

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

АКТИВНІСТЬ МЕТАЛОФЕРМЕНТІВ ОРГАНІВ І ТКАНИН ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ПРИ ДІЇ ЕТАНОЛУ

Л.М. Дереча, В.В. М'ясоєдов, Ю.Г. Беспалов, К.В. Носов**

Харківський національний медичний університет

** Науково-дослідна лабораторія моделювання адаптаційних механізмів
Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна*

Наведено особливості змін активності металоферментів у тварин при короткочасній і тривалій дії етанолу. Показано виразність змін активності ферментів залежно від тривалості дії етанолу, які збільшуються з часом інтоксикації, що може бути використано в медичній практиці для біохімічної діагностики стану і ступеня алкогольної інтоксикації.

Ключові слова: етанол, споживання етанолу, металоферменти.

У даний час відзначено великі успіхи в розвитку медико-біологічних наук, які є підґрунтям у розробці методів діагностики, лікування та профілактики захворювань, пов'язаних з алкогольною інтоксикацією. Особливої значущості в умовах сьогодення набуває з'ясування біохімічних змін в органах і тканинах при дії етанолу [1–3].

Ферментативні зміни являють собою один із проявів реакції організму на надлишкове надходження в організм етилового алкоголю [4]. Незважаючи на численні публікації з питань впливу етанолу на організм, дані щодо

дослідження активності металоферментів, зокрема, алкогольдегідрогенази (АДГ), лактатдегідрогенази (ЛДГ), аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), лужної фосфатази (ЛФ) і гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), в органах і тканинах за дії етанолу є розрізненими і суперечливими [5–7], що зумовлює актуальність дослідження впливу етанолу на активність ферментів у організмі.

Метою роботи було визначення в органах і тканинах тварин при короткочасній (1 і 5 год) і тривалій (15 діб, 1 і 3 міс) дії етанолу актив-

Таблиця 1. Активність ферментів у крові експериментальних

Група тварин	АДГ	ГГТП
Контроль	0,330±0,011	0,0532±0,0037
Одноразове введення етанолу, через 1 год	0,356±0,022	0,0580±0,0037
Контроль	0,330±0,030	0,0540±0,0026
Одноразове введення етанолу, через 5 год	0,334±0,022	0,059±0,023
Контроль	0,330±0,013	0,0546±0,0044
Введення етанолу протягом 15 діб	2,387±0,067*	0,0825±0,0025*
Контроль	0,3280±0,0162	0,0546±0,0057
Введення етанолу протягом 1 міс	2,7290±0,0855*	0,1093±0,0350*
Контроль	0,329±0,013	0,0538±0,0037
Введення етанолу протягом 3 міс	3,167±0,037*	0,1620±0,0041*
Контроль	0,326±0,015	0,0542±0,0030
Введення етанолу протягом 3 міс із місячною післядією	1,8150±0,0249*	0,0730±0,0018*

* $p < 0,05$; достовірно при порівнянні з контролем. Тут і в табл. 2, 3.

ності АДГ, ЛДГ, АлАТ, АсАТ, ЛФ і ГГТП, що беруть участь у детоксикації етанолу, окисно-відновних процесах, реакціях специфічного метаболізму в організмі.

Матеріал і методи. В експериментах було використано 120 щурів лінії WAG/G LacSto, по 10 тварин у кожній серії. Дослідження проводили відповідно до вимог «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються в експериментальних та інших наукових цілях». В експерименті тваринам через зонд у шлунок вводили 30 % розчин етанолу (5 г/кг маси тіла) згідно з [9] разово (короткочасна дія етанолу) та щоденно в той самий час натще (тривала дія етанолу); контрольні тварини одержували аналогічний об'єм фізіологічного розчину. Експериментальні тварини були розподілені на групи: 1-ша — короткочасна дія — одноразове введення розчину етанолу, декапітація через 1 і 5 год; 2-га — тривала дія — щоденне введення розчину етанолу протягом 15 діб, 1 і 3 міс, а також протягом 3 міс з декапітацією через 1 міс після останнього введення розчину етанолу.

Активність ферментів у сироватці крові та гомогенатах тканин визначали спектрофотометричними методами на біохімічному аналізаторі FP-901 фірми «Labsystems» (Фінляндія). Активність АДГ визначали за методом [9], активність ЛДГ, ЛФ, ГГТП, АсАТ і АлАТ — уніфікованими клінічними методами з використанням наборів реактивів фірми «Labsystems» (Фінляндія).

Статистичний аналіз проводили за допомогою пакета Statistica V. 6.0. Для перевірки гіпотези про рівність генеральних середніх двох незалежних вибірок використовували статистичний t-критерій Стьюдента з попе-

реднім визначенням нормальності розподілу варіант [10].

Результати. Оцінка ферментативної активності АДГ, ГГТП, АсАТ, АлАТ, ЛДГ і ЛФ свідчила про їхнє різке підвищення в сироватці крові груп тварин при тривалій дії етанолу. Так, дослідженнями встановлено збільшення активності АсАТ, АлАТ і ЛФ при короткочасній дії етанолу, а також активності АДГ, ГГТП, АсАТ, АлАТ і ЛФ при введенні етанолу протягом 15 діб і активності АДГ, ГГТП, АсАТ, АлАТ, ЛДГ і ЛФ при введенні етанолу протягом 1 і 3 міс. При введенні етанолу протягом 3 міс із місячною післядією активність АДГ, ГГТП, АлАТ і ЛФ залишалась збільшеною. Результати вивчення короткочасної та тривалої дії етанолу на активність металоферментів у сироватці крові наведені в табл. 1.

Отже, характерним було підвищення активності ферментів, які відіграють ключову роль в окисно-відновних процесах, забезпеченні біоенергетичного гомеостазу організму, характеризують стан функції печінки, нирок і серця, вказуючи на деструктивні процеси, що відбуваються в цих життєво важливих органах.

Через 1 год після одноразового введення етанолу в сироватці крові спостерігалось збільшення активності АлАТ на 53,1 %, активності АсАТ — на 40,5 %. Через 5 год після одноразового введення етанолу активність ЛФ була збільшеною на 17,1 %.

У сироватці крові при введенні етанолу протягом 15 діб спостерігалось збільшення активності АДГ на 86,2 %, активності ГГТП, АсАТ, АлАТ і ЛФ — відповідно на 33,8; 31,2; 38,3 і 49,2 %; при введенні етанолу протягом

тварин при дії етанолу, ($M \pm m$) мккат/л

ЛДГ	АсАТ	АлАТ	ЛФ
36,400±0,552	0,556±0,031	0,5980±0,0238	5,730±0,227
35,590±1,136	0,935±0,036*	1,2750±0,0509*	5,740±0,206
36,390±0,606	0,556±0,028	0,5870±0,0292	5,700±0,271
35,66±1,18	0,5970±0,0227	0,590±0,026	6,880±0,303*
35,960±0,628	0,557±0,031	0,5930±0,0314	5,710±0,292
36,30±1,18	0,8100±0,0639*	0,9610±0,0574*	11,230±0,801*
35,760±1,201	0,550±0,031	0,5980±0,0260	5,670±0,184
45,520±1,126*	1,1450±0,0368*	1,2030±0,0584*	18,940±0,574*
36,520±0,574	0,553±0,035	0,5860±0,0346	5,660±0,314
47,490±1,212*	1,6400±0,0639*	1,4460±0,0768*	20,340±0,703*
36,720±0,671	0,55±0,03	0,6080±0,0303	5,710±0,216
35,680±1,212	0,6530±0,0725*	1,1000±0,0693*	9,010±0,498*

1 міс — активність АДГ збільшилась на 88,0 %, активність ЛДГ — на 21,4 %, активність АсАТ, АлАТ, ЛФ і ГГТП — відповідно на 50,0; 52,0; 50,3 і 70,1 %; протягом 3 міс активність АДГ була збільшеною на 89,6 %, активність ЛДГ — на 23,1 %, активність АсАТ, АлАТ, ГГТП і ЛФ — відповідно на 66,3; 59,5; 66,8 і 72,2 %. Слід відмітити, що при введенні етанолу протягом 1 і 3 міс відхилення показників активності АсАТ від таких у контрольній групі було більше, ніж таке АлАТ. При введенні етанолу протягом 3 міс із місячною післядією активність АДГ, АлАТ, ЛФ, ГГТП, АсАТ залишалась збільшеною відповідно на 82,0; 44,7; 36,6; 25,8 і 15,8 %.

Найбільше збільшення активності ферментів спостерігалось при алкоголізації тварин протягом 3 міс. При введенні етанолу протягом 3 міс із місячною післядією активність ферментів наближалась до показника контрольної групи, хоча підвищеною ще залишалась активність АДГ, ГГТП, АлАТ, АсАТ і ЛФ.

Динаміка активності ферментів у печінці характеризувалась зниженням активності ГГТП (на 35,3 %) і підвищенням активності АсАТ, АлАТ, ЛФ, ЛДГ (відповідно на 33,3; 30,0; 14,9; 14,7 %). Така картина активності ферментів у сироватці і печінці притаманна деструктивним процесам, що відбуваються при токсичних ураженнях внутрішніх органів, у першу чергу печінки і серця. У серці досліджуваних тварин спостерігалось зниження активності АлАТ, АсАТ, ГГТП (відповідно на 50,9; 40,7 і 38,9 %) і підвищення активності ЛФ і ЛДГ (відповідно на 54,9 і 10,9 %), табл. 2.

При тривалій дії етанолу відбувались зміни активності досліджуваних ферментів у

головному мозку, нирках, селезінці. Так, спостерігалось підвищення активності ЛДГ у головному мозку на 12,5 % і зниження її активності у нирках на 31,4 %, а також зниження активності ЛФ у головному мозку, нирках і селезінці відповідно на 56,7; 45,8; 35,0 % (табл. 3).

Отже, зміни активності металоферментів у тварин при дії етанолу полягали:

- у підвищенні активності АДГ (в середньому на 87,9 %), АсАТ, АлАТ, ГГТП і ЛФ (в середньому на 55,3 %, причому зміни активності АсАТ були більш вираженими, ніж активності АлАТ, а зміни активності АДГ і ГГТП виразнішими, ніж такі інших ферментів), ЛДГ (в середньому на 22,3 %), виразність змін активності яких залежала від тривалості дії етанолу, збільшуючись з часом інтоксикації і залишаючись підвищеними (для АДГ, ГГТП, АлАТ, АсАТ і ЛФ) навіть при подальшій тривалій відсутності впливу етанолу;

- у переважному зниженні активності ГГТП у печінці і серці, підвищенні активності АсАТ і АлАТ у печінці та її зниженні в серці, підвищенні активності ЛФ у серці та її зниженні у нирках, селезінці і головному мозку.

Таким чином, зміна активності широкого спектра ферментів дає підстави зробити висновок про глибокі порушення окисно-відновних процесів, метаболізму основних енергетичних і пластичних речовин (білків, жирів, вуглеводів) при тривалій дії етанолу, що може призводити до дезорганізації і деструкції клітинних структур та їх компонентів.

У реакції організму на стресори різної природи наявні системні ефекти, які не можуть бути однозначно інтерпретовані. Систем-

Таблиця 2. Активність ферментів у печінці і серці експериментальних тварин при тривалій дії етанолу, ($M \pm t$) мкат/л

Орган	Група тварин	ЛДГ	АсАТ	АлАТ	ЛФ	ГГТП
Печінка	Контроль	0,29±0,01	0,060±0,005	0,070±0,005	1,71±0,16	0,17±0,01
	Експеримент	0,34±0,01*	0,090±0,002*	0,100±0,004*	2,01±0,01*	0,11±0,01*
Серце	Контроль	0,49±0,12	0,27±0,02	0,55±0,15	0,32±0,04	0,18±0,04
	Експеримент	0,55±0,09*	0,16±0,01*	0,27±0,01*	0,71±0,03*	0,11±0,03*

Таблиця 3. Активність металоферментів у головному мозку, нирках, селезінці експериментальних тварин при тривалій дії етанолу, ($M \pm t$) мкат/л

Орган	Група тварин	ЛДГ	ЛФ
Головний мозок	Контроль	31,1±0,8	0,097±0,002
	Експеримент	35,0±0,9*	0,0420±0,0015*
Нирки	Контроль	60,2±0,9	0,072±0,001
	Експеримент	41,3±1,0*	0,039±0,002*
Селезінка	Контроль	20,3±0,8	0,080±0,003
	Експеримент	20,1±1,3	0,052±0,002*

ний підхід [11] є бажаним, зокрема, для врахування можливості конкуренції між антиоксидантними чинниками, і можливим на основі відомих евристичних концептуальних моделей (ЕКМ) адаптаційних механізмів [12–14]. Перспективним є, зокрема, запропонований варіант ЕКМ, який описує як систему з двох агентів («хижак–жертва»), що конкурують [13].

Аналіз результатів експериментів показав, що відображені в структурі кореляційних співвідношень системні ефекти, пов'язані з конкуренцією між «хижаками», більш виразні, ніж співвідношення «хижак–жертва». Тому надалі використовували варіант ЕКМ, що імітував конкурентні співвідношення, доповнені випадковими, зумовленими флуктуаціями ефектами [12]. Робочі гіпотези, що генерували на основі результатів експериментів, перевіряли на основі даних про системні аспекти співвідношень між ЛДГ і АДГ — ферментами, для функціонування яких потрібний один і той самий мікроелемент — цинк. Контролю відповідав варіант ЕКМ, в якому була відсутня конкуренція між агентами, їх динаміку визначає тільки внутрішньоагентна конкуренція. При цьому флуктуації відсутні, початкові значення агентів розрізняються, що визначає їх зміни в різних фазах. Динаміка системи в цьому варіанті експерименту наведена на рис. 1. Дані рис. 1 свідчать про те, що функціональні залежності між значеннями агентів такі, що можна припускати виражену негативну кореляцію між ними. У матеріалах експерименту (в контролі) такий ефект спостерігається відносно ЛДГ і АДГ, між активностями яких має місце статистично достовірною ($p < 0,05$) негативна кореляція між їх активностями ($r = -0,81$).

Значення агентів, бали

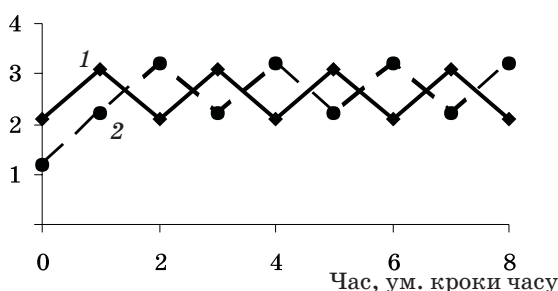
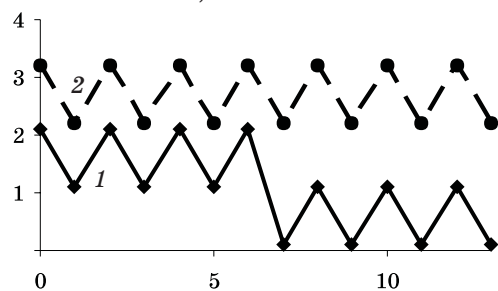


Рис. 1. Динаміка системи з двох агентів: A1 (1) і A2 (2) — у варіанті ЕКМ, що імітує умови відсутності конкуренції між агентами

Експерименту з тривалим введенням етанолу відповідає варіант ЕКМ, в якому наявна жорстка (з витісненням «слабкішого» агента, зниженням його рівня) конкуренція між агентами, їхню динаміку визначає також внутрішньоагентна конкуренція. Динаміка системи

(рис. 2) характеризується тим, що функціональні залежності між значеннями агентів такі, що можна припускати послаблення або навіть відсутність вираженої кореляції між ними. В експерименті такий ефект спостерігали відносно ЛДГ і АДГ, між активностями яких має місце статистично недостовірною ($p > 0,1$) негативна кореляція ($r = -0,04$).

