення регіонарної анестезії та поширення анестетика / А. М. Строкань, Р. В. Бубнов. – Опубл. 27.09.2010; Бюл. № 18.
3. Abrahams M. S., Aziz M. F., Fu R. F., Horn J.-L. Ultrasound guidance compared with electrical neurostimulation for peripheral nerve block: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // British J. of Anaesthesia. – 2009. – Vol. 102, N 3. – P. 408–417.
4. Arzola C., Davies S., Rofael A., Carvalho J. C. Ultrasound using the transverse approach to the lumbar spine provides reliable landmarks for labor epidurals // Anesth., Analg. – 2007. – Vol. 104. – P. 1188–1192.
5. Brown Anthony R. Ultrasound versus peripheral nerve stimulator for peripheral nerve blockade: Pros and cons // Conferencias Magistrales. – 2008. – Vol. 31 (Suppl. 1). – P. S79–S84.
6. Brown A. R., Abrahams M. S., Atchabahian A. Pro/Con: Teaching residents with ultrasound hinders postgraduate practice of regional anesthesia – response (Letter). – ASRA News, 2007. – P. 7.
7. Casati A., Danelli G., Baciarello M. et al. A prospective, randomized comparison between ultrasound and nerve stimulation guidance for multiple injection axillary brachial plexus block // Anesthesiology. – 2007. – Vol. 106. – P. 992–996.
8. Chan V. W., Perlas A., McCartney C. J. et al. Ultrasound guidance improves success rate of axillary brachial plexus block // Can. J. Anaesth. – 2007. – Vol. 54. – P. 176–182.
9. Fredrickson M. J., Ball C. M., Dalglish A. J. Successful continuous interscalene analgesia for ambulatory shoulder surgery in a private practice setting // Reg. Anesth. Pain Med. – 2008. – Vol. 33. – P. 122–128.
10. Hadzic A., Sala-Blanch X., Xu D. Ultrasound guidance may reduce but not eliminate complications of peripheral nerve blocks // Anesthesiology. – 2008. – Vol. 108. – P. 557–558.
11. Harry W. G., Bennett J. D., Guha S. C. Scalene muscles and the brachial plexus: anatomical variations and their clinical significance // Clin. Anat. – 1997. – Vol. 10. – P. 250–252.
12. Kapral S., Greher M., Huber G. et al. Ultrasonographic guidance improves the success rate of interscalene brachial plexus blockade // Reg. Anesth. Pain Med. – 2008. – Vol. 33. – P. 253–258.
13. Kessler J., Gray A. T. Sonography of scalene muscle anomalies for brachial plexus block // Reg. Anesth. Pain Med. – 2007. – Vol. 32. – P. 172–173.
14. Oberndorfer U., Marhofer P., Bsenberg A. et al. Ultrasonographic guidance for sciatic and femoral nerve blocks in children // Br. J. Anaesth. – 2007. – Vol. 98. – P. 797–801.
15. Perlas A., Brull R., Chan V. W. et al. Ultrasound guidance improves the success of sciatic nerve block at the popliteal fossa // Reg. Anesth. Pain Med. – 2008. – Vol. 33. – P. 259–265.
16. Sandhu N. S., Sidhu D. S., Capan L. M. The cost comparison of infraclavicular brachial plexus block by nerve stimulator and ultrasound guidance // Anesth. Analg. – 2004. – Vol. 98. – P. 267–268.

17. Sauter A. R., Dodgson M. S., Stubhaug A. et al. Electrical nerve stimulation or ultrasound guidance for lateral sagittal infraclavicular blocks: a randomized, controlled, observer-blinded, comparative study // *Anesth. Analg.* – 2008. – Vol. 106. – P. 1910–1915.
18. Sites B. D., Brull R., Chan V. W. et al. Artifacts and pitfall errors associated with ultrasound-guided regional anesthesia. Part I: understanding the basic principles of ultrasound physics and machine operations // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2007. – Vol. 32. – P. 412–418.
19. Sites B. D., Brull R., Chan V. W. et al. Artifacts and pitfall errors associated with ultrasound-guided regional anesthesia. Part II: a pictorial approach to understanding and avoidance // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2007. – Vol. 32. – P. 419–433.
20. Sites B. D., Spence B. C., Gallagher J. et al. Regional anesthesia meets ultrasound: a specialty in transition // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2008. – Vol. 52. – P. 456–466.
21. Sites B. D., Spence B. C., Gallagher J. D. et al. Characterizing novice behavior associated with learning ultrasound-guided peripheral regional anesthesia // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2007. – Vol. 32. – P. 107–115.

ПРОВЕДЕНИЕ РЕГИОНАРНОЙ АНЕСТЕЗИИ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ ПОД КОНТРОЛЕМ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ И НЕЙРОСТИМУЛЯТОРА: СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Р. В. Бубнов, А. М. Строкань, Р. Я. Абдуллаев (Киев)

Цель исследования – провести сравнительный анализ выполнения регионарной анестезии (РА) под ультразвуковым (УЗ) контролем, контролем нейростимулятора (НС) и совместным контролем НС и УЗИ для обеспечения безопасного, эффективного и действенного контроля за выполнением РА с минимальным дискомфортом для больного. УЗ-контроль позволяет обеспечить достоверно высшие показатели качества РА, чем контроль НС, – достоверно снизить количество дополнительных пункций, случаев транспозиции иглы, включение общего обезболивания, количество неудачных блокад, сократить продолжительность манипуляции, достоверно повысить случаи наступления полной блокады (чувствительной и двигательной) на 30 мин, снизить дискомфорт у больного. Использование ультразвука не исключает назначения НС как дополнительного средства подтверждения правильного расположения иглы, особенно на ранних этапах овладения методом. По данным исследования, при совместном использовании УЗИ и НС достоверно уменьшается количество неудачных блокад и необходимость проводить транспозицию иглы во время манипуляции. Однако разница между некоторыми показателями качества РА статистически недостоверна, поэтому необходимы дальнейшие рандомизированные и двойные слепые исследования на больших группах больных.

Ключевые слова: сонография периферических нервов, блокада периферических нервов, регионарная анестезия под ультразвуковым контролем, нейростимуляторы.

COMPARATIVE STUDY OF PERFORMANCE OF LOWER EXTREMITIES BLOCKS UNDER ULTRASONOGRAPHY AND NERVE STIMULATOR GUIDANCE

R. V. Bubnov, A. M. Strokan, R. Ya. Abdullaev (Kyiv)

The aim of the study was to conduct a comparative analysis of regional anesthesia under neurostimulator, ultrasound guidance, and under combined guidance of the neurostimulator and ultrasound to ensure the safe and effective control of regional anesthesia with minimal discomfort for the patient. Ultrasound allows to gain significantly higher quality scores of local anesthesia than nerve stimulator control, to significantly reduce the number of needle extra insertions, needling cases, transposition, addition of general anesthesia, the number of unsuccessful blocks, reduce needle manipulation, significantly increase the occurrence of cases of complete blockade (sensitive and motor) on 30 min., causes less discomfort for patients. The use of ultrasound does not exclude the use of nerve stimulator as an additional means of verification of correct needle placement, particularly in the early stages of mastering the technique. The research combined use of ultrasound and nerve stimulator significantly decrease unsuccessful blockade and transposition need for a needle during manipulation. However, the difference between some indicators of quality of regional anesthesia is statistically unreliable; it requires further randomized and double blind studies on large patient groups, for different blockages.

Key words: sonography of peripheral nerves, peripheral nerve block, regional anesthesia under ultrasound guidance, nerve stimulator.

И. Е. СЕРГЕЕВА (Киев)

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО ОТВЕТА У БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ

Кафедра терапевтической стоматологии (зав. – проф. А. В. Борисенко)
Национального медицинского университета <vla-k2010@yandex.ru>

Изучено состояние клеточных факторов системы иммунитета у 148 больных генерализованным пародонтитом. Выявлено, что особенности нарушений иммунного ответа в тканях пародонта связаны с функцией нейтрофилов, активированного Т-клеточного воспалительного и цитотоксического иммунного ответа, а также с изменениями маркеров индукции апоптоза (CD95), экспрессией молекул межклеточной адгезии (CD54) и синтезом лактоферрина. Эти показатели имеют дифференциально-диагностическое значение для определения характера течения заболевания и иммунопатогенетических механизмов повреждения тканей пародонта.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, маркеры клеточного иммунного ответа.

В настоящее время в литературе рассматривается роль лактоферрина (ЛФ) как мощного регулятора общих и местных воспалительных процессов, фактора стимуляции и направления лейкоцитов в очаг воспаления [1–3].

Взаимодействие ЛФ с липополисахаридами (ЛПС) и растворимой формой фактора CD14 приводит к активизации иммунных клеток, синтезу специальных адгезивных молекул на поверхности эндотелиальных клеток, которые мобилизуют и направляют лейкоциты в очаги воспаления. В частности, ЛФ индуцирует экспрессию эндотелиальными клетками межклеточного адгезирующего фактора 1 (ICAM-1) и ИЛ-8 [4, 5]. Этот белок конкурирует с хемокинами за их связывание с протеогликанами и последующее взаимодействие с лейкоцитами. Вместе с тем ЛФ мобилизует нейтрофильные гранулоциты к очагу воспаления при повышенной бактериемии. Достоверность диагностики воспаления тканей пародонта у больных генерализованным пародонтитом (ГП) обуславливает дальнейшую объективизацию с уточнением показателей активности системы врожденного иммунитета, экспрессии динамики биомаркеров, коррелирующих с активизацией лейкоцитов в очаге повреждения. Стабильность, оптимизация и доступность определяемых показателей позволят проводить количественные анализы, являющиеся важным тестом в клинической лаборатории.

Однако вопросы иммунопатогенеза и выявление особенностей локальной иммунной реакции в тканях пародонта при генерализованных дистрофических и воспалительных процессах остаются ещё недостаточно изученными.

Целью исследования было определение состояния клеточных факторов системы иммунитета у больных ГП для изучения механизмов патогенетических изменений в тканях пародонта и определения критериев прогноза заболевания.

Материалы и методы. В исследование вошло 147 больных ГП I–II степени с хроническим или обострившимся течением (классификация болезней пародонта проф. Н. Ф. Данилевского, 1994) в возрасте 20–50 лет и 24 обследованных контрольной группы. Диагноз ГП устанавливали на основании клинических данных, определения индексов гигиены, пародонтальных индексов, данных компьютерной ортопантограммы, лабораторных и специальных иммунологических методов исследования.

Иммунологические показатели определяли в сравниваемых биологических, физиологических средах больных ГП: в смешанной ротовой жидкости – СРЖ

(надосадочная фракция после центрифугирования), в секрете слюнной железы (gl. parotis), в лизатах – гомогенатах содержимого пародонтальных карманов.

При исследовании иммунного статуса определяли следующие показатели:

- относительное количество лимфоцитов с поверхностными маркерами CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺, CD16/56, CD19⁺, CD54, CD95 с помощью моноклональных антител (Институт экспериментальной патологии, радиобиологии и онкологии им. Р. Е. Кавецкого) методом непрямой иммунофлюоресценции;
- уровень ЛФ – по тесту системы «Вектор-Бест» (Россия);
- функциональное состояние нейтрофилов – по фагоцитарному индексу (ФИ), фагоцитарному числу (ФЧ), НСТ-тесту, цитомикроскопическому методу.

АТ определяли с помощью цитофлуорометра и флуоресцентного микроскопа «Olympus» (длина волны 495 нм) согласно инструкциям тест-систем от производителей. Статистическая обработка проведена с использованием пакета программ «Microsoft Excel», критерий достоверности по Стьюденту при значении достоверности различий $P < 0,05$. Все клинические исследования проводили в стоматологическом центре Национального медицинского университета, лабораторные – в Институте проблем патологии при этом университете.

Результаты и их обсуждения. При исследовании крови, содержимого пародонтальных карманов, анализе результатов показателей клеточного иммунного ответа выявлено, что у больных ГП I–II степени с обострившимся или хроническим течением абсолютные показатели CD4⁺ Т-лимфоцитов сохранялись в пределах нижней границы нормы. Процентное соотношение цитотоксических CD8⁺ Т-клеток имело тенденцию к увеличению, не выходя за пределы верхней границы контроля, динамика увеличения показателя более выражена у больных с обострившимся течением. CD19⁺ В-лимфоциты были в пределах контрольных значений с вектором направленности к увеличению у больных ГП I–II степени с хроническим течением. При изучении содержания CD3⁺ Т-лимфоцитов отмечалось его снижение у всех больных, среднее распределение АТ составило 40–52 %, в пределах 50–54 % – у 79,7 % больных ГП I–II степени с обострившимся течением ($P < 0,05$) и 40–43 % – у 87,8 % больных с хроническим течением.

Выявлены изменения соотношения активированных клеток, принимавших участие в иммунном ответе, в содержимом гомогенате ПК, которые свидетельствуют о превалировании воспалительного и цитотоксического процесса. В связи с этим целесообразно и необходимо оценить функциональные возможности лейкоцитов (нейтрофилов) непосредственно в очаге поражения.

При цитомикроскопическом исследовании содержимого пародонтальных карманов у больных ГП I–II степени с обострившимся течением определялся лимфоцитоз. На фоне относительного снижения количества макрофагов при незначительном увеличении (до 16%) количества гранулоцитарных лейкоцитов (нейтрофилов) выявлено повышение ФИ до 45 %, ФЧ – до 70 %, что является достоверным дифференциально-диагностическим признаком ($P < 0,05$) функциональной активности нейтрофилов. Выявленный лимфоцитоз на начальном этапе обострения хронического воспалительного процесса является закономерным. Этот показатель при повторном обследовании через 10–14 дней больных, которым не проводили лечения, изменялся с тенденцией к лимфопении при компенсаторном гранулоцитозе.

Функциональная активность нейтрофильных гранулоцитов у больных ГП I–II степени с хроническим течением на фоне относительного уменьшения количества лимфоцитов и увеличения количества гранулоцитов достаточно низкая: ФИ увеличился до 12 %, а ФЧ – на 13,85 % ($P < 0,05$) по сравнению с показателями контрольной группы. Внутриклеточный кислородзависимый метаболизм нейтрофильных гранулоцитов по спонтанному НСТ-тесту также снижался независимо от характера течения заболевания и составил 8–11 %.

Показатели СД54 – межклеточной адгезивной молекулы (ICAM-1) и СД95, взаимодействующий с TNF-подобным лигандом для Fas L и участвующий в индукции апоптоза клеток, также изменялись при обострении воспаления в тканях пародонта. Синтез СД-54 и СД-95 был индуцибельным, но суперпродукция достигалась при воспалении через 18 ч и оставалась на высоком уровне более 48 ч.

В наших исследованиях установлено усиление экспрессии адгезивных молекул ICAM-1 (СД54) в период обострения воспалительной реакции на локальном уровне в 2–2,5 раза, а при хроническом течении – лишь на 35–37 % по сравнению с показателями контроля ($P < 0,05$), что может быть дифференциально-диагностическим иммунологическим критерием, характеризующим активность течения воспалительного процесса, связанного с альтерацией клеток, эндотелиальными изменениями, направленным диапедезом макрофагов в сторону экспрессируемых хемокинов.

Показатели СД95, отражающие апоптоз клеток, увеличены в 2,5–2,7 раза при обострившемся течении ГП и на 20–25 % при хроническом ($P < 0,05$) по сравнению с данными контрольной группы.

Для выраженной экспрессии этих факторов необходима активизация лейкоцитов. Опосредованным маркером активизации неспецифического воспалительного процесса может быть показатель ЛФ – белка, обладающего неспецифическими антибактериальными свойствами, секреция и транспорт которого в очаг воспаления доставляются нейтрофильными гранулоцитами. Полифункциональные свойства ЛФ активно изучаются.

Определение содержания ЛФ в СРЖ и gl. parotis имеет статистически достоверную разницу ($P < 0,05$) по отношению к данным контрольной группы. Установлено, что количество ЛФ в gl. parotis у больных ГП I–II степени, в зависимости от характера течения заболевания, имело статистически достоверные диагностические различия ($P < 0,05$) – от 40 до 100 %, характеризуя уровень биосинтеза и экспрессии этого белка как неспецифического фактора, участвующего в регуляторных адаптационно-защитных механизмах гомеостаза организма.

Однако в СРЖ концентрация ЛФ резко увеличивалась (в 4,2 раза) в период обострения и в 2 раза при хроническом течении заболевания ($P < 0,05$), обеспечивая антибактериальную активность этого белка, лишь после активизации нейтрофильных гранулоцитов факторами защиты АПК, непосредственно в очагах альтерации, активизации Th-1-клеток, стимуляция которых может быть связана не только с активизацией ГП или пародонтопатогенной микрофлоры, но и с другими факторами экологической системы полости рта, с заболеваниями ротовой и/или носовой части глотки, глаз. Это предполагает наличие специфических рецепторов ЛФ, которые могут быть ключевыми эффекторами клеточного сигнала, эндоцитоза или транспорта его в ядро.

Таким образом, проведённые исследования позволяют констатировать, что на локальном уровне, в тканях пародонта при дистрофически-воспалительных процессах отмечалось усиление апоптоза клеток (СД95), дисбаланс фагоцитарной активности и изменение количества нейтрофильных гранулоцитов в зависимости от течения ГП (ФИ, ФЧ), накопление в поражённых тканях токсических гидроксильных радикалов, синглетного кислорода (НСТ-тест), что вызывает сдвиг баланса иммунокомпетентных клеток, цитотоксических СД8⁺ Т- лимфоцитов. Это влияет на изменение активизации Th-1, снижение процентного соотношения СД4⁺ Т-лимфоцитов и приводит к избыточному разноуровневому, в зависимости от течения ГП, синтезу или экспрессии адгезирующих молекул (СД54) на поверхности эндотелиальных клеток при сочетанном взаимодействии с ЛФ, мобилизуя и направляя лейкоциты в очаги воспалительно-деструктивных и дистрофических изменений.

Выводы. Иммунологические маркёры (ФИ, ФЧ, CD54, CD95, ЛФ) можно использовать как дополнительные к клиническим и лабораторным показателям, которые характеризуют патогенетические факторы локального иммунного ответа в тканях пародонта. Статистическая достоверность полученных результатов исследования позволяет выделить диагностические критерии характера течения ГП, что определяет методы оптимизации коррекции патогенетической терапии и тесты прогноза динамики заболевания.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. *Baveye S., Ellass E., Mazurier J., Legrand D.* Lactoferrin inhibits the binding of lipopolysaccharides to L-selectin and subsequent production of reactive oxygen species by neutrophils // *FEBS Lett.* – 2000. – Vol. 469. – P. 5–8.
2. *Deriy L. V., Chor J., Thomas L. L.* Surface expression of lactoferrin by resting neutrophils // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* – 2000. – Vol. 275. – P. 241–246.
3. *Ellass E., Masson M., Mazurier J., Legrand D.* Lactoferrin inhibits the lipopolysaccharide-induced expression and proteoglycan-binding ability of interleukin-8 in human endothelial cells // *Infect. Immun.* – 2002. – Vol. 70. – P. 1860–1866.
4. *Kai K., Komine K., Komine Y. et al.* Lactoferrin stimulates A *Staphylococcus aureus* killing activity of bovine phagocytes in the mammary gland // *Microbiol. Immunol.* – 2002. – Vol. 46. – P. 187–194.
5. *Togawa J., Nagase H., Tanaka K. et al.* Oral administration of lactoferrin reduces colitis in rats via modulation of the immune system and correction of cytokine imbalance // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2002. – Vol. 17. – P. 1291–1298.

ДІАГНОСТИЧНІ ПОКАЗНИКИ ЛОКАЛЬНОЇ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ У ХВОРИХ НА ГЕНЕРАЛІЗОВАНИЙ ПАРОДОНТИТ

I. Є. Сергеева (Київ)

Вивчено стан клітинних чинників системи імунітету у 148 хворих на генералізований пародонтит. Виявлено, що особливості порушень імунної відповіді в тканинах пародонту пов'язані з функцією нейтрофільних гранулоцитів, активованої Т-клітинної запальної і цитотоксичної імунної відповіді, а також із змінами маркерів індукції апоптозу (CD95), експресією молекул міжклітинної адгезії (CD54) і синтезом лактоферину. Ці показники мають диференціально-діагностичне значення для визначення характеру перебігу захворювання та імунопатогенетичних механізмів пошкодження тканин пародонту.

Ключові слова: генералізований пародонтит, маркери клітинної імунної відповіді.

INDEXES OF LOCAL CELLULAR IMMUNITY FOR PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS

I. E. Sergeeva (Kyiv)

The author studied the state of cellular factors of the system of immunity at 148 patients with generalized periodontitis. It was revealed, that the features of disorders of immune answer in paradontium tissue are connected with the function of neutrophilus, activated T-cellers inflammatory and cytotoxicus immune answers, and also with changes of induction markers of apoptosis (CD95), expression of molecules of intercellular adgesion (CD54) and synthesis of lactoferrin. These indexes have a differential-diagnostic value for determination of character of course of the disease and immunopathogenesis mechanisms of paradontium tissue damage.

Key words: generalized periodontitis (GP), cellular markers of the system of immunity response.



УДК 617(092)Смирнов

Поступила 12.12.2010

Л. Н. ПАВЛОВСКИЙ (Киев)

Е. И. СМИРНОВ – ВЫДАЮЩИЙСЯ ДЕЯТЕЛЬ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ВОЕННОГО И ГРАЖДАНСКОГО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Центральная стоматологическая поликлиника
Министерства обороны Украины <pavlovskiyleon@ukr.net>

В статье приведены сведения о выдающемся советском теоретике и организаторе здравоохранения действительном члене АМН СССР, Герое Социалистического Труда, генерал-полковнике медицинской службы Е. И. Смирнове, разработавшем много вопросов теории и практики гражданского и военного здравоохранения. Рассмотрен его вклад в изучение связи между организационными формами медицинского обеспечения войск и принципами военного искусства, а также зависимости качества медицинской помощи населению от организационной структуры лечебно-профилактической сети. Освещена личная роль Е. И. Смирнова в совершенствовании организационных форм медицинского обеспечения войск, развитии теории и практики этапного лечения с эвакуацией по назначению, в организации противозидемического обеспечения войск и разработке ряда актуальных проблем современной военной медицины.

Ключевые слова: боевые операции, война, военная медицина, госпитали, госпитальные базы, конференции, койки, медицинское обеспечение, военно-полевая хирургия, раненые, эвакуация.

«Не медицина, а администрация играет главную роль в деле помощи раненым и больным на театре войны»

Н. И. Пирогов

«Организация медицинского обеспечения боевых действий войск – особое ёмкое понятие, имеющее отношение как к лечебной медицине, к особенностям течения ранений различных областей тела в условиях действующей армии, так и к оперативному искусству, к условиям подготовки и успешного ведения армейских и фронтовых операций»

Е. И. Смирнов «Война и военная медицина»

Ефим Иванович Смирнов родился 10 (23) октября 1904 г. в деревне Озерки Судогодского уезда Владимирской губернии (в настоящее время Ковровский район Владимирской области, Россия) в многодетной семье. Его родители были неграмотными, добропорядочными и строгими. Отец работал на стекольном заводе рабочим.

Трудовой путь Е. И. Смирнов начал с 7 лет относчиком посуды на стекольном заводе Гусь-Хрустального. Учился он всего три месяца в заводской начальной школе, затем занимался самообразованием. В 1925 г. по комсомольской путёвке был направлен в Омск на рабфак, который закончил в 1928 г. и получил среднее общее образование. В этом же году был принят в Военно-медицинскую академию (ВМА) РККА, которую закончил весной 1932 г. и получил свидетельство о присвоении квалификации врача.

В Академии уже на первом курсе он был избран от коллектива в состав Ленинградского городского совета, длительное время вёл пропагандистскую работу на заводе «Красный выборжец» [5].

Специализацию на старших курсах Е. И. Смирнов проходил в хирургической клинике, руководимой знаменитым хирургом и блестящим клиницистом С. П. Фёдоровым, которого боготворил. Но карьера будущего хирурга не состоялась, так как понял, что это не его призвание. Однако в душе у него навсегда осталось чувство глубокого уважения к клинической медицине, к клиническому мышлению врача.

Годы учёбы Е. И. Смирнова совпали с военной реформой в Красной Армии, которая коснулась и Академии, в которой был создан ряд кафедр военно-медицинского профиля: военных и военно-санитарных дисциплин, военно-полевой хирургии, токсикологии и медицинской защиты и др. Академию Е. И. Смирнов окончил с отличной аттестацией. У него остались самые светлые воспоминания о Ленинграде и ленинградцах [11].