Значення агентів, бали



Час, ум. кроки часу

Рис. 2. Динаміка системи з двох агентів: A1 (1) і A2 (2) — у варіанті ЕКМ, що імітує умови жорсткої конкуренції між агентами з флуктуаціями. Флуктуації (у вигляді зниження на одиницю значення агента A1) мають місце на сьомому умовному кроці часу

Обговорення результатів. Отже, у дослідженнях встановлено збільшення активності АсАТ, АлАТ і ЛФ при короткочасній дії етанолу, а також активності АДГ, ГГТП, АсАТ, АлАТ і ЛФ при введенні етанолу протягом 15 діб, активності АДГ, ЛДГ, ГГТП, АсАТ, АлАТ і ЛФ при введенні етанолу протягом 1 і 3 міс. При введенні етанолу протягом 3 міс із місячною післядією активність АДГ, ГГТП, АлАТ, АсАТ і ЛФ залишалась збільшеною. Гіперферментемія може бути пояснена підвищеною проникністю клітинних мембран, індукцією етанолом синтезу низки ферментів, зокрема АДГ.

Зміни активності металоферментів у тварин в умовах короткочасної і тривалої дії етанолу полягали у суттєвому підвищенні активності АДГ (в середньому на 87,9 %), АсАТ, АлАТ, ГГТП і ЛФ (в середньому на 55,3 %), ЛДГ (в середньому на 22,3 %) у сироватці крові, виразність змін активності яких залежала від тривалості дії етанолу. Активність АДГ, ГГТП, АлАТ, АсАТ і ЛФ збільшувалась з часом інтоксикації і залишалась підвищеною навіть при подальшому припиненні введення етанолу.

Зміни активності металоферментів в органах і тканинах експериментальних тварин в умовах тривалої дії етанолу полягали у переважному зниженні активності ГГТП у печінці і серці, підвищенні активності АсАТ і АлАТ у печінці та її зниженні в серці, підвищенні активності ЛФ у серці та її зниженні у нирках, селезінці й головному мозку.

Результати аналізу активності органоспецифічних ферментів дозволяють дійти висновку про те, що за даних умов відбувається ушкоджуюча дія етанолу на серце, печінку, головний мозок, нирки і селезінку. Виявлені зміни можуть бути причиною і разом з тим свідчити про дисметаболичні явища в організмі тварин під впливом етанолу. Підвищення активності АсАТ і АлАТ у тварин з одноразовою і тривалою дією етанолу в сироватці крові свідчить про органічні порушення у печінці внаслідок дії етанолу.

При тривалій дії етанолу виявляється суттєве підвищення активності ГГТП у сироватці крові, що може бути пов'язано із загальним ураженням печінки, викликаним етанолом. У період припинення дії етанолу активність ГГТП наближається до величин контрольної групи. Особливістю активації ферментних систем печінки при тривалій дії етанолу є переважне підвищення активності ГГТП порівняно з активністю АсАТ і АлАТ [15]. Зміна активності ферментів в органах і тканинах може свідчити про поступову компенсацію з подальшим розвитком інтоксикації етанолом.

Одержані результати щодо суттєвого підвищення активностей АДГ, ГГТП, ЛДГ, ЛФ, АсАТ і АлАТ у сироватці крові тварин за умов короткочасної і тривалої дії етанолу, дані щодо виразності змін активностей зазначених ферментів залежно від тривалості дії етанолу, які збільшуються з часом інтоксикації, можуть бути використані в медичній практиці для біохімічної діагностики стану і ступеня алкогольної інтоксикації, а більш стійкі зміни активності, характерні для АДГ, ГГТП, АлАТ, АсАТ і ЛФ, дозволять використовувати їх для виявлення алкогольної інтоксикації у осіб через тривалий час після вживання алкоголю.

Діагностика цих станів у осіб, що вживають алкогольні напої, може бути потрібною для визначення лікувальної тактики або застосування щодо потенційних алкоголіків профілактичних заходів, визначення осіб так званої групи ризику, схильних до вчинення різних правопорушень, обґрунтування доцільності за вироком суду направлення їх на примусове лікування у разі вчинення злочину на ґрунті алкоголізму тощо.

Література

1. *Нужный В. П.* Механизмы и клинические проявления токсического действия алкоголя / В. П. Нужный // *Руководство по наркологии* : в 2 т. / под ред. чл.-кор. РАМН проф. Н. Н. Иванца. — М. : Медпрактика, 2002. — Т. 1. — С. 74–93.
2. *Crabb D.* Overview of the role of alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase and their variants in the genesis of alcohol-related pathology / D. Crabb, M. Matsumoto, D. Chang // *Proc. Nutr. Soc.* — 2004. — № 63 (1). — P. 49–63.
3. *Kushnir E. A.* Polyoxidonium in the immunological correction of alcoholic motivation / E. A. Kushnir, M. L. Lovat, M. F. Obukhova // *Immunology*. — 2004. — № 2. — P. 87.
4. *Яковченко В. Я.* Оценка диагностической значимости лабораторных показателей у больных алкоголизмом / В. Я. Яковченко, В. Н. Шилов, Н. Р. Косинова // *Вопросы наркологии*. — 1989. — № 1. — С. 12–15.
5. *Шипулин В. П.* Алкогольная болезнь печени / В. П. Шипулин // *Здоров'я України*. — 2001. — № 4. — С. 3.
6. *Бабак О. Я.* Панкреатические ферменты в лечении больных с алкогольным поражением печени и поджелудочной железы / О. Я. Бабак // *Сучасна гастроентерологія*. — 2002. — № 1 (7). — С. 33–35.
7. *Куценко С. А.* Основы токсикологии / С. А. Куценко // *Российский биомедицинский журнал*. — 2003. — Т. 4. — С. 119–128.
8. *Амбрушкевич Ю. Г.* Биохимические механизмы, ответственные за развитие гепатотоксичности этанола / Ю. Г. Амбрушкевич, М. И. Бушма // *Достижения медицинской науки Беларуси*. — 2001. — Вып. 6. — С. 34–35.
9. *Skursky L.* A sensitive photometric assay for alcohol dehydrogenase activity in blood serum / L. Skursky, J. Kovar, M. Stachova // *Anal. Biochem.* — 1979. — Vol. 99. — P. 65–71.
10. *Лакин Г. Ф.* Биометрия / Г. Ф. Лакин. — М. : Высшая школа, 1990. — 352 с.
11. *Барабой В. А.* Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В. А. Барабой, Д. А. Сутковой : в 2 ч. / под ред. Ю. А. Зозули. — К. : Черныбыльинтеринформ, 1997. — Ч. I. — С. 42.
12. Эвристическая концептуальная модель развития генерализованного адаптационного синдрома, учитывающая случайные факторы (флуктуации) / Ю. Г. Беспалов, К. В. Носов, Г. И. Градиль, И. К. Сосин // *Применение лазеров в медицине и биологии* : XXVIII Междунар. науч.-практ. конф. : материалы конф. — Ялта, 2007. — С. 116–117.
13. *Дереча Л. Н.* Интерпретация результатов эвристического концептуального моделирования генерализованного адаптационного синдрома на материале структуры корреляционных плеяд параметров антиоксидантной защиты организма / Л. Н. Дереча // *Применение лазеров в медицине и биологии* : XXVIII Междунар. науч.-практ. конф. : материалы конф. — Ялта, 2007. — С. 120–121.
14. Системні аспекти гомеостазу і діагностика смерті від отруєння етиловим алкоголем / В. В. М'ясоєдов, Л. М. Дереча, Ю. Г. Беспалов, К. В. Носов // *Актуальні питання та перспективи розвитку судової медицини та криміналістики* : міжнар. наук.-практ. конф. : матеріали конф. — Харків : Право, 2005. — С. 167.

15. Глухова Л. Г. Изменение активности ферментов и электролитного состава сыворотки крови при последовательном действии этанола и хлороорганических пестицидов / Л. Г. Глухова // Гигиена и санитария. — 1991. — № 2. — С. 58–59.

АКТИВНОСТЬ МЕТАЛЛОФЕРМЕНТОВ ОРГАНОВ И ТКАНЕЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ДЕЙСТВИИ ЭТАНОЛА

Л.Н. Дереча, В.В. Мясоедов, Ю.Г. Беспалов, К.В. Носов

Приведены особенности изменений активности металлоферментов у животных при кратковременном и длительном действии этанола. Показана выразительность изменений активности ферментов в зависимости от длительности действия этанола, которые увеличиваются со временем интоксикации, что может быть использовано в медицинской практике для биохимической диагностики состояния и степени алкогольной интоксикации.

Ключевые слова: этанол, употребление этанола, металлоферменты.

ACTIVITY OF METALLIC ENZYMES OF ORGANS AND TISSUES EXPERIMENTAL ANIMALS AT ETHANOL ACTION

L.N. Derecha, V.V. Myasoedov, Yu.G. Bespalov, K.V. Nosov

The peculiarities of metalloenzymes activity changes in the blood of animals are shown at short- and long-term ethanol action. The features of changes of activity of metallic enzymes at animals at brief and protracted ethanol action are resulted. Expressiveness of changes of activity of enzymes depending on duration of ethanol action is shown, increasing in course of time intoxications, that the states and degrees of alcoholic intoxication can be used in medical practice for biochemical diagnostics.

Key words: ethanol, consumption of ethanol, metalloenzymes.

Поступила 03.12.08

СОСТОЯНИЕ ОКИСЛИТЕЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ, ВОЗНИКШЕЙ НА ФОНЕ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Е.А. Павлова

Харьковский национальный медицинский университет

Изучены закономерности процессов перекисного окисления липидов и активности антиоксидантной системы при хронической сердечной недостаточности, возникшей на фоне болезни сердца, до и после общепринятой терапии. Установлено, что при хронической сердечной недостаточности различной степени тяжести, возникшей на фоне ишемической болезни сердца, в крови больных как до, так и после лечения сохраняется выраженная активация перекисного окисления липидов, что обусловлено истощением возможностей антиоксидантной защиты и слабым влиянием общепринятой терапии.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система.

Активация процесса неферментативного перекисного окисления липидов (ПОЛ) — универсальная реакция живых систем на воздействие стресс-агентов (механической, физической, химической, биологической и психоэмоциональной природы), являющихся общим, неспецифическим звеном возмущающих воздействий [1–12]. «Окислительный стресс» — нарушение баланса между продукцией свободных радикалов и механизмами антиоксидантного контроля — играет одну из ключевых ролей в патогенезе различных заболеваний, оказывает разностороннее влияние на функции мембранных и мембраносвязанных белков, целостность мембран и является основным молекулярным механизмом повреждений сердца и сосудов стрессорной и ишемической природы [13, 14]. Одной из самых распространенных нозологий, приводящих к развитию тяжелых осложнений, в том числе и к хронической сердечной недостаточности (ХСН), является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [15]. Учитывая важную патогенетическую роль свободнорадикального окисления как мощного фактора мембраноде-

струкции, актуальным является исследование окислительно-антиоксидантного гомеостаза при ХСН.

Целью настоящего исследования явилось изучение закономерностей процессов ПОЛ и активности антиоксидантной (АО) системы при ХСН, возникшей на фоне ИБС, до и после общепринятой терапии.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 27 человек зрелого и пожилого возраста (35–65 лет). Из них 9 человек (группа А, контрольная) — больные ИБС со стабильной стенокардией напряжения I функционального класса (ФК), сердечная недостаточность отсутствует, т. е. обычные нагрузки в этой группе не провоцировали одышку, ангинозные боли, сердцебиение; 9 наблюдаемых (группа В) — больные ИБС II ФК (одышка, сердцебиение, ангинозные боли возникали при обычной нагрузке), ХСН IIА ст. (застойные явления были выражены слабо, по одному кругу кровообращения, чаще после нагрузки); 9 наблюдаемых (группа С) — больные ИБС III ФК (незначительные нагрузки вызывали одышку, ангинозные боли, сердцебиение), ХСН IIБ ст.

Содержание продуктов ПОЛ и активность ферментов АО-системы

Показатель	Группы			
	А		В	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МДА, нМ/л	7,61±0,47	6,03±0,34	6,52±0,83	5,97±0,55
ДК, мкМ/л	120,7±9,5	98,01±3,96	104,51±12,54	116,77±13,37
Каталаза, мккат/мг Нв	6,46±1,48	9,97±1,34	8,22±2,07	11,81±1,66
Супероксиддисмутатаза, мккат/мг Нв	26,12±2,43	28,37±2,80	23,18±3,44	28,42±2,19

Примечание. $p \leq 0,05$; достоверно при сравнении с показателем: * контроля; # группы С до лечения;

(бивентрикулярная недостаточность, застойные явления носили стойкий характер). Длительность заболевания колебалась от 3 мес до 5 лет. При определении ФК стенокардии напряжения пользовались критериями Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (НУНА), диагноз устанавливали на основании жалоб, анамнеза заболевания, данных объективного обследования, 6-минутного теста-ходьбы.

Показатели ПОЛ и АО-системы изучали в плазме крови и эритроцитах до и после курса стандартной терапии. О состоянии ПОЛ судили по содержанию в исследуемых образцах первичных активных продуктов ПОЛ — диеновых конъюгат (ДК) и малонового диальдегида (МДА), о функционировании АО-системы — по активности в эритроцитах ключевых АО-ферментов — каталазы и супероксиддисмутазы (СОД).

Для определения показателей ПОЛ плазму отбирали в чистые сухие пробирки, эритроциты трижды отмывали охлажденным 0,9 % раствором NaCl и гемолизировали дистиллированной водой (1:1). Затем часть гемолизата (0,1–0,5 мл) разводили в 200 раз дистиллированной водой и из этого разведения брали необходимое количество для определения активности ферментов АО-системы. К остатку гемолизата добавляли равное по объему количество хлороформэтанольной (1:1) смеси, затем центрифугировали 15 мин при 50 с^{-1} , после чего из верхнего слоя брали необходимое количество жидкости для определения продуктов ПОЛ — ДК и МДА.

Показатели ПОЛ и АО-системы определяли спектрофотометрически на спектрофотометре СФ-4А с использованием разных длин волн. Уровень ДК в пробе определяли по методу А.М. Карпищенко [16] при длине волны 233 нм (против этилового спирта) и выражали в мкМ/л крови; содержание МДА — при длине волны 532 нм по методу Т.К. Федоровой [17], основанному на реакции между МДА и тиобарбитуровой кислотой, которая при высокой температуре в кислой среде протекает с образованием окрашенного триметидилового комплекса. Активность каталазы определяли

по методу М.А. Королюка с соавт. [18], основанному на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс, при длине волны 410 нм, рассчитывали по формуле и выражали в мккат/мг Hb. Активность СОД определяли методом окисления кверцетина в модификации В.А. Костюка с соавт. [18]. Оптическую плотность проб устанавливали при длине волны 406 нм сразу и через 20 мин инкубации при температуре $37\text{ }^{\circ}\text{C}$. Активность СОД рассчитывали по формуле и выражали в мккат/мг Hb.

Статистическую обработку результатов исследований осуществляли непараметрическим (ранговым) методом Манна–Уитни с использованием программного пакета STATISTICA v. 6.0 (компания StatSoft, Inc[®]) [19].

Результаты. Анализ показателей, характеризующих состояние ПОЛ, — МДА и ДК («ранних перекисей») показал, что в крови больных ИБС, осложнившейся ХСН средней (группа В) и тяжелой (группа С) степени, до начала лечения отмечалось незначительное снижение активности продуктов ПОЛ относительно контроля: МДА — в 1,17 и 1,22 раза и ДК — в 1,15 и 1,07 раза соответственно. После окончания курса лечения оставалась тенденция к снижению концентрации МДА в крови пациентов группы В в 1,09 раза по сравнению с исходным и в 1,01 раза по сравнению с контролем, в то время как у пациентов группы С концентрация МДА была достоверно в 1,01 раза выше исходной и в 1,05 раза ($p > 0,05$) больше, чем в контроле. Концентрация ДК в крови больных групп В и С до начала лечения также была немного ниже контроля: в 1,15 и 1,07 раза соответственно. После лечения в группе В отмечалась тенденция к увеличению концентрации ДК в 1,12 раза относительно исходного уровня и в 1,19 раза относительно контроля, в то время как в группе С оставалось незначительное снижение концентрации ДК в крови в 1,07 раза относительно исходного уровня, однако она в 1,08 раза превышала данные контроля (таблица).

Таким образом, под влиянием общепринятой терапии концентрация ДК у больных групп

в крови больных при ХСН, возникшей на фоне ИБС

С		Различие по U-критерию			
		между А и В		между А и С	
до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
6,24±0,62	6,33±0,53	-1,09	-0,06	-1,37	0,30
113,14±11,91	105,43±9,97	-16,20	18,76	-7,56	7,42
5,53±1,09	11,53±1,73 [#]	1,76	1,84	-0,93	1,56
18,20±2,28	26,41±2,00 [@]	-2,94	0,05	-7,92*	-1,96

[@] $p \leq 0,01$; достоверно при сравнении с показателем группы С до лечения.

В и С, а также концентрация МДА у больных группы С превышали контрольные значения, что, видимо, связано с реперфузией ишемизированного сердца и с новой вспышкой разрушительных эффектов продуктов ПОЛ, которые следует рассматривать как объективный критерий тяжести процесса и показатель перехода организма в стадию истощения активности АО-системы.

При изучении АО-системы в крови больных ИБС, осложнившейся ХСН средней и тяжелой степени, до начала лечения было установлено увеличение активности каталазы относительно контроля в 1,27 раза в группе В и ее уменьшение в 1,17 раза в группе С. При этом активность СОД уменьшалась у больных групп В и С — в 1,13 и 1,44 раза соответственно. После лечения отмечалось дальнейшее, однако статистически недостоверное увеличение активности каталазы в 1,44 раза у больных группы В и достоверное — в 2,08 раза ($p < 0,001$) — у больных группы С по сравнению с исходными значениями, а также незначительное ее увеличение — в 1,18 раза — у больных группы В и снижение — в 1,07 раза ($p > 0,05$) — у больных группы С относительно контроля. В то же время наблюдалось небольшое увеличение активности СОД относительно исходных значений — в 1,23 раза — в группе В и достоверное — в 1,45 ($p < 0,001$) — в группе С и незначительное увеличение активности СОД — в 1,01 раза — в группе В и ее снижение — в 1,07 раза — в группе С относительно контрольного уровня (таблица).

Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии общепринятой терапии, приводящей к стабилизации процессов

пероксидации в клетках больных ИБС, осложнившейся ХСН средней и тяжелой степени, из-за увеличения активности каталазы и СОД относительно исходных значений, но, по-видимому, в силу более выраженной активации ПОЛ и менее выраженного компенсаторного действия ферментов АО-защиты, имеющегося напряжения и истощения АО-резервов организма в условиях хронического нарушения кровообращения и гипоксии токсическое действие продуктов ПОЛ на клетки сохраняется и нарастает по мере прогрессирования сердечной недостаточности.

Перспективы дальнейших исследований в данном направлении заключаются, в частности, в изучении закономерностей процессов ПОЛ и АО-защиты при ИБС, приведшей к развитию ХСН, на фоне профилактической иммунокоррекции.

Выводы

1. При хронической сердечной недостаточности различной степени тяжести, возникшей на фоне ишемической болезни сердца, как до, так и после традиционного лечения сохраняется выраженная активация перекисного окисления липидов, как и при ишемической болезни сердца без хронической сердечной недостаточности.

2. Традиционное лечение ишемической болезни сердца, осложненной хронической сердечной недостаточностью, не приводит к нормализации перекисного окисления липидов, что, вероятно, обусловлено истощением возможностей антиоксидантной защиты и требует обязательного применения антиоксидантов в сочетании с базисной терапией.

Литература

1. Барабой В. А. Перекисное окисление и стресс / В. А. Барабой. — СПб. : Наука, 1992. — 148 с.
2. Зенков Н. К. Окислительный стресс / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньшикова. — М. : Наука/Интерпериодика, 2001. — 343 с.
3. Губский Ю. И. Токсическая гибель клетки: свободнорадикальное повреждение ДНК и апоптоз / Ю. И. Губский // Лікування та діагностика. — 2001. — № 4. — С. 8–13.
4. Парк Д. Б. Биохимия чужеродных соединений / Д. Б. Парк. — М. : Медицина, 1973. — 288 с.
5. Барабой В. А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии / В. А. Барабой, Д. А. Сутковой ; под ред. Ю. А. Зозули. — К. : Черныльинтеринформ, 1997. — 420 с.
6. Packer L. Free radicals in the brain aging / L. Packer, L. Prilipko, Y. Christen // Neurological and Mental Disorders. — Berlin, N.-Y. : Springer-Verlag, 1992. — P. 21–41.
7. Губский Ю. И. Геном, метаболизм, болезни, лекарства / Ю. И. Губский, Е. Л. Левицкий // Лікування та діагностика. — 2000–2001. — № 4–1. — С. 23–29.
8. Левицкий Е. Л. Пути и механизмы реализации антиоксидантного эффекта в клетке / Е. Л. Левицкий // Фармакол. вісник. — 1998. — № 2. — С. 68–71.
9. Владимиров Ю. А. Роль нарушения липидного слоя мембран в развитии патологических процессов / Ю. А. Владимиров // Пат. физиология и эксперим. терапия. — 1989. — № 4. — С. 7–17.
10. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы в биологических системах / Ю. А. Владимиров // Соросовский образовательный журнал. — 2000. — № 12. — С. 13–19.
11. Решетняк В. К. Боль: физиологические и патофизиологические аспекты / В. К. Решетняк, М. Л. Кукушкин // Актуальные проблемы патофизиологии : [избранные лекции / под ред. Б. Б. Мороза]. — М. : Медицина, 2001. — С. 354–387.
12. Биленко М. В. Ишемические и реперфузионные поражения органов (Молекулярные механизмы, пути предупреждения и лечения) / М. В. Биленко. — М. : Медицина, 1989. — 368 с.

13. Temple M. D. Complex cellular responses to reactive oxygen species / M. D. Temple, G. G. Perrone, I. W. Dawes // Trends in Cell Biology. — 2005. — V. 15, № 6. — P. 319–326.
14. Vladimirov Yu. A. Reactive oxygen and nitrogen species: diagnostic, preventive and therapeutic values / Yu. A. Vladimirov // Biochemistry. — 2004. — V. 69, № 1. — P. 1–4.
15. Барна О. М. Маркери запалення в стратифікації ризику серцево-судинних захворювань / О. М. Барна // Ліки України. — 2007. — № 115–116. — С. 6–11.
16. Чевари С. Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение / С. Чевари, Т. Андял, Я. Штрегнер // Лаб. дело. — 1991. — № 10. — С. 9–13.
17. Федорова Т. К. Реакция с ТБК для определения МДА крови методом флюорометрии / Т. К. Федорова, Т. С. Коршунова, Э. Т. Ларская // Лаб. дело. — 1983. — № 3. — С. 25–28.
18. Мешкова Н. П. Практикум по биохимии / Н. П. Мешкова, С. Е. Северин. — М. : Медицина, 1979. — С. 259–260.
19. Халафян А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных / А. А. Халафян. — [3-е изд.] — М. : ООО «Бином-Пресс», 2007. — 512 с.

СТАН ОКИСЛЮВАЛЬНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ, ЯКА ВИНИКЛА НА ТЛІ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

О.О. Павлова

Вивчено закономірності процесів перекисного окиснення ліпідів і активності антиоксидантної системи при хронічній серцевій недостатності, яка виникла на тлі ішемічної хвороби серця, до та після загальноприйнятої терапії. Встановлено, що при хронічній серцевій недостатності різного ступеня тяжкості, яка виникла на тлі ішемічної хвороби серця, в крові пацієнтів як до, так і після лікування зберігається виражена активація перекисного окиснення ліпідів, що зумовлено виснаженням можливостей антиоксидантної системи та слабим впливом традиційного лікування.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система.

STATE OF OXIDATIVE-ANTIOXIDANT HOMEOSTASIS DURING CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY THAT ARISED ON THE BACKGROUND OF ISCHEMIC HEART DISEASE

Ye.A. Pavlova

The lipid peroxidation processes and antioxidant system activity regularities were studied during chronic cardiac insufficiency that arised on the background of ischemic heart disease before and after generally accepted therapy. It was established, that during chronic cardiac insufficiency of different degrees arised on the background of ischemic heart disease both before and after basic therapy an expressed activation of lipid peroxidation in blood of patients remains, which is connected with exhaustion of possibilities of antioxidant system and weak influence of basic therapy.

Key words: ischemic heart disease, chronic cardiac insufficiency, lipid peroxidation, antioxidant system.

Поступила 18.09.08

СОДЕРЖАНИЕ ТБК-АП В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КРЫС ПРИ СИСТЕМАТИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ГРАВИТАЦИОННЫХ ПЕРЕГРУЗОК

Г.А. Мороз

*Крымский государственный медицинский университет
им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь*

С помощью количественного определения содержания ТБК-активных продуктов в сыворотке крови 2-, 6- и 12-месячных крыс-самцов линии Вистар, которых подвергали воздействию поперечных гравитационных перегрузок (9 г; 10 мин; 10 и 30 дней), установлено, что интенсивность процессов перекисного окисления липидов в организме крыс зависит от возраста животных. Многократные гравитационные перегрузки приводят к активации перекисного окисления липидов и истощению антиоксидантной системы. В целях повышения адаптационных возможностей организма при воздействии гипергравитации возможно использование антиоксидантных лекарственных препаратов.

Ключевые слова: сыворотка крови крыс, перекисное окисление липидов, гипергравитация, защита.

Одной из важнейших проблем изучения жизнедеятельности организма является исследование его адаптации к различным факторам внешней среды. Особый интерес в данном направлении представляет изучение влияния необычных факторов, возникающих в условиях высотных высокоманевренных полетов, и разработка мер, повышающих устойчивость к их влиянию [1, 2]. Воздействие гравитационных перегрузок на организм является экстремальным фактором, вызывающим существенные компенсаторно-приспособительные и дезадаптивные изменения практически во всех его органах и системах [3, 4]. По данным [5], одним из первичных звеньев реакции организма на стрессорное воздействие считается усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и истощение физиологической антиоксидантной защиты организма. Гипергравитация вызывает существенную активацию ПОЛ, что подтверждается повышением содержания ТБК-активных продуктов (ТБК-АП) в сыворотке крови [6]. Продукты свободнорадикальных превращений, накапливаясь в клетках, оказывают существенное влияние на состояние в них каталитических процессов, структуру и свойства клеточных мембран, а также на характер проявления регуляторных эффектов различных биологически активных веществ. Все эти сдвиги имеют непосредственное отношение к реализации повреждающего действия гипергравитационного стресса на организм [7].

Однако открытыми вопросами остаются: степень нарушений антиоксидантной системы (АОС) организма в зависимости от повторно-

сти перегрузок, а также возрастной аспект данной проблемы.

Целью настоящего исследования явился анализ состояния антиоксидантной системы крыс разных возрастных групп, подвергавшихся систематическому воздействию поперечных гравитационных перегрузок, в зависимости от возраста, длительности воздействия и способов защиты.

Материал и методы. Исследования проведены на 252 крысах-самцах линии Вистар трех возрастных групп: I — двухмесячные крысы (120–130 г), II — шестимесячные (200–220 г) и III — двенадцатимесячные (260–280 г), — распределенных на интактных и 6 экспериментальных серий, по 12 крыс в каждой. В зависимости от сроков эксперимента животные каждой серии были разделены на две подгруппы. В подгруппу А вошли крысы, которых подвергали систематическому воздействию гравитационных перегрузок в течение 10 дней; в подгруппу В — животные, которых подвергали гипергравитационному воздействию в течение 30 дней.

Первую серию (контроль-1) составили животные, которых не подвергали гравитационным перегрузкам. Во вторую серию (контроль-2) вошли крысы, которых, как и животных первой серии опытов, не подвергали вращению в центрифуге, а только размещали на ее внешней поверхности, но за 30 мин до начала опыта им внутрибрюшинно вводили стерильный физиологический раствор в эквивалентных объемах. Третью серию составили крысы, которых подвергали систематическому воздействию поперечных гравитационных

перегрузок величиной до 9 g в течение 10 мин в виде следующих друг за другом трех «площадок» продолжительностью по 3 мин. Четвертая серия — животные, которые испытывали аналогичные перегрузки в условиях физической защиты [8]. Пятую и шестую серии опытов составили животные, которых подвергали воздействию гравитационных перегрузок на фоне применения фармакологической протекции антиоксидантными препаратами: глутаргин и липофлавон соответственно. Эксперимент проводили ежедневно в одно и то же время суток. Животных выводили из эксперимента на следующий день после последнего опыта соответственно на 11-й и 31-й дни методом декапитации под эфирным наркозом и производили забор крови.