После окончания Академии Ефим Иванович работал младшим врачом 33-го стрелкового полка 11-й стрелковой дивизии, врачом танкового батальона, исполняющим обязанности начальника санитарной службы 32-й механизированной бригады 11-го механизированного корпуса, старшим врачом учебно-опытного артиллерийского полка. Около трёх лет Е. И. Смирнов работал войсковым врачом. Характеристика командования частей была положительной.

С июля 1936 г. по март 1937 г. проходил службу в Санитарном управлении Красной Армии в должности помощника начальника отдела кадров, затем начальником курса в ВМА им. С. М. Кирова. Будучи начальником курса слушателей, Е. И. Смирнов в январе 1938 г. закончил вечернее отделение военной Академии им. М. В. Фрунзе (Ленинград) и получил высшее военное образование. Вскоре его назначили начальником санитарного отдела Ленинградского военного округа. В работе Е. И. Смирнов особое внимание уделял состоянию мобилизационной готовности медицинской службы. Он детально изучал состояние лечебно-профилактической работы в частях и госпиталях округа. Вызывало беспокойство то, что врачи-специалисты в своей практической деятельности в госпиталях, особенно гарнизонных, были лишены возможности приобретать необходимые знания и опыт лечения сложных заболеваний, часто встречающихся у военнослужащих во время войны, но редко в мирное время. Такие заболевания в мирное время наблюдались у гражданского населения, но по существующим положениям больные не могли лечиться в военных госпиталях [8].

В мае 1939 г. Е. И. Смирнов неожиданно был вызван в Москву в Главное управление кадров Наркомата обороны. Рассматривался вопрос о его назначении на должность начальника Санитарного управления Красной Армии. Этого назначения он не ожидал, так как считал, что к выполнению столь большой и ответственной работы не подготовлен. Из трёх кандидатов (одновременно в Москву были вызваны опытные военные врачи И. А. Клюсс и П. М. Журавлёв) был назначен Е. И. Смирнов, в чём большую роль сыграла оконченная им военная академия им. М. В. Фрунзе.

В мае 1939 г. военврач 1-го ранга Е. И. Смирнов, которому в то время не было и 35 лет, возглавил Санитарное управление Красной Армии и переехал из Ленинграда в Москву.

С первых дней руководства военно-медицинской службой Красной Армии Е. И. Смирнов стремился внести научное обоснование в решение организационных вопросов отечественной военной медицины, продолжая в новых условиях линию З. П. Соловьёва, возглавлявшего Главное военно-санитарное управление страны (ГВСУ) в 1920–1928 гг. Приступив к своим служебным обязанностям, он одновременно начал изучать труды отечественных и зарубежных военно-медицинских деятелей, сосредотив своё внимание на работах Н. И. Пирогова. Считали, что труды великого хирурга устарели, поскольку относились к событиям прошлого столетия и только его учение о сортировке признавали все. В военно-медицинских трудах Н. И. Пирогова внимание Е. И. Смирнова привлекло всестороннее изучение фактов и явлений, имевших отношение к характеру боевых действий войск и особенностям возникновения боевых санитарных потерь, а также взаимосвязь этих явлений с организацией, подвижностью и подчинённостью медицинских учреждений.

Однако в то время в военно-медицинских кругах кумиром теории и тактики лечебно-эвакуационного обеспечения боевых действий войск был профессор В. А. Оппель – начальник кафедры хирургии ВМА им. С. И. Кирова. Его труды считали основополагающими, их основные положения были включены в официальные наставления и руководства.

Изучая труды В. А. Оппеля и Н. И. Пирогова, Ефим Иванович всё больше убеждался в более правильной трактовке Н. И. Пироговым вопросов военно-медицинского дела, включающего военный и медицинский аспекты, и непонимания В. А. Оппелем военного аспекта этого вопроса [2, 9].

Е. И. Смирнову ещё в предвоенные годы принадлежит заслуга воссоздания наследия великого Н. И. Пирогова, определение значимости его трудов для настоящего и будущих поколений. В трудах о Н. И. Пирогове и его научно-практическом наследии он доказал, что основные положения учения великого хирурга о военной медицине имеют фундаментальный характер. Критически рассматривая материалы крупнейших отечественных хирургов по вопросам оказания хирургической помощи на театре военных действий (Н. В. Склифосовский, Н. А. Вельяминов) и особенно работы В. А. Оппеля, Е. И. Смирнов назвал положения Н. И. Пирогова «путевой звездой» в своей практической работе по руководству медицинской службой Красной Армии [2, 10]. Позже учение Н. И. Пирогова о военной медицине было положено в основу лечебно-эвакуационного обеспечения боевых действий войск Красной Армии.

Большая работа была проведена Е. И. Смирновым по обобщению и анализу опыта медицинского обеспечения боевых действий Красной Армии против японской армии на р. Халкин-Гол в августе 1939 г. и при защите государственных интересов СССР в советско-финской войне 1939–1940 гг., что во многом предопределило последующую успешную работу военно-медицинской службы.

В апреле 1940 г. под руководством Е. И. Смирнова в Ленинграде состоялось совещание, участниками которого были все категории врачей организаторов и специалистов, начиная с войскового района и заканчивая медицинским руководством Северо-Западного фронта и северных армий во время советско-финской войны. Главная цель совещания – обсуждение мероприятий, направленных на обеспечение лечения раненых по специальностям и эвакуацию их по назначению. Большое внимание уделялось организации специальных госпиталей для лечения легкораненых. При обсуждении вопросов учитывали не только опыт боевых действий на р. Халкин-Гол и последней кампании, но и первой мировой войны, ход и результаты начала второй мировой войны, а также реальные возможности для удовлетворения потребностей военно-медицинской службы в случае крупномасштабной войны. Было принято положение о том, что руководящий состав военно-медицинской службы, начиная с начальника медицинской службы дивизии и

заканчивая начальником медицинской службы фронта, кроме специальных медицинских знаний должен иметь и военные знания, знать природу и характер общевойскового боя, методы и средства ведения армейских и фронтовых операций. Таких знаний у руководящего медицинского состава не было.

Для выработки предложений по вопросам, обсуждавшимся на совещании, была создана комиссия во главе с Е. И. Смирновым. Некоторые предложения были приняты до начала Великой Отечественной войны: изъятие из полков душевых установок и дезинфекционных камер, сокращение отдельных врачебных должностей в войсковом звене; исключение госпиталей из штата дивизий [9].

В Советском Союзе накануне войны было 60 высших медицинских учебных заведений. Врачей было около 141 тыс., из них 12,6 тыс. хирургов, 6,8 тыс. стоматологов и 9,5 тыс. провизоров. Медицинский персонал с законченным средним медицинским образованием составлял 472 тыс., в том числе 227,7 тыс. медицинских сестёр, более 36,2 тыс. фармацевтов. Количество больниц достигло 13,8 тыс., коек по стране увеличивалось с 207,6 тыс. в 1913 г. до 790,9 тыс. в 1940 г., т. е. почти в 4 раза.

После разгрома фашистской Германией англо-французских войск и окончания войны с Финляндией в 1940 г. в Красной Армии началось углублённое изучение опыта войны и развития военного искусства и на этой основе осуществлялась организационная перестройка армии. Санитарное управление Красной Армии (СУ КА) также стало форсировать решение организационных вопросов и разработку ряда наставлений, инструкций и указаний по медицинской службе.

В июле 1941 г. СУ КА были разосланы указания по военно-полевой хирургии всем врачам полевой медицинской службы, в сентябре 1941 г. – «Инструкции по методам хирургического лечения в тыловых госпиталях». В это же время был подготовлен «Сборник положений об учреждениях санитарной службы военного времени» и разослан в войска [6].

Приказом наркома обороны от 26. 06 1940 г. был создан Учёный медицинский совет (УМС), в состав которого вошли видные учёные страны, работавшие в разных областях медицины. Заседания совета отличались актуальностью рассматриваемых вопросов, сложность и трудность правильного решения которых обуславливали предварительное всестороннее их рассмотрение.

В сентябре 1940 г. на 1-м пленуме УМС Е. И. Смирнов высказал принципиальное, имеющее первостепенное государственное значение утверждение о том, что в основном медицинская служба должна поставлять резервы для действующей армии, а также ряд существенных замечаний по методике и содержанию преподавания организации и тактики медицинской службы [6].

По инициативе Е. И. Смирнова в сентябре 1940 г. СУ были переданы из Главного управления кадров Наркомата обороны учёт, распределение и назначение врачей. Большой заслугой Е. И. Смирнова было широкое развёртывание в системе военно-медицинской службы института главных специалистов-организаторов различных разделов военной медицины и специалистов-инспекторов.

На 2-м пленуме УМС (декабрь 1940 г.) было предложено утвердить на военное время одну вместо двух существовавших в мирное время норм потребности в лекарственных средствах. Она включала 89 наименований лекарственных средств в расчёте на 1000 лиц личного состава для оказания им амбулаторно-поликлинической помощи. Существовавшие нормы на 100 лиц в войсковых частях, включавшие 163 наименования лекарственных средств, и на 1000 лиц, обращавшихся за медицинской помощью в гарнизонные поликлиники и получавших медикаментозное лечение согласно перечню, включавшему 205 наименований препаратов, были упразднены.

В 1940–1941 гг. СУ КА под руководством Е. И. Смирнова через Генеральный штаб были осуществлены некоторые мероприятия организационно-штатного характера, имевшие принципиальное значение. Среди них сокращение врачебной должности в стрелковом батальоне, улучшение структуры медико-санитарного батальона стрелковой дивизии; упразднение дивизионных госпиталей и замена

их войсковыми полевыми госпиталями (ВПГ) из расчёта по одному госпиталю на стрелковый корпус, подчиненными санитарному отделу общевойсковой армии, в подчинение которого была введена отдельная рота медицинского усиления (ОРМУ), включавшая несколько специализированных групп [9].

Однако не все важные вопросы были решены. Перестройка медицинской службы Красной Армии из-за многих причин осуществлялась медленно, а порой и непоследовательно и к сожалению к началу войны не была завершена.

Итак, военно-медицинская служба до конца Великой Отечественной войны располагала медицинскими подразделениями в частях, медсанбатами в дивизиях, ВПГ в армиях из расчёта по одному на стрелковый корпус, гарнизонными и окружными госпиталями и складами медико-санитарного имущества в округах. В распорядении медицинской службы находились санитарный транспорт, автомашины, авиация, суда, конные повозки, 286 санитарных поездов. Были санитарные «летучки», которые появлялись в местах скопления раненых. В санитарной авиации в начале войны насчитывалось 295 самолётов, позже – 600. Использовались конно-санитарные роты (КСР) и даже собачьи упряжки, на которых транспортировали раненых.

Медицинские учреждения работали по штатам мирного времени, однако с началом войны необходимо их было довести до соответствия военному времени и формировать многочисленные медицинские части и учреждения. Успех в работе военно-медицинской службы во многом зависел от своевременного формирования медицинских учреждений [6, 9].

В начале Великой Отечественной войны Е. И. Смирнов занимал должность дивврача и имел немалый опыт руководства медицинским обеспечением боевых действий в Монголии (1939) и в период советско-финской войны (1939–1940), который был использован им в последующем. Он проявил подлинное мужество и силу воли, чтобы в чрезвычайно сложных условиях, на всём протяжении фронта осуществлять своевременное и эффективное управление силами и средствами военно-медицинской службы.

Характеризуя деятельность Е. И. Смирнова в военное, как впрочем, и в мирное время, следует выделить такой отличительный принцип, как признание в том, что научная организация военной медицины – главное условие её большого вклада в победу. Эту линию он проводил постоянно во все годы войны, что наиболее полно выразилось в деятельности УМС при начальнике ГВСУ.

Вероломное нападение фашистской Германии на Советский Союз, неблагоприятно сложившийся начальный период войны отразились и на формировании медицинских учреждений. Советские войска несли большие санитарные потери. Войсковые госпитали не справлялись с возложенными на них задачами. Пункты дислокации их и гарнизонных складов, на которых хранилось медико-санитарное имущество, были быстро заняты вражескими войсками. Многие медицинские учреждения в приграничных гарнизонных и окружных госпиталях и складах также не были сформированы в установленные сроки.