Активность свободнорадикального окисления липидов, а вместе с тем изменения активности АОС у экспериментальных крыс определяли с помощью методики количественного определения содержания ТБК-АП в сыворотке крови [7]. Отобранную кровь центри-

фугировали при 2000 об/мин на центрифуге ОПН-8 в течение 20 мин для отделения форменных элементов и получения сыворотки. Анализ выполняли с помощью стандартного набора реактивов «ТБК-АГАТ» производства ООО «Агат-Мед» (г. Москва), руководствуясь инструкцией.

Показатели 3-й и 4-й серий сравнивали с данными контроля-1; показатели 5-й и 6-й серий — с контролем-2.

Результаты и их обсуждение. Полученные нами количественные показатели содержания ТБК-АП в сыворотке крови экспериментальных крыс свидетельствуют о достаточно высокой активности процессов ПОЛ в организме неполовозрелых (2-месячными) интактных и контрольных крыс в сравнении с половозрелыми (6- и 12-месячными) животными (таблица), что подтверждают данные Ю.В. Никитченко [5] о максимальной интенсивности ПОЛ в тканях крыс на начальных этапах онтогенеза и снижении его интенсивности при старении.

Содержание ТБК-АП в сыворотке крови крыс после воздействия гипергравитации, (M±m) мкмоль/л

Группа животных	Серия опытов	Срок воздействия гипергравитации	
		10 дней	30 дней
I (2-месячные)	Интактные	2,92±0,19	2,58±0,21
	Контроль-1	3,23±0,17	3,17±0,32
	Контроль-2	3,11±0,07	3,16±0,11
	Нагрузка	2,98±0,14	3,53±0,17
	Физ. защита	3,11±0,19	3,60±0,39
	Глутаргин	2,84±0,20	2,99±0,14
	Липофлавон	2,56±0,33	2,85±0,27
II (6-месячные)	Интактные	1,34±0,09	1,01±0,09
	Контроль-1	2,17±0,37	1,11±0,19
	Контроль-2	1,86±0,09	1,09±0,05
	Нагрузка	1,40±0,16*	1,49±0,23
	Физ. защита	1,23±0,09*	0,85±0,27
	Глутаргин	1,54±0,20	0,58±0,07*
	Липофлавон	1,37±0,12*	0,60±0,17
III (12-месячные)	Интактные	1,54±0,17	1,68±0,14
	Контроль-1	1,47±0,37	1,90±0,17
	Контроль-2	1,49±0,06	1,92±0,26
	Нагрузка	1,37±0,30	2,47±0,44*
	Физ. защита	2,24±0,14	1,47±0,23
	Глутаргин	0,99±0,14	1,18±0,23*
	Липофлавон	1,37±0,12	0,87±0,37

* p≤0,05; достоверно при сравнении с контролем.

В опытах с гипергравитацией у двухмесячных крыс при 10-дневном эксперименте выявили снижение содержания ТБК-АП в сыворотке крови на 7,7 % относительно контроля. При 30-дневном воздействии отмечали активацию ПОЛ, что подтверждалось увеличением содержания ТБК-АП в сыворотке крови крыс в среднем на 11,6 %.

Подобная направленность активности окислительных процессов под воздействием гипергравитации прослеживалась и в двух других возрастных группах животных. При этом у шестимесячных крыс при 10-дневном воздействии гравитационных перегрузок отмечали значительное (на 35,4 %) уменьшение относительно контроля содержания в сыворотке крови ТБК-АП, а при многократном (30 дней) воздействии — его увеличение на 33,8 %. У двенадцатимесячных животных содержание ТБК-АП в сыворотке крови соответственно срокам воздействия уменьшалось в среднем на 7,3 % и увеличивалось на 30,2 %.

В сериях опытов с использованием при гипергравитации в качестве протекторных средств глутаргина и липофлавона наблюдали выраженный антиоксидантный эффект этих препаратов, что проявлялось значительным снижением содержания ТБК-АП в сыворотке крови экспериментальных крыс (таблица), особенно во II и III возрастных группах животных.

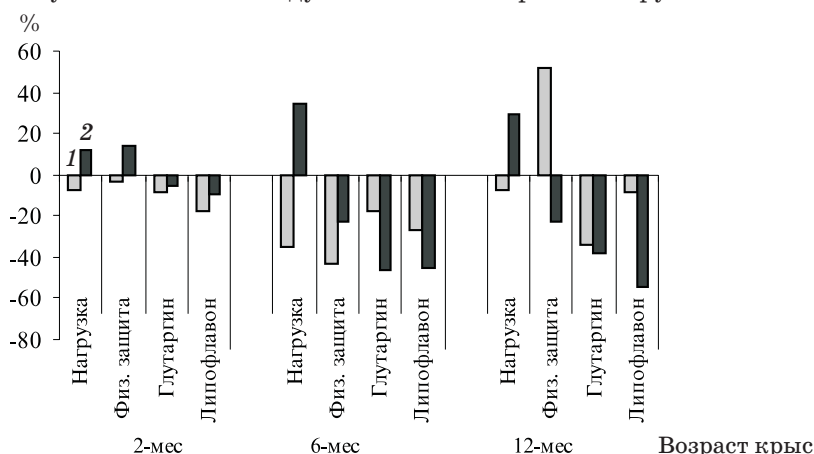
Проанализировав количественные результаты, полученные во всех сериях опытов (рисунок), мы можем предположить, что при 10-дневном гипергравитационном воздействии адаптационные системы организма крыс активированы и находятся на стадии напряжения стресс-реакции. При этом активизируется АОС организма, что ведет к снижению содержания в крови продуктов ПОЛ, причем резервные возможности АОС более высокие у 6-месячных крыс, чем у 12-месячных. Следу-

ет учитывать, что на ранних стадиях стресса повышения ТБК-АП в крови может и не наблюдаться, так как катехоламины и глюкокортикоиды, содержание которых в крови при стрессе увеличивается, сами обладают антиоксидантной активностью.

При многократном (30 дней) воздействии поперечных гравитационных перегрузок наблюдали увеличение содержания ТБК-АП в сыворотке крови крыс всех возрастных групп, что свидетельствовало об ослаблении антиоксидантной защиты организма, активации свободнорадикальных процессов ПОЛ и являлось проявлением неспецифической стресс-реакции организма на хронические перегрузки, причем усиленное (более чем на 30 % в сравнении с контролем) радикалообразование было характерно для половозрелых животных: 6- и 12-месячных крыс.

Использование физического способа защиты при 10-дневном гипергравитационном воздействии оказывало положительный эффект, проявляющийся снижением содержания ТБК-АП в сыворотке крови крыс лишь у 6-месячных крыс, у 12-месячных животных наблюдалась обратная реакция АОС — значительное (более чем на 50 %) усиление радикалообразования в сравнении с контролем. По-видимому, для стареющих животных само помещение их в противоперегрузочный цилиндр явилось мощным психоэмоциональным стрессорным фактором. При 30-дневном воздействии отмечали преобладание компенсаторно-адаптационных реакций, проявляющихся в активации АОС.

При применении глутаргина и липофлавона для стабилизации окислительного гомеостаза у крыс, испытывающих многократные (в течение 10 и 30 дней) поперечные гравитационные перегрузки, выявлены высокая антиоксидантная эффективность этих препаратов во всех возрастных группах животных и сни-



Отклонение от контроля содержания ТБК-АП в сыворотке крови 2-, 6- и 12-месячных крыс, подвергавшихся систематическому в течение 10 (1) и 30 дней (2) воздействию гипергравитации

жение содержания ТБК-АП в сыворотке крови крыс даже ниже контрольных значений.

Выводы

Интенсивность процессов перекисного окисления липидов в организме крыс зависит от возраста животных. Многократные гравитационные перегрузки приводят к активации перекисного окисления липидов и истощению антиоксидантной системы организма. В целях повышения адаптационных возможностей организма при воздействии гипергравитации возможно использование антиоксидантных лекарственных препаратов.

тационные перегрузки приводят к активации перекисного окисления липидов и истощению антиоксидантной системы организма. В целях повышения адаптационных возможностей организма при воздействии гипергравитации возможно использование антиоксидантных лекарственных препаратов.

Литература

1. Серова Л. В. Невесомость и онтогенез млекопитающих [Электронный ресурс] : актовая речь / Л. В. Серова. — М., 2002. — Режим доступа : http://www.imbp.ru/webpages/win1251/Science/UchSov/Docl/2002/Serova_actsp.html.
2. Хоменко М. Н. Оценка переносимости перегрузок +Gz после моделирования 8-часового полета / М. Н. Хоменко, И. В. Бухтияров, Л. С. Малащук // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. — 2005. — Т. 39, № 5. — С. 31–36.
3. Пащенко П. С. Ранняя диагностика клеточной дезадаптации у летного состава / П. С. Пащенко. — М. : Вузовская книга, 1999. — 72 с.
4. Бухтияров И. В. Газоэнергообмен человека при воздействии перегрузок +Gz и использовании различных средств противоперегрузочной защиты / И. В. Бухтияров, О. Л. Головкина, М. Н. Хоменко // *Авиакосмическая и экологическая медицина*. — 2004. — Т. 38, № 1. — С. 35–39.
5. Никитченко Ю. В. Регуляция свободнорадикального окисления липидов в процессе старения организма / Ю. В. Никитченко // *Биологические механизмы старения : V междунар. симпозиум, 30 мая — 1 июня 2002 г., Харьков : тезисы докл.* — Харьков, 2002. — С. 93.
6. Окиснювально-антиоксидантний статус щурів за умов гіпергравітації / Н. Я. Карбашевська, С. А. Олійник, Ю. М. Білокін [та ін.] // *Фізіол. журнал*. — 2001. — Т. 47, № 5. — С. 77–81.
7. Левашова О. А. Активность ферментов обмена регуляторных пептидов и некоторые биохимические показатели у больных ишемическим инсультом и в эксперименте : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. биол. наук : спец. 03.00.04 «Биохимия» / О. А. Левашова. — М., 2007. — 21 с.
8. Пат. 16546 Україна, МПК А 61В10/00. Пристрій для захисту біологічних об'єктів при гравітаційних перевантаженнях / Пикалюк В. С., Мостовий О. С., заявники і патентовласники В. С. Пикалюк, О. С. Мостовий. — № 200509257 ; заявл. 03.10.05 ; опубл. 15.03.06, Бюл. № 3.

ВМІСТ ТБК-АП У СИРОВАТЦІ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ СИСТЕМАТИЧНІЙ ДІЇ ГРАВІТАЦІЙНИХ ПЕРЕВАНТАЖЕНЬ

Г.О. Мороз

За допомогою кількісного визначення вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові 2-, 6- і 12-місячних щурів-самців лінії Вістар, яких піддавали дії поперечних гравітаційних перевантажень (9 g; 10 хв; 10 і 30 днів), встановлено, що інтенсивність процесів перекисного окиснення ліпідів в організмі щурів залежить від віку тварин. Багатократні гравітаційні перевантаження призводять до активації перекисного окиснення ліпідів і виснаження антиоксидантної системи. З метою підвищення адаптаційних можливостей організму при дії гіпергравітації можливе використання антиоксидантних лікарських препаратів.

Ключові слова: сироватка крові щурів, перекисне окиснення ліпідів, гіпергравітація, захист.

TBA-AP CONCENTRATION IN RATS' BLOOD SERUM UNDER THE INFLUENCE GRAVITATIONAL OVERLOADS

G.A. Moroz

TBA-AP concentration in blood serum of male Wistar rats (2, 6, 12-month old) exposed to hypergravity (9 +G_x, 10 minutes, 10 or 30 days) were investigated. Lipid peroxidation intensity depends on age. Multiple gravitational overloads activates lipid peroxidation and deplete antioxidant system. Application of antioxidants is useful under the influence of hypergravity for adaptive purposes.

Key words: rat blood serum, lipid peroxidation, hypergravity, protection.

Поступила 12.01.09

ОРГАНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ КОСТЕЙ КРЫС ПОД ВЛИЯНИЕМ ГРАВИТАЦИОННЫХ ПЕРЕГРУЗОК

С.А. Кутя

*Крымский государственный медицинский университет
им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь*

Приводятся данные об изменении показателей, характеризующих кость как орган, при воздействии гравитационных перегрузок на организм двухмесячных крыс. Исследовали интеграционные параметры: индекс Симона, плотность, минеральную насыщенность и зольность большеберцовой, плечевой, тазовой костей и поясничного позвонка. Выявлено уменьшение пластичности длинных трубчатых костей, сочетающееся с увеличением массы костного вещества высокой степени минеральной насыщенности. В тазовых костях и позвонках аналогичные изменения отмечались на 10-й день эксперимента. На 30-е сутки наблюдали незначительное снижение их плотности и минеральной насыщенности.

Ключевые слова: кости, крысы, гипергравитация.

Скелет как основная опорная система, несущая нагрузку у земных животных, чувствителен к изменению величины силы гравитации.

В нашей работе [1] были проанализированы данные литературы относительно эффектов перегрузок на скелет человека и животных. Подавляющее большинство этих данных являются результатом исследований *in vivo* с моделированием перегрузок 2–4 g. Исследования с влиянием значительных по величине перегрузок проводили в основном *in vitro*.

В связи со сказанным целью настоящего исследования явилось изучение влияния значительных по величине гравитационных перегрузок поперечного направления на различные кости скелета крыс.

Материал и методы. Экспериментальное исследование проведено на 24 двухмесячных крысах линии Вистар массой 120–130 г, которые были разделены на две серии — контрольную и экспериментальную. Модель эксперимента описана в [2]. Эксперимент на животных выполняли в соответствии с правилами Европейской конвенции защиты позвоночных животных, использующихся в экспериментальных и других научных целях [3]. По окончании сроков эксперимента (10 и 30 дней) животных декапитуировали под эфирным наркозом и выделяли большеберцовую, плечевую, тазовую кости и третий поясничный позвонок.

Остеометрию выполняли штангенциркулем с точностью до 0,05 мм.

Определяли биофизические свойства целых сухих костей, количественно отражающие плотность структурной композиции костного вещества: плотность (ПЛ), минеральную насы-

щенность (МН). Степень минерализации костного вещества оценивали по показателю зольности (ЗЛ). Рассчитывали показатели ПЛ, МН, ЗЛ по следующим формулам: $ПЛ = P_{\text{кости}}/V$; $МН = P_{\text{зола}}/V$; $ЗЛ = P_{\text{зола}}/P_{\text{кости}} \times 100\%$ [4]. Объем костей определяли посредством градуированной пробирки по объему вытесненной жидкости. Озоление костей производили в муфельной печи при температуре 520 °С в течение 12 часов. Взвешивание проводили на аналитических весах АН-50.

В целях интеграции ростовых параметров костей, их прочностных характеристик и минерального баланса рассчитывали индекс Симона (ИС):

$$ИС = \frac{l}{\sqrt[3]{m}},$$

где l — длина кости (для позвонка — высота его тела); m — масса нативной кости [5].

Данные, полученные в ходе исследования, обрабатывали методами вариационной статистики. Достоверной считали вероятность ошибки менее 5 % ($p \leq 0,05$). Проведен однофакторный дисперсионный анализ влияния изучаемых факторов. При изучении генеральной совокупности доверительные границы силы влияния изучаемого фактора определяли при уровне значимости $p=0,05$.

Результаты и их обсуждение. После 10-кратного воздействия гравитационных перегрузок отмечается достоверное снижение индекса Симона во всех исследованных костях (табл. 1). Показатели плотности, минеральной насыщенности и зольности костей превосходили контрольные значения. При этом достоверные изменения наблюдали только в трубчатых костях. Так, минеральная насыщенность большеберцовых костей была

Таблиця 1. Изменение показателей индекса Симона, плотности, минеральной насыщенности и зольности костей при действии гравитационных перегрузок

Серия	Кость	ИС	ПЛ, г/см ³	МН, г/см ³	ЗЛ, %
<i>10 дней</i>					
Контроль	Большеберцовая	4,80±0,05	0,67±0,02	0,36±0,02	54,40±0,98
	Плечевая	3,94±0,05	0,82±0,03	0,48±0,02	57,67±0,49
	Тазовая	5,48±0,09	1,10±0,05	0,59±0,03	54,25±0,97
	Позвонок	1,14±0,02	1,67±0,04	0,84±0,04	50,42±0,95
Нагрузка	Большеберцовая	4,55±0,04*	0,75±0,03	0,43±0,02*	56,66±0,41
	Плечевая	3,73±0,03*	0,91±0,03	0,55±0,02*	59,97±0,29*
	Тазовая	4,87±0,08*	1,20±0,04	0,66±0,03	55,43±0,36
	Позвонок	1,06±0,02*	1,63±0,04	0,84±0,03	51,81±1,09
<i>30 дней</i>					
Контроль	Большеберцовая	4,89±0,12	0,79±0,04	0,48±0,02	60,97±0,86
	Плечевая	3,99±0,09	0,78±0,03	0,47±0,02	60,48±0,77
	Тазовая	5,23±0,04	1,17±0,04	0,69±0,03	58,60±0,69
	Позвонок	1,25±0,03	1,22±0,03	0,68±0,03	55,22±1,44
Нагрузка	Большеберцовая	4,64±0,06	1,00±0,04*	0,63±0,02*	62,81±0,30
	Плечевая	3,70±0,07*	0,89±0,04*	0,57±0,02*	63,25±0,50*
	Тазовая	4,92±0,10*	0,99±0,03*	0,59±0,02*	59,76±0,34
	Позвонок	1,23±0,02	1,17±0,05	0,66±0,03	56,20±0,96

* $p < 0,05$. Здесь и в табл. 2.

больше данных контроля на 18,48 % ($p < 0,05$), плечевых костей — на 13,77 % ($p < 0,05$), табл. 1.

В ходе дисперсионного анализа установлено, что наибольшее влияние гравитационных перегрузок определяется по индексу Симона тазовой кости: сила такого влияния составила 75,7 % ($p < 0,05$). В то же время большее количество достоверных результатов получено при изучении влияния гипергравитации на показатели плотности, минеральной насыщенности и зольности длинных трубчатых костей: сила влияния колебалась в пределах 31,9–66,7 % ($p < 0,05$). Обнаружено слабое воздействие перегрузок на плотность, минеральную насыщенность и зольность тазовых костей и позвонков. При этом сила влияния фактора не превышала 30,5 % ($p < 0,05$), табл. 2.

При увеличении кратности воздействия гравитационных перегрузок до 30 наблюдаются изменения индекса Симона той же направленности, что и при 10-дневном воздействии. В плечевых костях индекс Симона был ниже контрольных значений на 7,37 % ($p < 0,05$), а в тазовых — на 5,91 % ($p < 0,05$). Плотность и минеральная насыщенность трубчатых костей были выше, чем в контроле, а тазовых костей и позвонков — ниже контроля. При этом зольность всех костей превышала контрольные значения (табл. 1).

С помощью метода дисперсионного анализа обнаружено, что большему влиянию перегрузок подвержены трубчатые кости. Доля влияния исследованного фактора на плотность и минеральную насыщенность большеберцовой кости составила 67,7 % ($p < 0,05$) и 77,0 % ($p < 0,05$) соответственно. В плечевой кости эти показатели составили 38,9 % ($p < 0,05$) и 56,7 % ($p < 0,05$) соответственно (табл. 2).

По всей видимости, возникшие изменения можно трактовать как проявление закона Вольфа, согласно которому строение кости, ориентация ее структурных элементов и масса составляющего ее вещества находятся в прямой зависимости от направления и силы механической нагрузки [6], которая увеличивается при действии гравитационных перегрузок. Литературные данные свидетельствуют о значительной роли мышечной активности при действии поперечных ускорений, вызывающих деформацию грудной клетки и брюшной полости. Известно, что при действии больших по величине ускорений в акте дыхания принимают участие не только основная, но и вспомогательная мускулатура туловища. Мышцы туловища и конечностей также находятся в состоянии напряжения или статической нагрузки [7].

В нашем исследовании в начальные сроки воздействия обнаруживается повышение

Таблиця 2. Данні дисперсійного аналізу впливу гравітаційних перевантажень на досліджані показателі ($\eta^2 \pm m_{\eta}^2$)

Срок, дні	Кость	ИС	ПЛ	МН	ЗЛ
10	Большеберцовая	0,611±0,039*	0,344±0,066*	0,437±0,056*	0,356±0,064*
	Плечевая	0,652±0,035*	0,319±0,068	0,471±0,053*	0,667±0,033*
	Тазовая	0,757±0,024*	0,205±0,080	0,305±0,069	0,134±0,087
	Позвонок	0,449±0,055*	0,068±0,093	0,001±0,100	0,099±0,090
30	Большеберцовая	0,311±0,069	0,677±0,032*	0,770±0,023*	0,328±0,067
	Плечевая	0,447±0,055*	0,389±0,061*	0,567±0,043*	0,519±0,048*
	Тазовая	0,517±0,048*	0,575±0,043*	0,458±0,054*	0,215±0,079
	Позвонок	0,067±0,093	0,105±0,090	0,017±0,098	0,037±0,096

плотности всех костей, что свидетельствует об увеличении массы костного вещества под влиянием гравитационных перегрузок. При увеличении кратности воздействия перегрузок до 30 изменения в трубчатых костях аналогичны таковым при 10-дневном сроке, в то время как в костях с преобладающим содержанием губчатого вещества (тазовые кости и позвонки) начинают отмечаться признаки остеопороза, проявляющиеся в снижении плотности костей. При этом независимо от сроков или типа костей отмечается снижение пластичности кости согласно индексу Симона.

Литература

1. Пикалюк В. С. Влияние гравитационных перегрузок на костную систему / В. С. Пикалюк, С. А. Кутя // Актуальные проблемы биоминералогии : III Всеукр. науч.-практ. конф., 24–26 апреля 2008 г. : материалы конф. — Луганск, 2008. — С. 194.
2. Мороз Г. О. Динаміка маси щурів різного віку під впливом поперечно-направлених гравітаційних перевантажень / Г. О. Мороз, С. А. Кутя // Таврический медико-биологический вестник. — 2008. — Т. 11, № 3, ч. 1. — С. 168–174.
3. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose : Council of Europe 18.03.86. — Strasbourg, 1986. — P. 52.
4. Ступаков Г. П. Костная система и невесомость / Г. П. Ступаков, А. И. Воложин. — М. : Наука, 1989. — 184 с. — (Проблемы космической биологии; т. 63).
5. Пикалюк В. С. Методичні аспекти дослідження скелету людини і тварин / В. С. Пикалюк. — Сімферополь, 2007. — 272 с.
6. Frost H. M. A 2003 update of bone physiology and Wolff's law for clinicians / H. M. Frost // Angle Orthodontist. — 2004. — Vol. 74, № 1. — P. 3–15.
7. Бухтияров И. В. Сравнительная характеристика показателей газоэнергообмена при воздействии боковых (G_y), продольных (G_z) и продольно-боковых перегрузок (G_z/G_y) / И. В. Бухтияров, О. Л. Головкина // Авиакосмическая и экологическая медицина. — 2005. — Т. 39, № 5. — С. 10–13.

ОРГАНИ ХАРАКТЕРИСТИКИ КІСТОК ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ ГРАВІТАЦІЙНИХ ПЕРЕВАНТАЖЕНЬ

С.А. Кутя

Наведені дані щодо змін показників, що характеризують кістку як орган, під впливом гравітаційних перевантажень на організм двомісячних щурів. Досліджували інтеграційні параметри: індекс Симона, щільність, мінеральну насиченість та зольність великогомілкової, плечової, тазової кісток і поперечного хребця. Виявлено зменшення пластичності довгих трубчастих кісток, поєднане зі збільшенням маси кісткової речовини високого ступеня мінеральної насиченості. У тазових кістках та хребцях аналогічні зміни відмічались на 10-й день експерименту. Після 30 днів перевантажень спостерігалось незначне зниження їх щільності та мінеральної насиченості.

Ключові слова: кістки, щури, гіпергравітація.

ORGANIC CHARACTERISTICS OF RATS BONES UNDER THE INFLUENCE OF GRAVITATIONAL OVERLOADS***S.A. Kutya***

Simon's index, density, mineral saturation, and ash content of tibia, humerus, pelvic bone, and lumbar vertebra of 2-months-old rats exposed to hypergravity were analyzed. Decrease of long tubular bones plasticity with increase of mass of high mineralized bone substance were revealed. Similar changes were detected in pelvic bones and vertebrae after 10 days. Insignificant decrease of their density and mineral saturation occurred after 30 days of overloads.

Key words: *bones, rats, hypergravity.*

Поступила 12.01.09

ВПЛИВ ПІРОДАЗОЛУ НА РІВЕНЬ МОНОАМІНІВ У ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМИ БОЛЬОВИМИ СИНДРОМАМИ

О.Є. Ядловський

ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України», м. Київ

Методом хроматографії вивчено вміст катехоламінів у різних ділянках головного мозку інтактних щурів і щурів з больовим синдромом. Виявлено, що зміни з боку дофамін- і серотонінергічної систем мають однаковий напрям при хронічному і запальному больовому синдромі. Практично відсутні взаємозалежності між анальгезією і рівнем вивчених нейромедіаторів при введенні піроразолу.

Ключові слова: піроразол, ноцицепція, норадреналін, дофамін, серотонін.

Фізіологія болю та її фармакорегуляція є одним з предметів фундаментальних досліджень у сучасній медицині [1–3]. Терапія болю проводиться з використанням різних груп знеболюючих засобів (наркотичні анальгетики, нестероїдні протизапальні засоби, ад'ювантні анальгетики) [4, 5]. На сьогодні немає анальгетика, який би оптимально задовольняв вимоги клініки. Тому у різних наукових центрах світу ведеться активний пошук нових знеболюючих препаратів, що переважають існуючі за ефективністю та безпекою, і проводиться глибоке вивчення механізмів дії існуючих анальгетиків для оптимізації лікування болю [4, 5]. У ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України» (м. Київ) проводяться комплексні дослідження щодо створення нового неопіоїдного анальгетика «Піроразол». Із даних [6–8] відомо, що катехоламінінергічні системи беруть участь у фор-

муванні реакції на біль і належать до ендогенних антиноцицептивних систем. Описано участь катехоламінінергічних систем у формуванні перцептуального та центрального компонентів больової реакції при термічній та електричній ноцицептивній стимуляції, механізмах опіатної та акупунктурної анальгезії [9].

Метою дослідження було вивчення впливу піроразолу на рівень моноамінів у головному мозку.

Матеріал і методи. Фармакологічний аналіз участі моноамінергічних систем у дії піроразолу здійснений в дослідках на білих щурах-самцях масою (120±10) г, розведення віварію ДУ «Інститут фармакології та токсикології АМН України».

Вплив піроразолу на вміст моноамінів (норадреналін, дофамін, серотонін) у корі головного мозку та гіпоталамусі щурів вивчали

Таблиця 1. Вміст моноамінів у корі головного мозку і гіпоталамусі щурів з больовим синдромом

Група тварин	Кора головного	
	норадреналін	дофамін
Інтактні (норма)	0,4226±0,0697	0±0
Піроразол	0,3524±0,0176	0±0
% змін у порівнянні з нормою	-16,5	0
З + розчинник	0,2370±0,0272*	0,1605±0,0355**
% змін у порівнянні з нормою	-45,4	+100
З + піроразол (контроль)	1,3280±0,0657*	0±0*
% змін у порівнянні		
з нормою	+214,3	0
з контролем	+473,9	-100

Примітки: 1. n=5 у кожній серії.

2. * p<0,05; ** p<0,01.

як на інтактних по відношенню до болю, так і на тваринах з експериментальним больовим синдромом. Використовували такі моделі: периферична мононейропатія [10] та больовий синдром при запаленні, викликаний субплантарним введенням 0,1 мл 10 % розчину каоліну [11]. Вміст моноамінів у головному мозку визначали хроматографічно. Піродазол вводили внутрішньошлунково у дозі 15 мг/кг. Досліди проводили на максимумі анальгетичної дії — на четверту добу після оперативної дії (периферична мононейропатія) та через 24 год після ін'єкції каоліну. Піродазол вводили тричі: за 1 год, через 4 та 24 год після введення флогогенного агента. Через 1 год після останнього введення тварин піддавали декапітації, виділяли тканину головної кори великих півкуль у соматосенсорній зоні і гіпоталамус та досліджували вміст моноамінів. На моделі периферичної мононейропатії анальгетики вводили за 1 год і через 4, 24, 48, 72 та 96 год після моделювання больового синдрому. На моделі каолінового набряку (больовий синдром запального генезу) анальгетик вводили за 1 год і через 4, 24 год після моделювання больового синдрому. Через 1 год після останнього введення тварин піддавали декапітації, виділяли тканину головної кори великих півкуль у соматосенсорній зоні і гіпоталамус та досліджували вміст моноамінів.

Антиноцицептивний ефект вивчали через 4 доби (периферична мононейропатія) [10] та через 24 год після введення флогогенного агента [11].

Статистичну обробку даних проводили за [12].

Результати та їх обговорення. При вивченні рівня біогенних амінів у корі головного

мозку та гіпоталамусі щурів показано, що у нормі (інтактні тварини) рівень норадреналіну та серотоніну дорівнював ($0,4226 \pm 0,0697$) та ($0,1622 \pm 0,0421$) мкг/г сирової тканини відповідно. Дофамін у корі головного мозку не виявляється. У гіпоталамусі вміст норадреналіну, дофаміну та серотоніну виявляється на рівні ($1,4082 \pm 0,1789$), ($1,8090 \pm 0,4606$) та ($0,5854 \pm 0,1566$) мкг/г (табл. 1, 2). Введення інтактним тваринам анальгетика, що вивчається, не супроводжувалось вірогідними змінами вмісту біогенних амінів у корі головного мозку і гіпоталамусі щурів (табл. 1, 2). Однак умови експерименту не дозволяють зробити однозначного висновку про відсутність реакції моноамінергічних систем на введення препаратів, тому що відсутність змін абсолютних величин може мати місце на тлі активації процесів обороту нейромедіаторів.