К организации оказания медицинской помощи раненым и их эвакуации в условиях тяжёлых отступательных боёв прибавилось формирование медицинских учреждений в приграничных округах. Из-за быстрого продвижения врага в глубь страны первоочередной задачей была эвакуация госпиталей. Необходимо было сохранить работоспособными резервы. Это касалось в первую очередь эвакуационных госпиталей (ЭГ), сформированных на базе гарнизонных, имевших личный состав и необходимое медицинское оснащение. Размеры эвакуации увеличивались с продвижением вражеских войск в глубь нашей страны. Чтобы не допускать опоздания, преждевременного свёртывания и эвакуации госпиталей, начальнику ГВСУ приходилось регулярно бывать в Генеральном штабе для ознакомления с обстановкой на фронтах, для чего необходимо было получить соответствующее разрешение. В данной ситуации Е. И. Смирнов вынужден был обратиться к А. М. Василевскому, занимавшему тогда пост заместителя начальника Генерального штаба и начальника Оперативного управления. А. М. Василевский разрешил

начальнику ГВСУ знакомиться с обстановкой на фронтах и сам неоднократно информировал о ближайших перспективах боевых действий. Это имело большое значение для правильного и своевременного принятия решения по лечебно-эвакуационному обеспечению войск. 10. 09. 1942 г. был издан приказ наркома обороны (НКО), согласно которому командиров всех степеней обязывали систематически и своевременно ориентировать медицинских начальников об изменении боевой обстановки [9, 12].

С начала войны по 20 декабря 1941 г. было эвакуировано в глубь страны 395 635 коек. Предстояла огромная работа по формированию ЭГ в тылу страны и размещению прибывших с запада ЭГ, а также медицинских учебных и научно-исследовательских институтов. Кроме размещения ЭГ, прибывших из прифронтовых районов, Наркомздрав СССР и Совнаркомы союзных и автономных республик, краевые, областные, городские Советы депутатов трудящихся должны были сформировать ЭГ почти на 1 млн коек. Большую роль в этом сыграл Всесоюзный комитет помощи по обслуживанию больных и раненых бойцов и командиров Красной Армии, организованный по постановлению Политбюро ЦК ВКП (б) от 08. 10. 1941 г. Огромный вклад в оказание помощи медицинскому персоналу в формировании госпиталей, приспособлении под госпитали зданий, в уходе за ранеными в госпиталях тыла страны, разгрузке раненых с военно-санитарных поездов в любое время суток внесли активисты Союза обществ Красного Креста и Красного Полумесяца, комсомольские и пионерские организации, а также члены профессиональных союзов [3, 4, 9].

При вынужденном отходе войск прикрытия и стремительном продвижении превосходящих сил противника со скоростью 25–35 км в сутки войсковая медицинская служба должна была основное внимание сосредоточить на обеспечении всеми имеющимися в действующих войсках средствами быстрого выноса тяжелораненных с поля боя и их эвакуации в тыл. Е. И. Смирнов в телеграфном распоряжении от 10.07.1941 г. № 452320, отданном начальникам медицинской службы армий Северного, Южного, Юго-Западного, Западного и Северо-Западного фронтов, указывал: «...главной задачей санитарной службы войскового района является своевременное оказание доврачебной помощи, быстрый вынос раненых с поля боя и немедленная эвакуация их в армейские полевые и стационарные госпитали для первичной хирургической обработки основной массы раненых. Хирургическую обработку в медико-санитарных батальонах (МСБ) ограничить только крайне неотложными вмешательствами, имеющими своим назначением подготовить раненых к дальнейшей эвакуации... Приказываю главное внимание обратить на четкую организацию работы санитарной службы роты, батальона и стрелкового полка. Своевременный вынос раненых с поля боя – главное звено в этой работе».

Заместителем начальника Генерального штаба 23 июля 1941 г. было отдано по телеграфу распоряжение начальникам штабов армий с требованием «...систематического поддержания в полном штатном комплекте санитаров и санитаров-носильщиков в строевых батальонах и полках, выделения людей в помощь санитарам-носильщикам». К сожалению, по условиям боевой обстановки из-за крайней нехватки санитаров и санитаров-носильщиков, а иногда и нераспорядительности командиров и медицинских начальников это требование не всегда выполнялось.

В декабре 1941 г. войска Западного, Юго-Западного и Калининского фронтов перешли в контрнаступление, которое привело к разгрому основных группировок противника группы армий «Центр» на главном Московском направлении. Возникла острая необходимость в создании госпитальных баз армии (ГБА) и усилении госпитальных баз фронта (ГБФ). Учитывая изменения в боевой обстановке, ГВСУ распорядилось возвратить находящиеся в пути на восток ЭГ на 66 000 коек и направило их на фронт, принимавший участие в контрнаступлении. Успешное контрнаступление советских войск на Московском направлении переросло в январе 1942 г. в общее наступление Красной Армии на советско-германском фронте,

продолжавшееся до апреля 1942 г. Возникла необходимость в реэвакуации ЭГ. В феврале 1942 г. необходимо было реэвакуировать из Уральского, Среднеазиатского и Сибирского военных округов ЭГ на 142 500 коек. Эвакуация и реэвакуация госпиталей проходили очень медленно и перевозка указанных коек закончилась только к июню 1942 г. [9, 12].

За годы войны под руководством начальника ГВСУ было проведено четыре пленарных заседания УМС. Несколько раз собирались его секции. Расширенные пленумы УМС, на которых присутствовало 150–200 человек (от академиков до войсковых врачей), имели большое организующее значение. Обсуждение наиболее важных актуальных проблем военного здравоохранения, принятие конкретных решений способствовали возврату в строй раненых и больных, снижению среди них инвалидности и смертности, улучшению противоэпидемической работы на фронтах и в тылу.

27 июня 1941 г. состоялся внеочередной, 4-й, пленум УМС при начальнике СУ, на котором были рассмотрены и утверждены инструкции по лечению раненых. Е. И. Смирнов определил на нём задачи по санитарному обеспечению войск в современной войне [6].

Успех работы военных медиков во время войны был достигнут благодаря разработанной системе этапного лечения раненых и больных с эвакуацией их по назначению. В теоретическом обосновании этой системы основополагающее значение имели труды Н. И. Пирогова, В. А. Оппеля, Б. К. Леонардова. В практической её реализации решающую роль сыграл Е. И. Смирнов, который не только внёс много нового в её научную разработку, но и творчески применил основные положения на театре военных действий. Система этапного лечения с эвакуацией по назначению была налажена уже в начале войны и в зависимости от стратегической обстановки постоянно видоизменялась и совершенствовалась. Основные элементы системы включали чёткое и последовательное оказание раненым и больным медицинской помощи, начиная с первой медицинской на поле боя и заканчивая исчерпывающей специализированной в ГБФ и тыла страны [3, 4].

Исключительно большое значение для практической реализации и успешного функционирования системы этапного лечения с эвакуацией по назначению имела военно-медицинская доктрина, сформулированная Е. И. Смирновым в феврале 1942 г. на заседании 5-го пленума УМС при начальнике ГВСУ.

Суть военно-медицинской доктрины составляли следующие четыре основных положения:

- единое понимание происхождения и развития болезни, принципов хирургической и терапевтической работы в военно-полевых условиях;
- единые взгляды на методы профилактики и лечения поражений и заболеваний;
- преемственность в выполнении медицинских мероприятий на различных этапах эвакуации;
- обязательное наличие краткой, чёткой медицинской документации, позволяющей проводить полноценную сортировку поражённых (больных) и обеспечивающей преемственность и последовательность в выполнении лечебно-эвакуационных мероприятий [9, 11].

Вряд ли нужно доказывать, что все положения военно-медицинской доктрины действенны и в настоящее время. Значение указанных принципов ещё больше повысилось в связи с дальнейшей дифференциацией медицинских специальностей, увеличением количества научных и клинических школ. Главное внимание пленум уделил лечебно-эвакуационному обеспечению действующей армии. Основными вопросами хирургической помощи на фронте были: первичная обработка ран, переливание крови, иммобилизация, сортировка раненых, анаэробная инфекция, отморажение.

На этом же пленуме Е. И. Смирновым перед военно-медицинской службой были поставлены следующие задачи:

- вернуть в строй не менее 75 % раненых;
- свести к минимуму летальность на этапах эвакуации и инвалидность среди раненых;
- не допустить эпидемических вспышек в войсках.

26–30 августа 1942 г. состоялся очередной 6-й пленум УМС, который сыграл важную роль в совершенствовании системы лечебно-эвакуационного обеспечения Красной Армии на основе принципов единой военно-полевой медицинской доктрины и этапного лечения с эвакуацией по назначению.

В докладе Е. И. Смирнов выдвинул требование чёткого определения задач полевым подвижным госпиталям (ППГ) первой линии как дублёра дивизионных медицинских пунктов (ДМП), подчеркнул важность их взаимодействия как первого медицинского этапа в системе ГБА специализированных госпиталей и ГЛР. Было внесено предложение «... иметь ГБА в составе 6000–8000 коек сверх ёмкости эвакуоприёмников» [3, 4, 12].

В июле 1942 г. Е. И. Смирнов защитил докторскую диссертацию, посвящённую вопросам организации и тактики медицинской службы, в том числе единой медицинской доктрины.

Важную роль в совершенствовании системы лечебно-эвакуационного обеспечения Красной Армии сыграла монография Е. И. Смирнова «Вопросы организации и тактики санитарной службы» (1942), которую получал каждый выпускник ВМА, уходящий на фронт [10]. Книга состояла из двух глав и заключения. Первая глава включала разделы «Лечебно-эвакуационное обслуживание русской армии в войне 1914–1918 гг.», «Н. И. Пирогов и организационные вопросы военно-полевой хирургии», «Учёный медицинский совет и подготовка санитарной службы к работе в боевых условиях», «Военно-полевая терапия».

Вторая глава включала разделы «Санитарное обеспечение боевых действий войск в современных условиях», «Штатно-организационная структура и лечебно-профилактическое дело», «Организация противоэпидемической защиты войск», «Некоторые вопросы управления санитарной службой».

Заключение состояло из двух статей: «Роль санитарной службы в Великой Отечественной войне» и «Задачи санитарной службы на новом этапе Великой Отечественной войны».

Вместе с тем очевидно, что анализ исторических материалов дал право автору сформулировать принципиальные положения. В частности, раздел первой главы заканчивал следующим выводом: «В больших войнах всегда имеют место трудности, вынужденные положения, тяжёлые моменты, но их возможно преодолеть, исправить. Для этого должен быть единый центр управления, единый исполнитель и руководитель медико-санитарного обеспечения войск, начиная с роты и кончая глубоким тылом. Для этого нужно, чтобы все области военно-санитарного дела были сосредоточены в одних руках, в руках специалистов, врачей-организаторов, знающих и медицину, и военное дело. Для этого нужно, наконец, чтобы план лечебно-эвакуационного обеспечения был разработан ещё в мирное время».

В первой части анализируемого труда автором были сделаны серьезные выводы общего характера, основанные на трудах Н. И. Пирогова: «... Всегда нужно чётко помнить: объем хирургической работы в полевых и ближайших к фронту стационарных госпиталях зависит не столько от медицинских показаний, сколько от положения дел на фронте, количества поступающих больных и раненых и их состояния, количества врачей, особенно хирургов на данном этапе, наличия автотранспортных средств, полевых санитарных учреждений и медицинского оснащения, времени года и состояния погоды» [2, 10]. Это принципиальное положение вошло во все соответствующие официальные руководства, начиная с «Указаний по военно-полевой хирургии» (1941). Столь же принципиальным было и имеющее первостепенное, государственное значение утверждение о том, что медицинская служба должна поставлять резервы для действующих армий.

Анализируя медицинское обеспечение русской армии в период первой мировой войны (1914–1918), Е. И. Смирнов писал: «Общие потери русской армии периода первой мировой войны без больных составили больше 8 млн, из них больше 4 млн приходится на раненых, контуженных, обожжённых и травленых боевыми химическими веществами. За один год царская действующая армия лишилась в среднем 667 144 солдат и офицеров (3,5 года Россия воевала). Эта умопомрачительная цифра объяснялась многими причинами. Главные из них заключались в следующем:

- 1) организация медицинской службы не отвечала характеру боевых действий;
- 2) руководящий состав медицинской службы в мирное время её готовился к тому, что должно иметь место на войне. А знание здравоохранения мирного времени не помогало делу;
- 3) недооценивалось значение подготовки медицинского персонала в мирное время к работе в условиях действующей армии;
- 4) недооценивалась роль военно-медицинской службы и гражданского здравоохранения как важных источников пополнения действующей армии в мировой войне обстрелянными в боях солдатами и офицерами. Если эти причины начинают устраняться только в ходе войны, то это обходиться слишком дорого» [8, 9].