При периферичній мононейропатії (табл. 2) у корі головного мозку істотно зростає (на 240,3 %) у порівнянні з нормою вміст норадреналіну, реєструється дофамін, який у нормі не виявляється, знижується рівень серотоніну на 76,9 %. Менш виражені зміни вмісту моноамінів у гіпоталамусі, де реєструється зростання рівня норадреналіну (на 65,3 %) і зниження рівня серотоніну (на 84,6 %). Рівень дофаміну практично не відрізняється від норми. Отримані дані свідчать про роль центральних моноамінергічних механізмів у патогенезі больового синдрому при периферичній мононейропатії.

Введення тваринам з периферичною мононейропатією піродазолу позитивно не впливає на рівень біогенних амінів у корі головного мозку і гіпоталамусі при болю (табл. 2). Таким чином, зміни рівнів моноамінів у тварин з хронічним больовим синдромом при перифе-

запального генезу (З) при дії піродазолу та кеторолаку, ($M \pm t$) мкг/г сирової тканини

мозку	Гіпоталамус		
	норадреналін	дофамін	серотонін
серотонін			
$0,1622 \pm 0,0421$	$1,4082 \pm 0,1789$	$1,8090 \pm 0,4606$	$0,5854 \pm 0,1566$
$0,1880 \pm 0,0377$	$1,4982 \pm 0,1266$	$2,0625 \pm 0,1588$	$0,3725 \pm 0,0610$
+15,9	+4,9	+14,1	-36,3
$0,0497 \pm 0,0092$	$0,9585 \pm 0,1546^{**}$	$1,1807 \pm 0,1750$	0 ± 0
-69,7	-0,32	-34,4	-100
$0 \pm 0^*$	$2,3500 \pm 0,1548^*$	$0,5703 \pm 0,0242^*$	0 ± 0
-100	+67,0	-68,3	-100
-100	+147,2	-52,7	0

Таблиця 2. Вміст моноамінів у корі головного мозку і гіпоталамусі щурів з периферичною

Група тварин	Кора головного	
	норадреналін	дофамін
Інтактні (норма)	0,4226±0,0697	0±0
Піродазол	0,3524±0,0176	0±0
% змін у порівнянні з нормою	-16,5	0
ПМ + розчинник	1,4388±0,0532*	0,0558±0,0202*
% змін у порівнянні з нормою	+240,3	+100
ПМ + піродазол (контроль)	1,4540±0,0352*	0,0420±0,0327*
% змін у порівнянні з нормою	+245,4	+100
з контролем	+1,3	-27,5

Примітки: 1. n=5 у кожній серії.
2. * p<0,05.

ричній мононейропатії в цілому не знімаються при дії піродазолу, незважаючи на виражену знеболювальну дію при даній патології (табл. 3).

(табл. 3). Отримані результати свідчать про значну реакцію моноамінергічних систем кори головного мозку і гіпоталамуса на обрані види больового впливу. При цьому зміни зі

Таблиця 3. Анальгезуюча активність піродазолу та кеторолаку у щурів з периферичною мононейропатією

Група тварин	Периферична мононейропатія		Randall et Sellitto		
	вираженість больового синдрому, (M±m) бали	% зміни до контролю	до введення	через 1 год після введення	% зміни до контролю
Розчинник (n=6)	2,66±0,22	—	4,85±0,48	4,75±0,25	-2,06
Піродазол (n=5)	1,38±0,12	-48,1*	5,38±0,12	7,63±1,34	+41,86*

* p<0,05.

У тварин з больовим синдромом запального генезу спостерігається вірогідне (на 45,4 %) зниження вмісту норадреналіну у корі головного мозку та виявляється тенденція до зниження вмісту норадреналіну, дофаміну у гіпоталамусі (табл. 1). Крім того, відмічається різке (на 69,7 %) зниження рівня серотоніну у корі головного мозку і гіпоталамусі, де даний нейромедіатор практично не виявляється. Введення тваринам із запаленням піродазолу супроводжується різким у порівнянні з нормою зростанням (на 214,3 %) рівня норадреналіну у корі головного мозку і зростанням його рівня в гіпоталамусі на 67,0 %. У той же час вміст дофаміну у корі головного мозку знижується практично до нуля, а в гіпоталамусі — на 68,3 % у порівнянні з нормою (табл. 1). Серотонін у обох мозкових структурах не визначається.

Виявлені зміни моноамінів у вивчених структурах головного мозку при больовому синдромі, що супроводжується запаленням, яке спостерігається при дії піродазолу у тварин і реєструється на тлі анальгезії різної міри

сторони дофамін- і серотонінергічних систем мають однаковий напрям при периферичній мононейропатії і больовому синдромі при запаленні (зниження рівнів дофаміну та серотоніну). При цьому в гіпоталамусі ці зміни більш виражені. Адренергічна система реагує зростанням рівня норадреналіну у вивчених структурах головного мозку при периферичній мононейропатії. При цьому практично не спостерігається взаємозалежність між анальгезуючою дією при даних видах патологічного стану та впливом на рівень вивчених нейромедіаторів. Таким чином, отримані дані свідчать про участь моноамінергічних механізмів у патогенезі болю різного генезу і за умов дії піродазолу.

Висновки

1. Виявлена значна реакція моноамінергічних систем кори головного мозку і гіпоталамуса на обрані види больового впливу.

2. Зміни зі сторони дофамін- і серотонінергічних систем мають однаковий напрям при периферичній мононейропатії і больовому синдромі при запаленні.

мононейропатією (ПМ) при дії пірдазолу та кеторолаку, ($M \pm m$) мкг/г сирової тканини

мозку	Гіпоталамус		
	норадреналін	дофамін	серотонін
серотонін			
0,1622±0,0421	1,4082±0,1789	1,8090±0,4606	0,5854±0,1566
0,1880±0,0377	1,4982±0,1266	2,0625±0,1588	0,3725±0,0610
+15,90	+4,90	+14,10	-36,30
0,0332±0,0048*	2,3140±0,1098*	1,7345±0,4043	0,0896±0,0242*
-76,90	+65,30	-0,38	-84,60
0±0*	2,3395±0,2635*	1,1767±0,5728	0,1128±0,0257*
-100	+66,40	-3,90	-81,03
0	+0,80	-0,31	+13,70

3. При введенні пірдазолу практично не спостерігається взаємозалежність між аналь-

гезуючою дією при даних видах патологічного стану та рівнем вивчених нейромедіаторів.

Література

1. Брагин Е. О. Нейрохимические механизмы регуляции болевой чувствительности / Е. О. Брагин. — М. : Медицина, 1991. — 248 с.
2. Кай Бруне. Нестероидные противовоспалительные средства как анальгетики / Кай Бруне // Pharmedicum. — 1995. — № 1. — С. 5–7.
3. Чурюканов В. В. Нейрохимический анализ и фармакологическая регуляция кортикофугальных механизмов контроля ноцицептивных сигналов в афферентных путях / В. В. Чурюканов // Эксперим. и клин. фармакология. — 2003. — Т. 66, № 2. — С. 19–23.
4. Каннер Р. Секреты лечения боли / Р. Каннер ; пер. с англ. — М. : БИНОМ, 2006. — 400 с.
5. Goodman A. The pharmacological basis of Therapeutic / A. Goodman, L. Gilman. — [9th ed.]. — N.-Y. : McGraw-Hill, 1996. — Ch. 27. — P. 836–932.
6. Зайцев А. А. Центральные адренопозитивные средства как представители нового класса неопиатных анальгетиков / А. А. Зайцев // Фармакология и токсикология. — 1991. — № 1. — С. 4–8.
7. Влияние клонидина на потенциалзависимые натриевые токи сенсорных нейронов / И. Е. Катина, Б. В. Крылов, Р. С. Хрусталева [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2005. — Т. 139, № 1. — С. 44.
8. Шатиркіна Т. В. Катехоламінергічні механізми знеболюючої дії неопіоїдних анальгетиків : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.05 «Фармакологія» / Т. В. Шатиркіна. — К., 2002. — 20 с.
9. Aubin N. Aspirin and salicylate protect against MPTP-induced dopamine depletion in mice / N. Aubin, O. Curet, A. Deffois // J. of Neurochem. — 1998. — Vol. 71, № 4. — P. 1635–1642.
10. Jazati F. The «tonic» pain related behaviour seen in mononeuropathic rats is modulated by morphine and naloxone / F. Jazati, G. Guilbaud // Pain. — 1991. — Vol. 44. — P. 97–102.
11. Randall L. O. A method for measurement of analgesic activity on inflamed tissue / L. O. Randall, J. J. Sallitto // Arch. Intern. Pharmacodyn. et Therap. — 1966. — Vol. 159, № 2. — P. 310–316.
12. Лапач С. Н. Статистика в науке и бизнесе / Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. — К. : Морион, 2002. — 640 с.

ВЛИЯНИЕ ПИРДАЗОЛА НА УРОВЕНЬ МОНОАМИНОВ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМИ БОЛЕВЫМИ СИНДРОМАМИ

О.Е. Ядловский

Методом хроматографии изучено содержание катехоламинов в различных участках головного мозга интактных крыс и крыс с болевым синдромом. Выявлено, что изменения со стороны дофамин- и серотонинергической систем имеют одинаковое направление при хроническом и воспалительном болевом синдроме. Практически отсутствуют зависимости между анальгезией и уровнем изученных нейромедіаторов при введении пірдазола.

Ключевые слова: пірдазол, ноцицепція, норадреналін, дофамін, серотонін.

THE EFFECT OF PYRODAZOL ON THE MONOAMINES LEVEL IN THE BRAIN OF THE RATS WITH EXPERIMENTAL PAINFUL SYNDROME***O.E. Iadlovsky***

It was study by chromatography method the maintenance of catecholamins in various fields of a brain of intact rats and rats with a painful syndrome. It was taped, that changes from the dofaminergic and serotoninergic systems have an identical direction at chronic and inflammatory painful syndrome. Practically there are no dependences between pyrodazol's analgesia and level studied neyromediators with pyrodazol administration.

Key words: *pyrodazol, nociception, noradrenalinum, dofaminum, serotonin.*

Поступила 27.11.08

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГИПОКСИИ НА ДИФФЕРЕНЦИРОВКУ И МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ ПИНЕАЛОЦИТОВ ЭПИФИЗА ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ

Е.В. Кихтенко

Харьковский национальный медицинский университет

Показано, что в условиях хронической внутриутробной гипоксии происходит перориентировка дифференцировки пинеалоцитов в сторону индоламинпродукции, при этом возрастает морфофункциональная активность как клеток, продуцирующих индоламины (мелатонин, серотонин), так и клеток, продуцирующих биологически активные пептиды.

Ключевые слова: *хроническая внутриутробная гипоксия, эпифиз, плод, новорожденный.*

Современные исследователи давно и пристально изучают такую нейроэндокринную железу, как эпифиз. Известно, что последний, являясь уникальным эндогенным адаптогеном, продуцирует два типа биологически активных веществ — индоламины (гормоны мелатонин и серотонин) и биологически активные пептиды [1–3]. При этом особая роль отводится мелатонину, который оказывает огромный физиологический спектр воздействия на различные органы и системы организма [4–7]. Одним из биологических эффектов мелатонина является протекторное действие на вещество головного мозга при ишемии у взрослых индивидуумов [8]. Однако вопрос о влиянии гормонов эпифиза на стрессовые реакции плодового организма при хронической внутриутробной гипоксии остается открытым.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния хронической внутриутробной гипоксии на дифференцировку и морфофункциональную активность пинеалоцитов плодов и новорожденных.

Материал и методы. Исследование проведено на 45 случаях аутопсий плодов и новорожденных сроком гестации 16–40 недель, выношенных в условиях хронической внутриутробной гипоксии и погибших анте-, интра- или постнатально (на протяжении первых 5–10 минут жизни) от острой асфиксии. Все исследуемые плоды и новорожденные в зависимости от гестационного срока были разделены следующим образом: плоды сроком гестации 20 недель и менее (7 наблюдений), 21–25 недель (8 наблюдений), 26–30 недель (10 наблюдений), 31–35 недель (8 наблюдений), 36 недель и более (12 наблюдений). В качестве группы сравнения послужили плоды и новорожденные, выношенные в условиях физиологически протекавшей беременности и также погибшие от асфиксии. Причины острых асфик-

тических состояний во всех случаях обусловлены нарушениями маточно-плацентарного и пуповинного кровообращения (преждевременная отслойка плаценты, тромбоз пуповинных сосудов, тугое обвитие пуповины и т. д.).

Для морфологического исследования во время аутопсии у плодов и новорожденных брали эпифизы и фиксировали в растворе нейтрального формалина. После стандартной гистологической парафиновой проводки изготавливали серийные срезы толщиной $(4-5) \times 10^{-6}$ м, которые окрашивали гематоксилином и эозином.

На микроскопе Olympus BX-41 с использованием программы Olympus DP-soft подсчитывали удельный вес различных типов пинеалоцитов и проводили их кариометрию. Весь полученный цифровой массив данных подвергали статистической обработке с использованием программы Microsoft Excel и формул вариационного и альтернативного анализов [9, 10].

Результаты и их обсуждение. Среди пинеалоцитов плодового эпифиза выделяются три типа клеток: 1 — темные крупные пинеалоциты, продуцирующие индоламины (мелатонин и серотонин); 2 — светлые крупные, продуцирующие биологически активные пептиды; темные мелкие, которые включают в себя камбиальные недифференцированные пинеалоциты и микроглиоциты [11]. Все клетки легко различимы между собой, так как обладают различными морфологическими чертами.

Мы подсчитали удельный вес различных типов клеток в эпифизе плодов и новорожденных разного срока гестации (табл. 1). Как видно из результатов анализа показателей группы сравнения, дифференцировка пинеалоцитов идет как в сторону индоламинпродуцирующих клеток, так и в сторону пептидпродуцирующих пинеалоцитов, однако у зрелых плодов и новорожденных количество индола-

Таблица 1. Удельный вес различных клеток в эпифизе у плодов и новорожденных разного гестационного возраста, %

Срок гестации, недель	Группа	Тип эпифизарных клеток		
		темные крупные	светлые крупные	темные мелкие
16–20	Сравнения	20,9±4,1	41,7±4,9	37,4±4,8
	Исследуемая	19,8±4,0	42,5±4,9	37,7±4,8
21–25	Сравнения	24,3±4,3	48,6±5,0	27,1±4,4
	Исследуемая	30,2±4,6	49,5±5,0	20,3±4,0*
26–30	Сравнения	25,6±4,4	51,1±5,0	23,3±4,2
	Исследуемая	35,3±4,8	49,3±5,0	15,4±3,6
31–35	Сравнения	27,7±4,5	57,6±4,9	14,7±3,5
	Исследуемая	42,1±4,9^	50,2±5,0	7,7±2,7
36 и более	Сравнения	29,4±4,6	58,8±4,9	11,8±3,2
	Исследуемая	45,5±5,0^	49,5±5,0	5,0±2,2

Примечание. Достоверна разница двух средних: * в соседних сроках гестации; ^ между группой острой асфиксии и смешанной. Здесь и в табл. 2.

минпродуцирующих эндокриноцитов почти в 2 раза меньше, чем количество клеток, продуцирующих биологически активные вещества пептидной природы. У плодов и новорожденных, выношенных в условиях хронической внутриутробной гипоксии, наблюдается совсем иная картина. На ранних сроках беременности в исследуемой группе и в группе сравнения удельный вес различных типов клеток приблизительно одинаковый. Однако по мере увеличения гестационного возраста все четче определяется тенденция большей дифференцировки пинеалоцитов в сторону индоламинпродуцирующих клеток. При этом прирост индоламинпродуцирующих пинеалоцитов идет за счет уменьшения количества как недифференцированных темных мелких клеток, так и пептидпродуцирующих пинеалоцитов. У плодов и новорожденных сроком

гестации 36 недель и более количество светлых и темных крупных пинеалоцитов практически одинаковое, при этом количество индоламиноцитов в исследуемой группе в 1,7 раза больше, чем в группе сравнения. Периориентировка дифференцировки пинеалоцитов в сторону индоламинпродукции свидетельствует о важной роли индоламинов в организации стресс-реакций при повреждающем действии хронической внутриутробной гипоксии.

Для определения уровня морфофункциональной активности пинеалоцитов была выполнена кариометрия различных типов пинеальных клеток у плодов и новорожденных разных сроков гестации (табл. 2). Как видно из полученных данных, средний диаметр ядер всех типов пинеалоцитов у плодов и новорожденных группы сравнения по мере созревания имеет тенденцию к увеличению, однако

Таблица 2. Средний диаметр ядер различных пинеалоцитов у плодов и новорожденных разного гестационного возраста, $\times 10^{-6}$ м

Срок гестации, недель	Группа	Тип эпифизарных клеток		
		темные крупные	светлые крупные	темные мелкие
16–20	Сравнения	6,53±0,06	7,33±0,04	4,57±0,01
	Исследуемая	6,72±0,07^	7,44±0,06	4,54±0,01
21–25	Сравнения	6,59±0,08	7,37±0,06	4,59±0,02
	Исследуемая	6,82±0,09*^	7,48±0,08*	4,60±0,04
26–30	Сравнения	6,63±0,10	7,35±0,03	4,71±0,04
	Исследуемая	7,08±0,09*^	7,79±0,10*^	4,73±0,04
31–35	Сравнения	6,71±0,09	7,38±0,06	4,69±0,04
	Исследуемая	7,35±0,07*^	8,11±0,03*^	4,74±0,05
36 и более	Сравнения	6,77±0,11	7,42±0,08	4,77±0,06
	Исследуемая	7,72±0,09*^	8,44±0,14*^	4,73±0,04

разниця в показателях середнього ядерного діаметра недостовірна. При аналізі даних показателів в досліджуєму групі відмічено достовірне збільшення діаметра ядер великих пінеалоцитів (як світлих, так і темних) починаючи з 21–25 тижнів вагітності. При цьому варто відзначити, що при порівнянні показателів середнього ядерного діаметра пінеалоцитів плодів і новонароджених груп порівняння і досліджуєму групі в різні терміни вагітності отримана статистично достовірна різниця. Подібне збільшення середнього діаметра ядер гормонпродуцуючих пінеалоцитів свідчить про підвищенні їх морфофункціональної активності в умовах стресу, викликаного хронічною внутрішньоутробною гіпоксією. Можливо, це обумовлено тим, що гормони епіфіза в плоді організму, так же як і в організмі дорослого індивідуума [8], викликають значуще

протекторне діяння на речовину мозку в умовах ішемії.

Висновки

1. При стресі, обумовленому хронічною внутрішньоутробною гіпоксією, в плоді епіфіза переважає диференціація пінеалоцитів в бік індоламініпродуцуючих клітин, що свідчить про важливу роль індоламінів (мелатоніну і серотоніну) в стрес-лімітуючих і стрес-протекторних реакціях плоду організму.

2. Починаючи з 21-го тижня вагітності у плодів і новонароджених, вивчених в умовах хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, виявляється достовірне збільшення середнього діаметра ядер як індоламіні-, так і пептидопродуцуючих пінеалоцитів, що свідчить про підвищенні їх морфофункціональної активності в умовах гіпоксичного стресу.

Література

1. *Кеттайл В. М.* Патологія ендокринної системи / В. М. Кеттайл, Р. А. Аркі; пер. з англ. — М.: БІНОМ, 2007. — 336 с.
2. Біоритми, мелатонін і старіння / О. В. Коркушко, В. Б. Шатило, А. В. Писарук, М. С. Романенко // Журнал практичного лікаря. — 2004. — № 1. — С. 38–43.
3. *Шатило В. Б.* Мелатонін: фізіологічні функції, фармакологічні ефекти і можливі області застосування в медицині / В. Б. Шатило // Журнал практичного лікаря. — 1999. — № 6. — С. 35–41.
4. *Анісимов В. Н.* Мелатонін: роль в організмі, застосування в клініці / В. Н. Анісимов. — СПб.: Система, 2007. — 40 с.
5. Мелатонін, поліендокринопатії і хвороби цивілізації / Л. А. Бондаренко, Г. І. Губина-Вакулик, І. А. Кузьміна, Е. М. Чаговець // 50 років мелатоніну: результати і перспективи досліджень: Всесвітній науково-практичний конф.: тези докл. — СПб., 2008. — С. 8.
6. Мелатонін в нормі і патології / під ред. Ф. І. Комарова, С. І. Рапопорта, Н. К. Малинської, В. Н. Анісимова. — М.: ІД Медпрактика, 2004. — 308 с.
7. *Ованесов К. Б.* Вплив мелатоніну і настійки пустырника на емоційний стан і зорові функції у тривожних суб'єктів / К. Б. Ованесов, І. М. Ованесова, Э. Б. Арушанян // Експериментальна і клінічна фармакологія. — 2006. — № 6. — С. 17–19.
8. *Арушанян Э. Б.* Гормон епіфіза мелатонін — нове ноотропне засіб? / Э. Б. Арушанян // Експериментальна і клінічна фармакологія. — 2005. — № 3. — С. 74–79.
9. *Райська М. Е.* Статистична обробка медичних даних / М. Е. Райська, Д. М. Акілене. — Вільнюс: Моклас, 1989. — 101 с.
10. *Сергієнко В. І.* Математична статистика в клінічних дослідженнях / В. І. Сергієнко, І. Б. Бондарева. — М.: ГЕОТАР-Медіа, 2000. — 256 с.
11. *Логвінов С. В.* Ультраструктура пінеалоцитів у мишей при впливі світла і радіації / С. В. Логвінов, А. В. Герасимов, В. П. Костюченко // Морфологія. — 2004. — № 1. — С. 71–75.

ВПЛИВ ХРОНІЧНОЇ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЇ ГІПОКСІЇ НА ДИФЕРЕНЦІОВАННЯ І МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНУ АКТИВНІСТЬ ПІНЕАЛОЦИТІВ ЕПІФІЗА ПЛОДІВ І НОВОНАРОДЖЕНИХ

О.В. Кихтенко

Показано, що за умов хронічної внутрішньоутробної гіпоксії відбувається переорієнтування диференціювання пінеалоцитів у бік індоламініпродукції, при цьому зростає морфофункціональна активність як клітин, що продукують індоламіни (мелатонін, серотонін), так і клітин, що продукують біологічно активні пептиди.

Ключові слова: хронічна внутрішньоутробна гіпоксія, епіфіз, плід, новонароджений.

INFLUENCE OF CHRONIC INTRAUTERINE HYPOXIA ON FETAL AND NEONATAL EPIPHYSIAL PINEALOCYTES CYTODIFFERENTIATION AND MORPHOFUNCTIONAL ACTIVITY

О.В. Kihthenko

It was shown, that changes of pinealocytes cytodifferentiation alignment have been described in conditions of chronic intrauterine hypoxia to indolamine production with increasing of morphofunctional activity of as indolamines produced cells (melatonin, serotonin) and cells producing biologically fissile peptides.

Key words: chronic intrauterine hypoxia, epiphysis, fetus, newborn.

Поступила 15.01.09

УЛЬТРАСТРУКТУРА ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ АЛЛОГЕННОЙ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ПЛАЦЕНТЫ

Н.В. Репин, Л.Н. Марченко, Т.П. Говоруха

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

Проведено электронно-микроскопическое исследование ткани печени кролей на пике экспериментального атеросклероза, при его естественном регрессе и на фоне введения аллогенной криоконсервированной плаценты. Показано развитие жировой дистрофии печени на пике модели. Через 6 недель как при естественном регрессе, так и при регрессе на фоне введения аллогенной криоконсервированной плаценты наблюдалось восстановление основных структурных компонентов клеток печени за счет внутриклеточной гипертрофии.

Ключевые слова: атеросклероз, печень, ультраструктура, аллогенная криоконсервированная плацента.

Пероральное введение животным кристаллического холестерина — широко используемая модель экспериментального атеросклероза [1, 2]. Известно [3, 4], что одним из основных факторов атеросклероза являются гиперхолестеринемия и нарушение липидного обмена. Первостепенную роль в этих процессах играют изменения уровня липопротеидов низкой и высокой плотности в крови, которые регулируются в основном ферментными системами клеток печени. Использование криоконсервированных препаратов фетального происхождения может явиться существенным дополнением к традиционным методам лечения атеросклероза [5]. В результате экспериментальных исследований показаны выраженные антиатерогенные эффекты аллогенной плаценты [6].

Целью настоящего исследования является изучение морфологического состояния печени кролей на пике экспериментального атеросклероза, при его естественном регрессе и после введения аллогенной криоконсервированной плаценты (АКП) на фоне регресса.

Материал и методы. Исследования проведены на 13 кроликах-самцах породы шиншилла массой 3500–4200 г 12-месячного возраста. 3 животных составили контрольную группу. Экспериментальные кролики на протяжении 180 суток находились на холестериновой диете (200 мг/кг массы тела *per os* по схеме: 5 дней кормления холестерином с 2-дневным перерывом). После достижения пика модели 10 животных были разделены на группы: 1-я — пик модели; 2-я — естественный регресс экспериментального атеросклероза; 3-я — подкожное введение фрагментов АКП на фоне регресса атеросклероза. Для

электронно-микроскопического исследования образцы печени кролей 1-й группы были взяты на пике модели, а 2-й и 3-й групп — через 6 недель. Все образцы препарированы по методике [7]. Полутонкие срезы (0,5 мкм) окрашивали метиленовым и толуидиновым синим, просматривали на микроскопе ЛЮМАМ МП-4, снабженном цифровой видеокамерой Panasonic WV-CP 470. Ультратонкие срезы анализировали в электронном микроскопе ПЭМ-125К при ускоряющем напряжении 75 кВ с помощью системы анализа изображений САИ-01А (АО «SELMI», г. Сумы), включающей CCD камеру DX-2 и пакет программ фирмы «КАРРА» (Германия).

Результаты. Исследованиями показано, что на пике модели одним из основных морфологических проявлений реакции клеток печени на длительное кормление животных холестерином являлась жировая дистрофия, которая, как правило, имела очаговый характер. Пораженные участки были локализованы, главным образом, в периферических частях дольки, где обнаруживались клетки с глубокими структурными нарушениями (рис. 1, а), свидетельствующими о стойком нарушении белкового и жирового обмена.

Данные изменения выражались в появлении большого количества капель жира разной величины в цитоплазме клеток и просветлении ядер. В расширенных синусоидах также отмечали капли жира и скопления грубодисперсных белковых комплексов плазмы (рис. 1, б).

По данным электронной микроскопии в пораженных жировой дистрофией участках печени гепатоциты характеризовались глубокими дегенеративными изменениями (рис. 2, а).

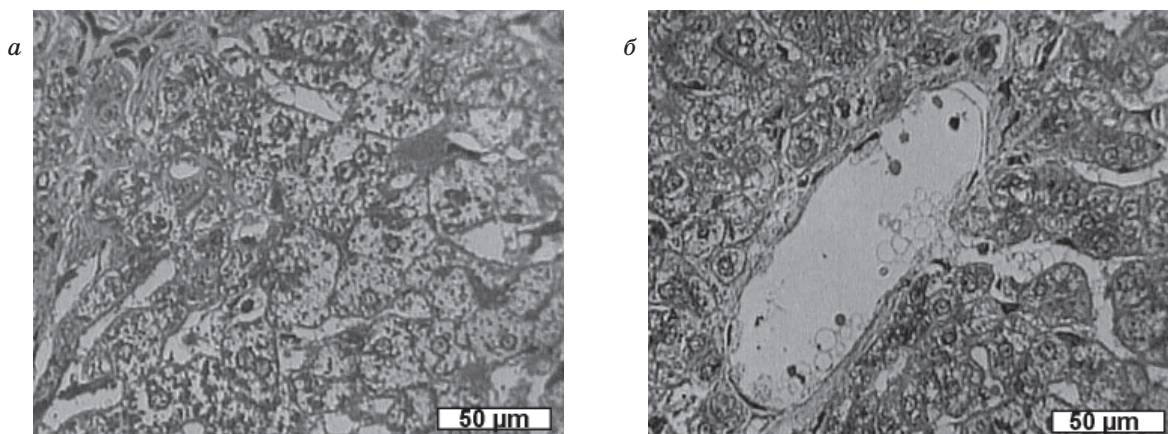


Рис. 1. Морфологическое состояние ткани печени кроля на пике экспериментального атеросклероза. Полутонкий срез

В ядрах количество хроматина уменьшалось параллельно с просветлением и разрыхлением нуклеоплазмы.

Цитоплазма гепатоцитов имела низкую электронную плотность с большими просветленными участками, свидетельствующими о локализации в этих местах липидов, экстрагированных при обезвоживании ткани (рис. 2, а). Эндоплазматический ретикулум (ЭПР) был фрагментирован. Митохондрии имели уплотненный матрикс, в котором кристы не просматривались, некоторые из органелл подвергались деструкции и вакуолизации (рис. 2, б). В периферических частях гепатоцитов с относительно нормальным строением обнаруживались незначительные скопления гликогена. Структура цитолеммы и межклеточные контакты у этих клеток сохранялись. Желчные капилляры содержали характерные для них микроворсинки.

Данные анализа полутонких срезов печени после этапа естественного регресса экспериментального атеросклероза (ЕРЭАС) свидетельствовали о значительном восстановлении ее структуры. Отмечались хорошо выраженная балочная организация печеночных долек

и нормализация морфологического состояния гепатоцитов (рис. 3). Просветы синусоидов были незначительно расширены, заполнены хлопьевидным материалом и клеточными элементами крови.