Как известно, опыт Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. подтвердил основные положения труда Е. И. Смирнова.

Летом 1942 г. на советско-германском фронте сложилась угрожающая стратегическая обстановка для Красной Армии. Ведя тяжёлые бои, советские войска вынуждены были отступать. В ходе оборонительных сражений на Сталинградском и Кавказском стратегических направлениях медицинская служба потеряла огромное количество госпитальных коек.

Е. И. Смирнов дважды обращался через начальника Генерального штаба А. М. Василевского к Верховному Главнокомандующему И. В. Сталину о разрешении заблаговременно провести эвакуацию группы госпиталей из района Кавказских Минеральных Вод, но получал отказ. И. В. Сталин запрещал заблаговременно проводить эвакуацию госпиталей.

В этих сложных условиях были эвакуированы далеко не все госпитали. Так, в период Воронежской оборонительной операции была эвакуирована только часть ЭГ – 7715 коек, тогда как местный эвакуационный пункт (МЭП) № 93 имел в подчинении 47 госпиталей на 18 250 коек.

В период сражений на Сталинградском и Северо-Кавказском направлениях было эвакуировано 127 госпиталей на 65 050 коек, тогда как на территории только Сталинградской и Ростовской областей, Ставропольского и Краснодарского краёв дислоцировалось 5 МЭП (254 госпиталя на 125 048 коек). С горечью Е. И. Смирнов отмечал: «Здравоохранение лишилось большой специализированной базы ЭГ. ...Эвакуация столь большого количества госпиталей требовала времени, которого не было» [9].

Несмотря на то, что при проведении отмотилизования и передислокации не обошлось без потерь госпиталей и других медицинских учреждений, количество медицинских частей, подлежащих формированию, резко увеличилось. Это было обусловлено началом войны и её характером, потребовавшим увеличения фронтов и армий. Формирование ЭГ и коек в них увеличивалось с каждым месяцем и на 1 октября составило 1 000 000 коек. С августа 1942 г. коечная сеть ЭГ стала сокращаться и причин для этого было много. Во время Смоленского сражения ГВСУ вернулось к вопросу организации ГЛР на 1000 мест. В конце 1941 г. было установлено, что каждая армия должна иметь по одному ГЛР, а в апреле 1942 г. фронты и армии обязывались сформировать ещё по три госпиталя на каждую армию. В результате было создано 190 госпиталей. На 1 января 1943 г. их количество увеличилось до 250, а на 1 июля 1943 г. – до 295. В общем количестве койко-мест в ГБА и ГБФ с января 1943 г. более 1/3 принадлежало ГЛР. Количество коек ЭГ, личный состав и имущество которых были использованы для

формирования ГЛР, составило только 77 000. ГЛР располагались в армейском и фронтовом тыловых районах. Раненые, нуждавшиеся в лечении в этих госпиталях, полностью проходили в них лечение и возвращались в строй, как правило, в свои части [9, 12].

Несмотря на столь большое увеличение койко-мест, положение с эвакуацией и лечением раненых оставалось напряжённым. Увеличилась коечная сеть не тыла страны, а ГБА и ГБФ, которая находилась в оперативном подчинении ГВСУ. Это было обусловлено военным временем, требованием решения организационно-практических задач медицинской службы, обеспечивавших систематическое пополнение войск действующей армии. Но с увеличением количества фронтов и армий увеличивались и их госпитальные базы, коечная сеть которых заполнялась тогда, когда велись боевые действия. Когда же на тех или иных фронтах наступали паузы, они не были заполнены. Подсчёт свободных и занятых коек не отражал истинной картины экономного подхода к использованию человеческих и материальных ресурсов. Применение его к такому явлению, как боевые санитарные потери на войне, возникновению которых присущи неравномерность, неодновременность и непостоянство да ещё в многочисленных фронтах и армиях, нанесло значительный урон.

Так, 23 июля 1942 г. по инициативе заместителя Наркома обороны СССР армейского комиссара 1-го ранга Е. А. Щаденко, отвечавшего за вопросы формирования и укомплектования Красной Армии, постановлением ГКО предполагалось сократить коечную сеть ЭГ на 40 %. Это касалось 310 эвакуационных госпиталей НКО (из 476), дислоцированных в прифронтовой полосе. Предписывалось передать их Наркомздраву, что влекло уменьшение количества коек и удешевление их содержания. Кроме того, Е. А. Щаденко предлагал расформировать 321 тыс. коек ЭГ НКЗ, а из остающихся в ЭГ 340,5 тыс. свободных коек 150 тыс. свернуть, оставив лишь небольшую по численности часть медицинского состава для развёртывания при их необходимости. Общее сокращение по госпиталям и другим санитарным учреждениям (начальник тыла Красной Армии, кроме того, предложил сократить численность санитарных учреждений) составляло: военнослужащих – 70 711, вольнонаёмных – 163 205.

Ещё до принятия постановления ГКО о сокращении военно-госпитального фонда страны начальник ГВСУ письменно обратился в ГКО с просьбой не делать никаких изменений в штатно-организационной структуре медицинской службы Красной Армии, так как в настоящее время резервы для действующей армии в основном поставляют медицинская служба, а не организация мобилизации и формирований [9,11].

К большому сожалению, доводы Е. И. Смирнова не были приняты во внимание. Ефим Иванович очень переживал принятие этого постановления. Он считал, что в нём решающую роль сыграли два обстоятельства: острая нужда в человеческих резервах; начальник ГСВУ оказался в одиночестве, которое легко объяснить защитой узковедомственных интересов [9].

К 13 сентября 1942 г. свободных коек в тылу страны было 75 000, а во фронтовых районах – 170 000. Такое состояние дел со свободной коечной сетью не удовлетворяло потребностей действующей армии. ГВСУ было вынуждено обратиться к начальнику Генштаба А. М. Василевскому с просьбой доложить И. В. Сталину и просить его не только прекратить свёртывание и расформирование ЭГ, но незамедлительно приступить к дополнительному их формированию. Предложение о дополнительном развёртывании 125 000 коек ГКО было принято. Койки были развёрнуты к концу 1942 г.

Зимняя кампания 1942–1943 гг. имела решающее значение в создании коренного перелома в ходе войны в пользу антигитлеровской коалиции. Враг был отброшен на 600–700 км. Для военно-медицинской службы наступил второй и последний переход к реэвакуации госпиталей с востока на запад. Боевые действия советских войск сопровождались значительными санитарными потерями. Организация приёма и лечения раненых в ГБА и ГБФ стала перед медицинской

службой первоочередной задачей. Трудности с госпитализацией раненых продолжались и ГКО на протяжении 1943 г. выносил пять постановлений о дополнительном развёртывании ЭГ, в результате чего в течение 1943 г. было развёрнуто 359 000 коек.

ГВСУ придавало большое значение усилению ГБА и ГБФ, а также сокращению «плеча» железнодорожной эвакуации. С продвижением советских войск на запад вóвремя готовились проекты постановлений ГКО или Совнаркома СССР о передислокации ЭГ на запад, передаче их ГВСУ или городским, областным и республиканским органам здравоохранения для размещения в районах, непосредственно примыкающих к фронтовым тыловым. Прибывающие госпитали требовали пристального внимания со стороны специалистов эвакуопунктов и армий, а также главных специалистов фронтов.

Руководящий медицинский состав многочисленных местных и распределительных эвакуопунктов принимал активное участие в конференциях, посвящённых лечению раненых и больных, проводившихся областными, краевыми и республиканскими органами здравоохранения.

ГВСУ осуществляло тесную связь с Наркомздравом СССР. Е. И. Смирнов считал неременной обязанностью выступать с докладами на пленумах госпитального Совета Наркомздравов СССР и РСФСР.

Эвакуация и реэвакуация ЭГ имели массовый характер, требовали большого внимания, энергии и воли работников местных (МЭП) и фронтовых (ФЭП) эвакуационных пунктов и особенно центрального аппарата, возглавляемого Е. И. Смирновым. Не считая внутрифронтной и внутриокружной передислокации, за период с 22 июня 1941 г. по 1 января 1945 г. было эвакуировано и реэвакуировано ЭГ на 1 032 975 коек. В процессе передислокации значительное количество коек некоторое время находилось в свёрнутом состоянии. В различные периоды оно достигало 10% и даже 20% всей развёрнутой в ЭГ коечной сети [3].

Организация лечения раненых и больных по специальностям в условиях большой подвижности ГБА и ГБФ, их непрерывного усиления вновь прибывающими госпиталями была сложной и трудной. Но только она обеспечивала максимальное восстановление бое- и трудоспособности раненых и снижение до минимума смертности и инвалидности среди них. В создании условий для эффективного лечения и надлежащего ухода за ранеными и больными при массовом их потоке первоочередное значение имели организационные мероприятия. Именно они, а не лечебная медицина способствуют успешному решению задач, предупреждают о возникающих в условиях боевой обстановки препятствиях и уменьшают их негативное последствие. Кроме того, в успешном лечении раненых и больных большую роль играет преемственность лечебных мероприятий, начиная с войскового тылового района и кончая госпиталями тыла страны, а также единство научно-методического руководства в ЭГ тыла страны.

Особое значение для организации медицинского обеспечения войск имел институт главных специалистов фронтов, армий, эвакуационных пунктов, в состав которого входили выдающиеся учёные-врачи: Н. Н. Аничков, Н. Н. Бурденко, М. С. Вовси, В. Ф. Войно-Ясенецкий, Ю. Ю. Джанелидзе, Ф. Г. Кротков, А. Л. Мясников. Важную роль сыграли и начальники эвакуогоспиталей, сумевшие в короткие сроки развернуть крупную сеть лечебных учреждений и наладить их эффективную работу.

В сложных условиях Великой Отечественной войны Е. И. Смирнов оперативно руководил работой медицинской службы. Он постоянно следил за оперативной обстановкой на фронтах с целью своевременной переброски резерва лечебных учреждений в места возникновения крупных санитарных потерь. Систематически выезжал на фронты, вплоть до войскового района. Кроме общепринятых в управленческом деле приказов, директив, распоряжений, в стиле работы Е. И. Смирнова имели место весьма оригинальные формы и методы. Среди них важное значение имели его служебные письма руководителям медицинской службы фронтов

и армий. Их он использовал как одно из главных методов руководства службой, поэтому для их написания не жалел ни времени, ни сна, ни энергии [7].

Е. И. Смирнов считал, что во врачебном деле только врач может руководить, управлять снизу доверху, только врачебные знания в сочетании с организаторскими способностями дают право на руководство медицинской службой. При этом успех большой и сложной работы военной медицины может быть обеспечен только при наличии единого органа, руководящего всем лечебно-эвакуационным делом в стране.

Вполне обоснованным было его постоянное требование к руководителям медицинской службы армий, фронтов: «Все можно простить, но нельзя простить забвение медицины».

Особого внимания заслуживает выдержка из доклада начальника ГВСУ генерал-лейтенанта медицинской службы Е. И. Смирнова секретарю ЦК ВКП (б) А. А. Андрееву от 10.04.1943 г.:

«... Рациональное использование санитарного транспорта возможно только тогда, когда начальник санитарной службы армии знает динамику боя в дивизии, знает, где и сколько имеется раненых, где и какое количество раненых ожидается, куда, сколько и когда нужно послать санитарных машин. Сидя во втором эшелоне – в тылу, в снабженческих органах, не имеющих связи с дивизиями, начальники санитарной службы армий превращаются в «чиновников» и занимаются не руководством и предупреждением лечебно-эвакуационных катастроф, а ликвидацией лечебно-эвакуационных пробок, которые они своим вынужденным бездельем частенько порождают.

Начальники медицинских служб частей и соединений должны находиться в первом эшелоне и иметь возможность пользоваться связью с дивизиями. Начальники санитарной службы полков, дивизий, корпусов, армий и фронтов должны подчиняться командующим, во время боя находиться на КП, ежедневно получать сведения о количестве раненых, о положении дел с выносом с поля боя, и, исходя из этих данных, руководить эвакуацией и маневром полевыми лечебными учреждениями» [13].

Большой вклад Е. И. Смирнов внёс в организацию санитарно-противоэпидемической защиты войск. Пожалуй впервые в истории войн, которые вела наша страна, войска действующей армии не служили источником заражения и распространения эпидемических заболеваний среди гражданского населения. Безусловно, впервые в истории войн имело место положение, когда войска действующей армии, кроме ответственных и трудных задач, занимались оздоровлением гражданского населения. В результате выполнения всей системы мероприятий в области противоэпидемической защиты войск в годы Великой Отечественной войны удалось избежать эпидемий, считавшихся неизбежными спутниками войн.

Из противоэпидемических мероприятий главную роль играли своевременная диагностика заболеваний, изоляция больных эпидемическими заболеваниями и лечение их на месте, в районах возникновения, банно-прачечное и дезинфекционное обслуживание войск и населения, санитарно-эпидемиологическая разведка и специфическая иммунопрофилактика сыпного и брюшного тифа, а также дизентерии.

ГВСУ разработало проект постановления ГКО «О мероприятиях по предупреждению эпидемических заболеваний в стране и Красной Армии», который 2 февраля 1942 г. был утверждён с важными дополнениями. Уполномоченным ГКО по проведению противоэпидемических мероприятий был назначен нарком здравоохранения Г. А. Митерев. В постановлении предусматривались мероприятия главным образом по противоэпидемической защите гражданского населения, выполнение которых возлагалось не только на Наркомздрав, но и на исполкомы местных Советов депутатов трудящихся, наркоматы путей сообщения, морского и речного флота, а также на Наркомместпром. Согласно этому постановлению ГСВУ, необходимо было до 20 февраля сформировать 200 полевых прачечных отрядов для

обслуживания войск, а Наркомату обороны выделить 15 000 военнослужащих и обеспечить пайками 27 000 человек личного состава отрядов, включая и вольнонаёмных. Контроль за выполнение данного постановления возлагался на заместителя председателя СНК СССР А. Н. Косыгина и Р. С. Землячка.

Учитывая, что противоэпидемическая служба Красной Армии в создавшихся условиях нуждалась в значительном усилении, ГВСУ подготовило отдельный проект постановления ГКО. Этим проектом предусматривалось сформировать 50 санитарно-контрольных пунктов (СКП), 24 санитарно-эпидемиологических отряда (СЭО) округов и армий, 2 санитарно-эпидемиологические лаборатории (СЭЛ) округов и фронтов, 58 инфекционно-полевых госпиталей (ИППГ), 29 обмывочно-дезинфекционных рот (ОДР), 30 прачечно-дезинфекционных отрядов эвакуационных пунктов, 137 гарнизонных банно-дезинфекционно-прачечных отрядов в тылу, 5 дезинфекционно-инструкторских отрядов фронтов (ДИОФ).

Проекты постановлений о формировании учреждений должны были быть завизированы начальником Главного управления формирований, заместителем наркома обороны Е. А. Щаденко. Начальник ГВСУ Е. И. Смирнов дважды был у него и не мог получить визу на проекте. Не помогла и ссылка Ефима Ивановича на то, что все формирования противоэпидемических учреждений ГВСУ проведёт за счёт существующей численности медицинской службы. Е. А. Щаденко был убеждённым сторонником ненужности этих учреждений и утверждал, что и без них можно обеспечить хорошее санитарное состояние в войсках [9].

Е. И. Смирнов пришёл к выводу, что его доводы не дадут положительных результатов, и принял волевое и мужественное решение – направить проект постановления ГКО без визы. Вскоре после этого Е. И. Смирнов был вызван к И. В. Сталину. В кабинете находились его заместители по Наркомату обороны А. В. Хрулёв и Е. А. Щаденко. Известно, как относился председатель ГОКО И. В. Сталин к тем, кто проявлял различные инициативы, не совпадающие с мнением его и его помощников, и сколько надо было проявить личного мужества, чтобы обратиться непосредственно к нему, как это сделал Е. И. Смирнов.

Вначале И. В. Сталин указал Е. И. Смирнову, что тот неправильно поступил, подготовив проект постановления ГКО, предварительно не согласовав его с начальником Главного управления формирований, заместителем наркома обороны, нарушив тем самым официальный и этический аспекты взаимоотношений в работе между ответственными работниками Наркомата обороны. Е. И. Смирнов доложил, что дважды был у Е. А. Щаденко по данному вопросу и его вина только в том, что он не сумел доказать необходимости формирования этих учреждений с целью предупреждения массовых заболеваний в действующих войсках и поддержания на высоком уровне их боеспособности.

Е. И. Смирнов доложил И. В. Сталину о назначении, задачах и месте работы медицинских учреждений, предусмотренных в проекте постановления, и получил поддержку Верховного Главнокомандующего. В заключении И. В. Сталин обратил внимание Е. А. Щаденко, что тот не должен создавать помехи военным медикам и свою ошибку обязан исправить активным участием в формировании ГВСУ медицинских учреждений [9].

По вопросу готовности военно-медицинской службы к защите войск от особо опасных эпидемических заболеваний Е. И. Смирнову пришлось лично докладывать Верховному Главнокомандующему ещё дважды. Возникшее ранее предположение о том, что И. В. Сталин не желает вникать в детали этого вопроса, оказалось ошибочным. Он вернулся к нему тогда, когда посчитал себя подготовленным к беседе на уровне руководителя государства и Верховного Главнокомандующего.

Личные встречи и беседы со Сталиным послужили руководителю военно-медицинской службы Красной Армии своего рода назиданием. Это характеризует Е. И. Смирнова как государственно мыслящего деятеля, убеждённого и смелого в своих действиях, полагавшего, что в отношениях с высшим руководством страны и армии «...в вопросах, где медицинская компетенция является

единственным основанием и для принятия решения и для несения ответственности за его научную обоснованность и практическую необходимость, не следует прятаться за спину старшего начальника, а тем более руководителя партии и государства» [8].

Совместная работа военных и гражданских органов здравоохранения по профилактике инфекционных заболеваний, их активное взаимодействие на фронте и в тылу по предупреждению массового развития эпидемий, опасных и неизбежных ранее спутников войн, полностью себя оправдали и позволили создать строжайшую систему противоэпидемических мероприятий, включавшую создание противоэпидемических барьеров между фронтом и тылом; систематическое наблюдение с целью своевременного выявления больных с инфекционными заболеваниями и их немедленной изоляции; регулирование санитарной обработкой войск; применение эффективных вакцин и другие мероприятия.

Необходимо отметить, что в годы войны были достигнуты серьёзные успехи в лечении больных с инфекционными заболеваниями. Впервые в истории широкомасштабных войн этих больных не эвакуировали с театров военных действий в тыл страны, а лечили на месте. В результате этого предупреждалось распространение инфекционных заболеваний из тыла в действующую армию. Если во время первой мировой войны летальность в лечебных учреждениях русской армии у заболевших сыпным тифом в среднем составила около 22 %, то в годы Великой Отечественной войны было возвращено в строй более 90 % таких больных. Подобные результаты были обусловлены своевременной разработкой учёными отечественных антибиотиков и обеспечением ими действующей армии.

Благодаря работе химико-фармацевтической и медико-инструментальной промышленности медицинская служба в достаточном объёме обеспечивалась лекарственными средствами, хирургическим инструментарием, расходным материалом. Без снабжения медицинским имуществом, без слаженной работы фармацевтов и аптекарей невозможно было полноценное и своевременное оказание медицинской помощи. ГВСУ заказывало медико-санитарное имущество 240 заводам, которые принадлежали многим общесоюзным и республиканским наркоматам. В короткие сроки были образованы новые фармацевтические учреждения и предприятия.

Все тяжёлые годы войны рядом с Ефимом Ивановичем находились его супруга – полковник медицинской службы Мария Ивановна Смирнова и дочери Лидия и Галина. После окончания в 1934 г. ВМА им. С. М. Кирова Мария Ивановна была оставлена в клинике факультетской терапии, в которой училась в адъюнктуре у проф. М. И. Аринкина. Много лет работала терапевтом, была начальником отделения в госпитале им. Мандрыка в Москве.

Младшая дочь Смирновых Галина Константиновна – филолог, экономист, сотрудница МИДа и Внешторга – всегда была близким отцу товарищем и другом, а её дочь Маша – любимой внучкой в семье. Галина Ефимовна была рядом с родителями в самые тяжёлые периоды их жизни. Она мужественно и самоотверженно боролась за жизнь родителей, когда они уже были пожилыми и тяжело болели.

Галина Ефимовна вспоминала: «... Когда в Красной Армии вводили воинское звание маршалов родов войск, И. В. Сталин позвонил Ефиму Ивановичу и сказал, чтобы тот предоставил свои соображения по поводу введения воинского звания «маршала медицинской службы».

Е. И. Смирнов изложил свои соображения, но начальник тыла Красной Армии генерал А. В. Хрулёв высказался против, потому что остальные службы, входившие в состав тыла (служба горюче-смазочных материалов, вещевого, продовольственной), своих войск не имели. «А потом, – сказал А. В. Хрулёв, – что это за медицинские войска?» И этот вопрос был закрыт, а И. В. Сталин сказал, что «... все и так знают, кто такой Ефим Иванович Смирнов» [10].

Старшая дочь Лидия вышла замуж за военного – Владимира Кирилловича Мерецкова, который дослужился до звания генерал-полковника.

После окончания Великой Отечественной войны, в 1947 г., Е. И. Смирнов был назначен министром здравоохранения СССР и целиком отдался этой работе. В 1950 г. Ефим Иванович тяжело заболел – вследствие тромбофлебита нижних конечностей у него развился инфаркт лёгкого. Он находился в Барвихе в критическом состоянии. Благодаря жене, Марии Ивановне, которая постоянно была при нём, Ефим Иванович пошёл на поправку.

Особенно трудно было Ефиму Ивановичу, когда было сфабриковано «дело врачей». Его отстранили от должности министра здравоохранения СССР и он ожидал ареста. Л. П. Берией был выписан ордер на его арест, но И. В. Сталин не давал разрешения. В доме была напряжённая обстановка. За бывшим министром следили, угрожали по телефону, семья находилась в полной изоляции – с ними никто не общался. Единственным посетителем был профессор А. А. Вишневский.

В мае 1953 г. «дело врачей» было прекращено. Е. И. Смирнов опять стал востребован военной медициной. Несколько месяцев (1953) был начальником ВМА им. С. М. Кирова, затем до 1960 г. вновь возглавил Главное военно-медицинское управление.

Ефим Иванович был очень образованным человеком, много читал, любил поэзию, особенно стихи С. Есенина. У него был прекрасный голос, любил петь русские народные песни и романсы. Любимыми его занятиями были охота и рыбалка.

В 1960 г. Е. И. Смирнова перевели на ответственный пост в Генеральный штаб Вооружённых сил, где он служил ещё четверть века. Новая работа увлекала его, он отдавал ей очень много времени, стараясь не замечать болезни. Когда был уволен в отставку и его с несколькими бывшими главными инспекторами Министерства обороны поставили на партийный учёт в ЦДСА, то это подействовало на него угнетающе. В это же время жена Мария Ивановна сломала шейку бедра.

Когда Е. И. Смирнову исполнилось 80 лет, у него вновь случился инфаркт лёгкого. После интенсивного лечения больной стал понемногу поправляться и его выписали домой.

В октябре 1989 г. Ефим Иванович проходил профилактическое обследование, а его жена находилась на лечении в другом госпитале. 6 октября 1989 г., не дожив до 85-летия несколько дней, Ефим Иванович Смирнов скончался. Похоронен в Москве на Ново-Девичьем кладбище.

Е. И. Смирнов был главным редактором «Энциклопедического словаря военной медицины» (1946–1950), изданного в 6 томах и не имеющего аналогов в мире, многотомного издания «Опыт советской медицины в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.» (1951–1955), а также членом редакционной коллегии и ответственным редактором редакционного отдела БМЭ «Военная медицина. Медицинская служба гражданской обороны» [1].

Е. И. Смирнову было присвоено звание Героя Социалистического Труда, он награждён семью орденами Ленина, тремя орденами Красного Знамени. Ефим Иванович один из немногих медиков награждён полководческим орденом Кутузова I степени, двумя орденами Красной Звезды, а также многими медалями. Был избран почётным членом Хирургического общества им. Н. И. Пирогова, Всесоюзного общества историков медицины, Королевских медицинских обществ Великобритании и Канады, Общества военных врачей США [1].

Имя Ефима Ивановича Смирнова, легендарное ещё при жизни, привлекает всё больше внимания и вызывает чувство искренней симпатии и уважения современников.

С п и с о к л и т е р а т у р ы

1. *Большая медицинская энциклопедия*: В 30 т. 3-е изд. – М.: Сов. энциклопедия, 1982. – Т. 19. – С. 248–251.
2. *Геселевич А. М., Смирнов Е. И.* Николай Иванович Пирогов. – М, 1960. – С. 44.

3. Кнопов М. Ш., Тарануха В. К., Зубков И. А. Совершенствование организации хирургической помощи в ходе Великой Отечественной войны (к 60-летию Великой Победы) // Хирургия. – 2005. – № 5. – С. 61–64.
4. Колесников И. С., Лыткин М. И. Некоторые особенности организации хирургической помощи в начальный период и на заключительном этапе Великой Отечественной войны (1941–1945 гг.) // Вестн. Хирургии. – 2004. – Т. 163, № 4. – С. 86–88.
5. Леонов И. Т. Ефим Иванович Смирнов. – М.: НИО «Квартет», 1995. – 192 с.
6. Очерки истории советской военной медицины / Под ред. Д. Д. Кувшинского, А. С. Георгиевского. – Л.: Медицина, 1968. – 528 с.
7. Павловский Л. Н. Музей стоматологии. – К.: Здоровья, 2011. – 144 с.
8. Санитарная служба русской армии в войне 1914–1917 гг.: Сб. документов. – Куйбышев: Изд-во Куйбышев. ВМА Красной Армии, 1942. – 464 с.
9. Смирнов Е. И. Война и военная медицина. 1939–1945 годы. – М.: Медицина, 1979. – 524 с.
10. Смирнов Е. И. Современное значение основных положений Н. И. Пирогова в военно-полевой хирургии // Вестн. хирургии. – 1959. – Т. 83. – С. 3.
11. Шелепов А. М., Леонов И. Т., Веселов Е. И. Маршал военной медицины. – СПб, 2004. – 282 с.
12. Шелепов А. М., Чумак А. В., Коновалов П. П. Организация эвакуации раненых и больных в период Великой Отечественной войны 1941–1945 гг. // Воен.-мед. журн. – 2004. – № 5. – С. 55–61.
13. ЦАМО, Ф. 67, оп. 12018, д. 2, л. 62–76.

Ю. І. СМІРНОВ – ВИДАТНИЙ ДІЯЧ ВІТЧИЗНЯНОЇ ВІЙСЬКОВОЇ І ЦИВІЛЬНОЇ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Л. М. Павловський (Київ)

У статті наведені відомості про видатного радянського теоретика і організатора охорони здоров'я дійсного члена АМН СРСР, Героя Соціалістичної Праці, генерал-полковника медичної служби Ю. І. Смирнова, який розробив багато питань з теорії і практики цивільної й військової охорони здоров'я. Розглянуто його внесок у вивчення зв'язку між організаційними формами медичного забезпечення військ та принципами військового мистецтва, а також залежність якості медичної допомоги населенню від організаційної структури лікувально-профілактичної мережі. Висвітлена особиста роль Ю. І. Смирнова в удосконаленні організаційних форм медичного забезпечення військ, розвитку теорії і практики етапного лікування з евакуацією за призначенням, в організації протиепідемічного забезпечення військ і розробці ряду актуальних проблем сучасної військової медицини.

Ключові слова: бойові операції, війна, воєнна медицина, госпіталі, госпітальні бази, конференції, ліжка, медичне забезпечення, воєнно-польова хірургія, поранений, хірургія, евакуація.

E. AND. SMIRNOV – THE OUTSTANDING FIGURE OF DOMESTIC MILITARY AND CIVIL PUBLIC HEALTH SERVICES

L. N. Pavlovskiy (Kiev)

The article presents data on the outstanding Soviet theorist and the organizer of Health Care, full member of Academy of Medical Science of the USSR, the Hero of Socialist Work, the colonel general of a health service E.I. Smirnov who has developed a lot on the theory and practice of civil and military public health services. Its contribution to communication between organizational forms of medical maintenance of armies and principles of military art, and also dependence of quality of medical aid to the population on the organizational structure of a treatment-and-prophylactic network were considered. E.I. Smirnova's personal role in improvement of organizational forms of medical maintenance of armies, theory and practice development of intermediate treatments with evacuation to destination, in the organization of antiepidemic maintenance of armies and development number of actual questions of modern military medicine are shown in the article.

Key words: fighting operations, war, military medicine, hospitals, hospital bases, conferences, cots, medical maintenance, field surgery, wounded men, evacuation.

Ціборовський О. М. На варті здоров'я: Історія становлення соціальної медицини і охорони громадського здоров'я в Україні. – К.: Факт, 2010. – 430 с.: іл. Вихід з друку монографії О. М. Ціборовського (45,4 ум.-друк. арк.), присвяченої історії становлення і розвитку соціальної медицини та охорони громадського здоров'я в Україні, став помітною подією у медичному світі України. Провідний науковий співробітник Українського інституту стратегічних досліджень МОЗ України, висококваліфікований і досвідчений фахівець із соціальної медицини та організації охорони здоров'я, який має науковий стаж понад 45 років праці в цій галузі медичної науки, а нині очолює сектор історії медицини, на основі власного досвіду та аналізу понад 1300 друкованих і архівних джерел показав тернистий шлях становлення соціальної медицини як теоретичної основи охорони громадського здоров'я, починаючи з її витоків у стихійній та емпіричній профілактиці і гігієні стародавніх часів і закінчуючи сьогоденням. Ми вважаємо особливо цінним, що історія соціальної медицини описана в тісному зв'язку із загальною історією України, історією української культури й освіти, а також з історією світової медицини.

Метою автора було визначити витoki і джерела формування та поширення соціально-медичних ідей, дослідити умови становлення й утвердження соціальної медицини як наукової дисципліни і предмета викладання та її ролі у формуванні і розвитку охорони громадського здоров'я в Україні, висвітлити роль українських лікарів і вчених у розвитку цих галузей медичної науки і практики. Для цього він провів пошук, виявив і проаналізував великий обсяг друкованих і архівних матеріалів, у тому числі з донедавна закритих архівів Української Народної Республіки і Української Держави за часів гетьмана Павла Скоропадського, обґрунтував методологію і методику вивчення історії соціальної медицини.

О. М. Ціборовський показав, що причинами виникнення і розвитку соціальної медицини як науки про громадське здоров'я та заходи щодо його збереження і зміцнення були необхідність в організації та проведенні масових профілактичних, насамперед протиепідемічних, заходів, потреби військової медицини, зумовлені масовим травматизмом під час воєн, необхідність підвищення якості медичної допомоги шляхом удосконалення медичної освіти, створення умов для використання новітніх ефективних методів діагностики і лікування, забезпечення доступною, кваліфікованою медичною допомогою всіх, навіть найбідніших, прошарків населення, розвиток медичної науки та її диференціація з виділенням гігієнічних дисциплін. Він довів, що поняття «соціальна медицина» як визначення науки про громадське здоров'я і соціальні проблеми медицини сформувалось у процесі розвитку і диференціації медичної науки та профілактики, зокрема їх профілактичного розділу. Воно охоплює та інтегрує поняття соціальної патології, соціальної діагностики, соціальної профілактики і соціальної терапії, тобто включає медичну соціологію та епідеміологію, демографічну і медичну статистику, соціальну гігієну та організацію охорони здоров'я, в тому числі питання управління і економіки. На різних етапах становлення і розвитку цієї дисципліни, залежно від стану знань, визначення проблем і шляхів їх вирішення, її назви змінювались, а такі, як «громадська медицина» і «соціальна гігієна», часом розглядались як синоніми сучасного визначення.

У монографії наведено факти, які свідчать, що політичні та соціально-економічні умови, що склалися в Україні XVI–XVIII ст. (національне відродження в процесі боротьби з релігійно-національними утисками, самоврядування міст за магдебурзьким правом, виникнення козацтва, визвольна війна і створення козацької держави під керівництвом Богдана Хмельницького, відкритість для євро-

пейських впливів), сприяли створенню широкої мережі братських і парафіяльних шкіл, які пропагували початкову освіту серед широких народних мас, освітньо-культурній діяльності Острозької, Замойської і особливо Києво-Могилянської академій, а потім Чернігівського, Переяславського і Харківського колегіумів, в яких слухачі могли отримати ґрунтовну середню та засади вищої освіти і у них була можливість продовжити освіту в спеціальних навчальних закладах і європейських університетах.

Значною, а часом і вирішальною була роль українців у становленні медичної освіти і науки, системи медичної допомоги населенню Російської імперії XVIII – початку XIX ст. Вивчення їхньої діяльності свідчить про високий рівень професійної підготовки, передусім в галузі хірургічної допомоги, яку особливо потребувала імперська армія в умовах постійних війн. Провідні українські медики після отримання звання лікаря продовжували навчання і проходили стажування у багатьох європейських університетах та клініках, в яких одержували науковий ступінь доктора медицини. Вони приділяли серйозну увагу проблемам профілактики і гігієни, були авторами медико-топографічних описів різних регіонів і міст не тільки України, а й інших частин Російської імперії. Цими працями було закладено початок соціально-гігієнічних досліджень у нашій країні. Саме українські лікарі часто були ініціаторами і виконавцями реформ у системі медичної освіти та медичної справи, працювали в центральних і місцевих органах управління охороною здоров'я населення як в столицях Російської імперії, так і в різних її регіонах (Хома Тихорський, Касіян Ягельський, Мартин Тереховський, Петро Погорецький, Никон Карпинський, Павло Шумлянський, Григорій Базилевич, Степан Андрієвський-Прокопович, Яків Саполович та ін.).

Українських лікарів XVIII – початку XIX ст., які працювали в галузі профілактичної медицини, можна вважати предтечами соціальної медицини не тільки в Україні, а й у всій Російській імперії. Серед них слід виділити постаті І. Л. Данилевського, який у 1784 р. захистив дисертацію на науковий ступінь доктора медицини під назвою «Про найкраще медичне управління» і О. Ф. Шафонського, працю якого під назвою «Чернігівського намісництва топографічний опис з коротким географічним та історичним описом Малої Росії» (1784–1787 рр.) справедливо вважають не тільки солідним соціально-гігієнічним дослідженням, а й першою енциклопедією українознавства.

О. В. Корчак-Чепурківський першим почав читати систематичний курс соціальної гігієни не тільки в Україні, а й у Російській імперії, був одним з керівників охорони здоров'я незалежної України, організатором української медичної освіти і науки. Українські вчені зробили великий внесок в опрацювання основного методу соціальної медицини – статистичного.

У монографії О. М. Ціборовського показано, що виникнення і поширення соціально-гігієнічних ідей сприяли залученню прогресивних українських лікарів різних спеціальностей до роботи в організації медичної допомоги, вдосконаленні медичної освіти й управлінні медичною справою, створенні державної системи охорони здоров'я. Першим у світовій історії міністром охорони здоров'я в Австро-Угорщині був видатний український учений-біохімік і громадський діяч з Галичини І. Я. Горбачевський, ініціатором створення міністерства охорони здоров'я в Російській імперії був відомий акушер-гінеколог Г. Є. Рейн, який 17 років працював професором кафедри акушерства і жіночих хвороб Київського університету (1883–1900), а 1907 р. був обраний депутатом Державної Думи другого скликання від Волинської губернії.

Особливо цінною є інформація про формування системи охорони здоров'я в Українській Народній Республіці, Українській Державі за часів гетьмана Павла Скоропадського, в Західно-Українській Народній Республіці, характеристика діяльності провідних учасників цього процесу – міністрів народного здоров'я й опікування та їхніх соратників.

Результатом втілення соціально-медичних ідей в практику було створення системи охорони громадського здоров'я в незалежній Україні. У цю роботу активно

включились українські лікарі-патріоти, які мали досвід як у сфері медицини, так і в громадсько-політичній діяльності. Більшість з них пройшли школу земської медицини, брали участь у першій світовій війні і визвольних змаганнях. І в умовах Української Народної Республіки та Західно-Української Народної Республіки, Української Держави за часів гетьмана Павла Скоропадського та Української Радянської Соціалістичної Республіки попри ідеологічні розходження їхні зусилля були спрямовані на вирішення найактуальніших проблем – боротьбу з епідеміями, опікування постраждалими від війни, голоду і розрухи, охорону материнства і дитинства, забезпечення населення медичною і медикаментозною допомогою. Імена багатьох з них були несправедливо забуті, а деякі безпідставно репресовані, хоча вони зробили вагомий внесок не тільки у становлення системи охорони громадського здоров'я України, а й у розвиток різних галузей медичної науки.

Багато з тих позитивних справ, розпочатих згаданими українськими діячами, було втілено в життя в радянській системі охорони здоров'я, але, на жаль, дискредитовано вульгарним соціологізмом і демагогією, так званим класовим підходом до вирішення проблем охорони здоров'я, принципом «залишкового» фінансування і диктаторськими методами адміністративно-командного управління галуззю.

Під час першої світової війни, революції, інтервенції сусідніх агресивних держав, громадянської війни українські фахівці в галузі соціальної медицини робили спроби реалізувати соціально-медичні ідеї, принципи та методи соціальної медицини, набули величезного досвіду в організації лікувально-профілактичної допомоги військам і мирному населенню в умовах масових уражень, епідемій, голоду, руйнувань тощо. У складний і важкий повоєнний та пореволюційний час вони стали ініціаторами й організаторами нових форм і методів медико-соціальної допомоги – боротьби з наслідками голоду, створення державної санітарної служби та системи охорони материнства і дитинства, організації боротьби із соціальними хворобами, передусім з туберкульозом і венеричними захворюваннями, організації страхової медицини при переході від «бюджетної» системи воєнного комунізму до нової економічної політики. Вони брали активну участь у формуванні оригінальної системи охорони здоров'я, яка ґрунтувалася на принципах єдності наукової і практичної медицини, загальнодоступності, безоплатності, профілактичної спрямованості медичної допомоги як міському, так і сільському населенню.

Великою заслугою автора є те, що у монографії він повертає імена видатних українських лікарів-патріотів історії української медицини і культури.

На основі проведених досліджень О. М. Ціборовський обґрунтовує свій проєкт періодизації історії розвитку соціальної медицини у світі і в Україні. Він справедливо переконує, що вона пов'язана з періодизацією загальної історії та історії медицини. При цьому хронологічні межі історичних періодів у різних країнах різняться залежно від перебігу соціально-економічних, політичних та цивілізаційних процесів. Аналіз зазначених явищ дозволив виділити у світовій та українській історії соціальної медицини шість періодів: стихійної профілактики; емпіричної гігієни та санітарії; становлення медичної освіти і громадської медицини; розвитку наукової гігієни і медико-санітарного законодавства; формування соціальної медицини як науки і розвитку громадської системи охорони здоров'я; розвитку соціальної медицини і формування державної системи охорони здоров'я.

На підставі результатів своїх досліджень О. М. Ціборовський робить не тільки обґрунтовані наукові висновки, які впливають із змісту роботи, а й дає практичні рекомендації щодо використання досвіду наших попередників і результатів цієї праці у сучасній практиці охорони здоров'я і культурно-освітньої роботи.

На мою думку, монографія О. М. Ціборовського є серйозною, фундаментальною науковою працею, яка заслуговує офіційного захисту як докторська дисертація в галузі соціальної медицини та історії медицини і може бути надзвичайно цікавим і цінним посібником для медиків, істориків, культурологів, соціологів, політологів та всіх, хто цікавиться історією української науки і культури.

Л. А. Пиріг (Київ)

ЗМІСТ

Наномедицина

Чекман І. С., Ульберг З. Р., Горчакова Н. О., Небесна Т. Ю., Грузіна Т. Г., Прискока А. О., Дорошенко А. М., Сімонов П. В. (Київ, Україна). Перспективи медичного застосування металічних наночастинок та наноматеріалів..... 3

Екологічні проблеми та здоров'я нації

Колпаков І. Е., Пархоменко В. Н., Вдовенко В. Ю., Степанова Е. І., Базыка Д. А., Кармаус В. Ж., Свендсен Э. Р. (Київ, Україна; Колумбія, США). Функциональное состояние дыхательной и иммунной системы у детей, проживающих на радиоактивно загрязнённой территории 21

Оригінальні дослідження

Сосницькая Т. В. (Київ). Клиническое применение магнитного картирования..... 29

Галютіна О. Ю., Бичак О. В. (Вінниця). Зв'язок безбольової ішемії міокарда з перебігом ревматоїдного артриту та гіпергомоцистеїнемією..... 48

Бойчак М. П., Голод А. Г. (Київ). Структурно-функціональний стан лівого та правого шлуночків серця і фактори, що впливають на параметри внутрішньосерцевої гемодинаміки у хворих з артеріальною гіпертензією та хронічною алкогольною інтоксикацією..... 53

Беляева Н. М., Куриленко І. В., Бойко В. В., Яворовенко О. Б., Алексеєнко Н. Я. (Вінниця). Оцінка функції кровообігу при хронічній ревматичній хворобі серця в практиці медико-соціальної експертизи..... 58

Гаджієва Н. А. (Баку, Азербайджан). Структурно-функціональное состояние сердца у подростков, больных туберкулезом лёгких..... 63

Сивак Л. А., Майданевич Н. М., Лялькін С. А., Аскольський А. В., Алтатъева С. Ю., Багірян М. А., Кліманов М. Ю., Касан Н. В. (Київ). Сучасні принципи хіміотерапевтичного лікування метастатичного раку молочної залози..... 70

Черемухіна О. М. (Київ). Математичне моделювання та прогнозування поширеності очних хвороб..... 75

На допомогу практичному лікарєві

Винник Н. І., Кайдашев І. П. (Полтава). Клиническая характеристика эффективности пиоглитазона в комплексной терапии больных ишемической болезнью сердца на фоне метаболического синдрома..... 82

CONTENTS

Nanomaterials

Chekman I. S., Ulberg Z. R., Gorchakova N. O., Nebesna T. Yu., Gruzina T. G., Priskoka A. O., Doroshenko A. O., Simonov P. V. (Kyiv, Ukraine). The Prospects of Medical Application of Metal-based Nanoparticles and Nanomaterials 3

Ecological problems and Nation Health

Kolpakov I. Ye., Parkhomenko V. N., Vdovenko V. Yu., Stepanova Ye. I., Bazyka D. A., Karmaus W. J., Svendsen E. R. (Kyiv, Ukraine; Columbia, USA). Functional state of the respiratory and immun system in children—residents of the radioactive contaminated territories 21

Original investigations

Sosnytska T. V. (Kiev). Clinical application of magnetic mapping 29

Galyutyna O. Yu., Bychak O. A. (Vinnitsa). Relationship of silent myocardial ischemia with the course of rheumatoid arthritis and hyperhomocysteinemia 48

Boychak M., Holod A. (Kyiv). Structural and functional state of the left and right ventricle and the factors that affect the parameters of intracardiac hemodynamics in patients with hypertension and chronic alcohol intoxication 53

Belyaeva N. N., Kurylenko I. V., Boiko V. V., Yavorovenko O. B., Alekseenko N. Y. (Vinnitsa). Evaluation of the cardiovascular function in patients with chronic rheumatic heart disease in the practice of medical and social expertise 58

Hajiyeva N. A. (Baku, Azerbaidzhan). Structurally-functional status of heart of the tuberculosis in teenagers 63

Syvak L. A., Maidanovich N. N., Lyalkin S. A., Askolsky A. V., Alpatyeva S. Y., Bagiryjan M. A., Klimanov M. Y., Kasap N. V. (Kiev). Modern principles of chemotherapy of metastatic breast cancer 70

Cheremukhina O. M. (Kiev). Mathematical modeling and forecasting the prevalence of eye diseases 75

Guide lines for the practitioner

Vinnik N. I., Kaidashev I. P. (Poltava). Clinical description of effectiveness of pioglitazone in a complex therapy of patients with ischemic heart disease on background of metabolic syndrome 82

<i>Лавренко А. В., Куценко Л. А., Солохина И. Л., Расин М. С., Кайдашев И. П.</i> (Полтава). Эффективность метформина как начальной сахароснижающей терапии больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом типа 2.....	89	<i>Lavrenko A.V., Kutsenko L. A., Solokhina I. L., Racin M. S., Kaidashev I. P.</i> (Poltava). Efficacy of metformin as initial therapy in patients with coronary artery disease and diabetes type 2	
<i>Ольхович Н. В., Грищенко О. М., Пічкур Н. О., Недобой А. М., Трофімова Н. С., Іванова Т. П., Горovenko Н. Г.</i> (Київ). Клініко-лабораторні показники ефективності ферментозамісної терапії хвороби Гоше в Україні	95	<i>Olhovich N. V., Grishchenko O. N., Pichkur N. A., Nedoboi A. M., Trofimova N. S., Ivanov T. P., Gorovenko N. G.</i> (Kyiv). Clinico-laboratory indicators of efficiency fermento-substitution therapy of Gaucher Disease in Ukraine	
<i>Сміян О. І., Васильєва О. Г.</i> (Суми). Динаміка гуморального антиендотоксिनного імунітету у дітей, хворих на негоспітальну пневмонію, на фоні лікування Біфіформом® дитячим.....	105	<i>Smiyan O. I., Vasileva O. G.</i> (Sumy). Dynamics of humoral antiendotoxin immunity in patients with unhospital pneumonia during therapy Bifi-form® Kids	
<i>Амонова Д. С., Ибадова Д. Н.</i> (Самарканд, Узбекистан). Клиническая и бактериологическая эффективность двух режимов дозирования цефтазида и амикацина у больных с вентиляторассоциированной пневмонией	110	<i>Amonova D. S., Ibadova D. N.</i> (Samarkand, Uzbekistan). Clinical and bacteriological efficiency of two modes of ceftazidim and amikacin dosing in patients with ventilator-associated pneumonia	
<i>Крячок І. А., Філоненко К. С., Губарева Г. О., Титоренко І. Б., Новосад О. І., Каднікова Т. В., Алексік О. М., Мартинчик А. В., Куцевий Є. В., Пастушенко Я. В., Куценко Л. Б.</i> (Київ). Ефективність лікування ритуксимабом хворих з неходжкінською лімфомою.....	117	<i>Kryachok I. A., Filonenko K. S., Gubareva A. A., Titorenko I. B., Novosad O. I., Kadenikova T. V., Aleksik E. M., Martynchik A. V., Kushchyovyy E. V., Pastushenko I. V., Kucenko L. B.</i> (Kyiv). Efficiency therapy with rituximab in patients with Non-hodgkin's lymphomas	
<i>Сафронова Л. А., Криштаб Т. П., Авдеева Л. В., Стогній Н. А., Лебедев Д. С.</i> (Київ). Антиалкогольні властивості пробіотичного препарату субалін.....	122	<i>Safronova L. A., Krishtab T. P., Avdeeva L. V., Stogny N. A., Lebedev D. S.</i> (Kyiv). Anti-alcoholic properties of a subalin probiotic drug	
<i>Бубнов Р. В., Строкань А. М., Абдуллаєв Р. Я.</i> (Київ). Проведення регіонарної анестезії нижніх кінцівок під контролем ультрасонографії та нейростимулятора: порівняльне дослідження.....	126	<i>Bubnov R.V., Strokan A. M., Abdullaev R.Ya.</i> (Kyiv). Comparative study of performance of lower extremities blocks under ultrasoundography and nerve stimulator guidance	
<i>Сергеева И. Е.</i> (Киев). Диагностические показатели локального иммунного ответа у больных генерализованным пародонтитом	132	<i>Sergeeva I. E.</i> (Kyiv). Indexes of local cellular immunity for patients with generalized periodontitis	
Історія медицини		History of medicine	
<i>Павловский Л. Н.</i> (Киев). Е. И. Смирнов – выдающийся деятель отечественного военного и гражданского здравоохранения	136	<i>Pavlovskiy L. N.</i> (Kyiv). E. I. Smirnov – the outstanding figure of domestic military and civil public health services	
Рецензії		Review	
<i>Пиріг Л. А.</i> (Київ). О. М. Ціборовський. На варті здоров'я: Історія становлення соціальної медицини і охорони громадського здоров'я в Україні	152	<i>Pyrig L. A.</i> (Kiev). O. M. Tsyborovsky. On the guard of health: History of social medicine foundation and health care in Ukraine	