При электронно-микроскопическом исследовании печени также показано наличие признаков повышения регенераторной активности гепатоцитов, проявляющейся в появлении делящихся митохондрий, а также в увеличении количества цистерн ЭПР. В клетках определялись обширные поля гликогена. Наблюдалось исчезновение липидных капель в цитоплазме как признак нормализации липидного обмена. Ультраструктура ядра к этому сроку соответствовала норме (рис. 4). Эндотелиоциты синусоидов имели хорошо выраженные поры, свидетельствующие об активном трансэндотелиальном переносе веществ.

В то же время структура ткани печени частично сохраняла признаки патологических изменений, выражающиеся в сохранении участков некроза и жировой инфильтрации гепатоцитов и нарушении микроциркуляторного русла с сильным расширением синусоидов. Это может явиться подтверждением того, что

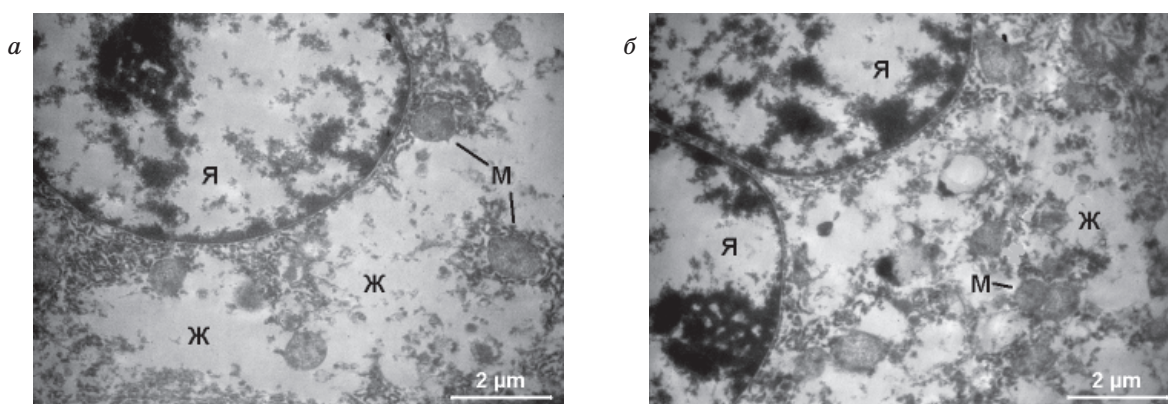


Рис. 2. Ультраструктура гепатоцитов в состоянии жировой дистрофии: Я — ядра; М — митохондрии; Ж — места жировой инфильтрации

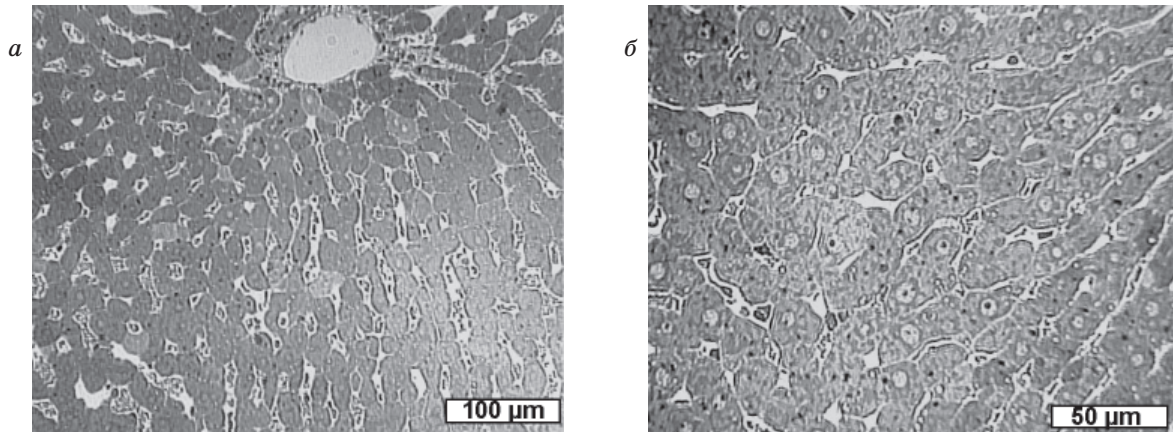


Рис. 3. Морфологическое состояние ткани печени кроля к 6-й неделе ЕРЭАС. Полутонкий срез

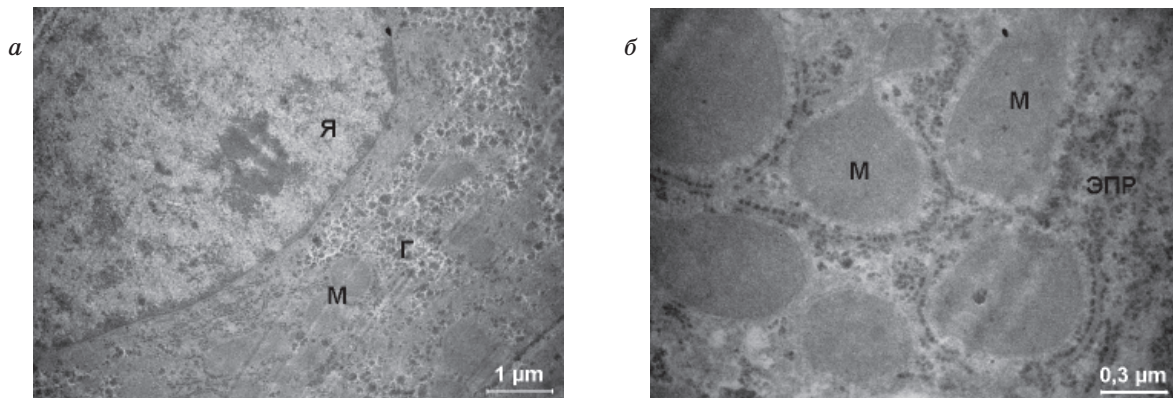


Рис. 4. Ультраструктура гепатоцитов кроля к 6-й неделе ЕРЭАС: *a* — нормализация структуры ядра (Я) и органоидов цитоплазмы; *б* — сопряжение митохондрий (М) с цистернами ЭПР; Г — скопление гликогена

восстановление структуры печени у кролей при ЕРЭАС — длительный процесс. Незавершенная нормализация ультраструктуры гепатоцитов может быть предпосылкой для функциональной декомпенсации органа [8].

Результаты анализа полутонких срезов печени кролей после введения АКП свидетельствовали о том, что к 6-й неделе в ее ткани завершались реактивно-репаративные процес-

сы. Она имела типичное балочное строение. Гепатоциты характеризовались обычной полигональной формой, однако размеры большинства клеток были увеличены относительно контроля. Следует отметить сохранение большого числа двуядерных гепатоцитов во всех частях долек (рис. 5).

Эти факты мы связываем с явлениями рабочей гипертрофии клеток паренхимы печени,

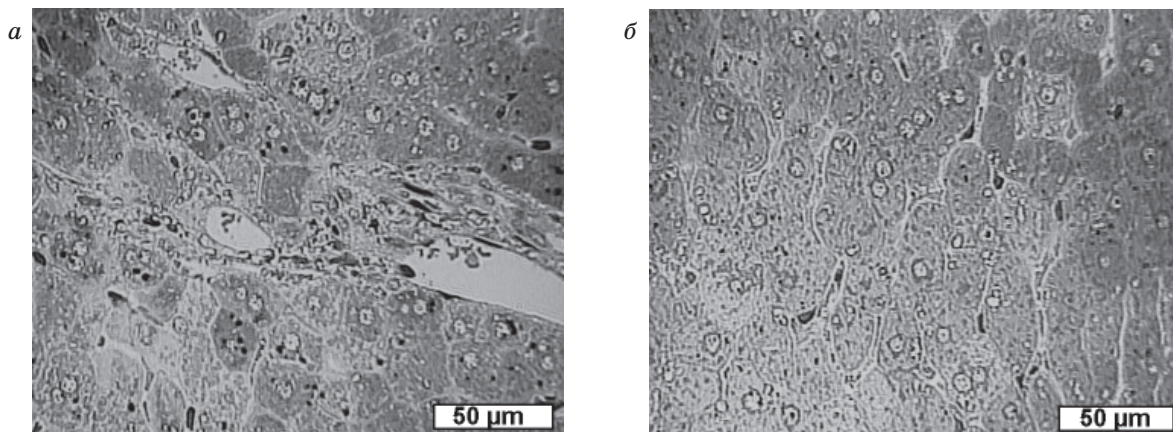


Рис. 5. Морфологическое состояние ткани печени кроля через 6 недель после введения АКП на фоне ЕРЭАС: *a* — периферия печеночной дольки; *б* — средняя часть дольки. Полутонкий срез

являющейся звеном в цепи процессов репаративной регенерации. Ультраструктура гепатоцитов кролей с регрессом атеросклероза на фоне введения АКП демонстрирует как признаки активно развивающейся репаративной регенерации внутриклеточных структур, так и остаточные явления патологических изменений. К первым можно отнести деконденсацию хроматина ядер, примембранную локализацию активированных ядрышек (рис. 6, а), расширение ядерных пор, появление крупных митохондрий и восстановление связи митохондрий с цистернами ЭПР. Ко вторым проявлениям мы относим полиморфизм митохондрий, в некоторых клетках наличие миелоноподобных структур (рис. 6, б), отсутствие скоплений

в расширении пор и фенестр эндотелия, активации фагоцитоза купферовских клеток. Необходимо отметить, что мембраногенез гепатоцитов по ультраструктурным данным находится на высоком уровне, о чем свидетельствуют целостность цитолеммы, а также разнообразие формируемых ею межклеточных контактов, микроворсин в пространстве Диссе и желчных капиллярах.

Выводы

Пик экспериментального атеросклероза характеризуется диффузной жировой дистрофией печени. Через 6 недель как при естественном регрессе экспериментального атеросклероза, так и при регрессе на фоне подсад-

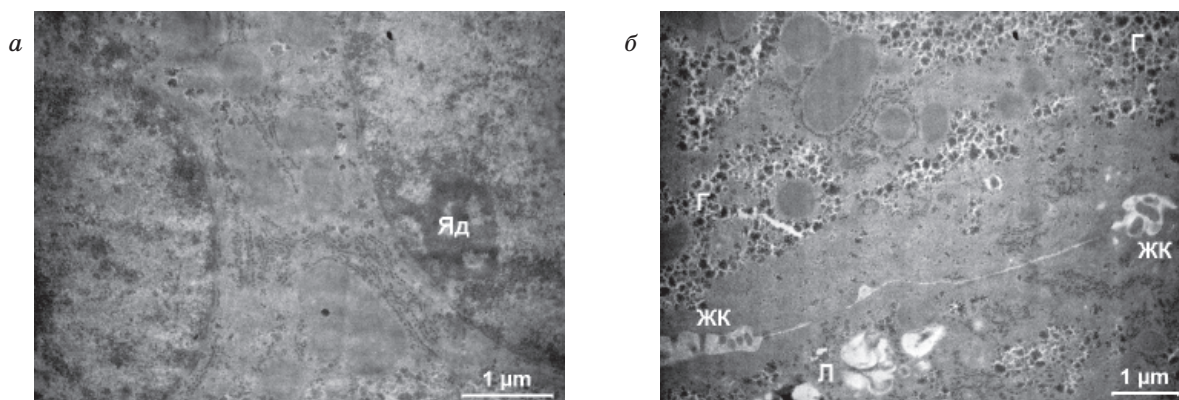


Рис. 6. Ультраструктура гепатоцитов через 6 недель после введения АКП на фоне ЕРЭАС: а — двуядерный гепатоцит, примембранная локализация ядрышка (Яд); б — билиарный полюс двух гепатоцитов; ЖК — желчные капилляры; Г — скопления гликогена; Л — лизосомы сложной организации с миелоноподобными структурами

гликогена, наличие крупных жировых капель в периферических частях гепатоцитов и фрагментацию цистерн гранулярного ЭПР.

В микроциркуляторном русле наблюдались признаки реактивности, выражающиеся

ки аллогенной криоконсервированной плаценты наблюдается восстановление основных структурных компонентов клеток печени в результате регенерационных процессов за счет внутриклеточной гипертрофии.

Литература

1. Актуальные проблемы патогенеза атеросклероза / под ред. А. Н. Климова. — Л., 1985. — 112 с.
2. Кондаков И. И. Использование показателей лейкоцитарного клиренса липидов для контроля над адекватностью холестериновой модели атеросклероза у кроликов / И. И. Кондаков // Биоэтика — путь к мировым стандартам : II Междунар. симпозиум : тезисы докл. — Харьков, 2005. — С. 3.
3. Климов А. Н. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. — СПб. : Питер Ком, 1999. — 336 с.
4. Кондаков И. И. Экспериментальная гиперхолестеринемия и липидкорректирующие эффекты при введении криоконсервированной плаценты / И. И. Кондаков, Т. Н. Юрченко, Е. П. Жуликова // Світ медицини та біології. — 2007. — № 1. — С. 46–50.
5. Юрченко Т. М. Обґрунтування використання тканин фетоплацентарного комплексу у лікувальній практиці / Т. М. Юрченко, В. І. Строна, О. С. Прокопюк // Трансплантологія. — 2003. — Т. 4, № 1. — С. 202–203.
6. Кондаков И. И. Антиатерогенные эффекты криоконсервированного препарата фетоплацентарного комплекса при экспериментальном атеросклерозе / И. И. Кондаков // Проблемы криобиологии. — 2005. — Т. 15, № 3. — С. 435–439.
7. Морфологические и биохимические признаки повреждения печени при гипотермическом хранении в сахарозосодержащем растворе / Н. В. Репин, Е. Н. Ткачева, О. А. Семенченко [и др.] // Экспериментальна і клінічна медицина. — 2006. — № 3. — С. 51–56.
8. Романова Л. К. Регуляция восстановительных процессов / Л. К. Романова. — М. : Изд-во Московского ун-та, 1984. — 175 с.

УЛЬТРАСТРУКТУРА ПЕЧІНКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АТЕРОСКЛЕРОЗІ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ АЛОГЕННОЇ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ***М.В. Рєпін, Л.М. Марченко, Т.П. Говоруха***

Проведено електронно-мікроскопічне дослідження тканини печінки кролів на піку експериментального атеросклерозу, при його спонтанному регресі та на тлі введення алогенної кріоконсервованої плаценти. Показано розвиток жирової дистрофії печінки на піку моделі. Через 6 тижнів як при спонтанному регресі, так і за умов регресу на тлі введення алогенної кріоконсервованої плаценти спостерігалось відновлення основних структурних компонентів клітин печінки шляхом внутрішньоклітинної гіпертрофії.

Ключові слова: атеросклероз, печінка, ультраструктура, алогенна кріоконсервована плацента.

LIVER ULTRASTRUCTURE AT EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS AFTER INTRODUCTION OF ALLOGENIC CRYOPRESERVED PLACENTA***N.V. Repin, L.N. Marchenko, T.P. Govorukha***

Electron microscopic study of rabbit's liver tissue at the peak of experimental atherosclerosis at its natural regression and on the background of introduction of allogenic cryopreserved placenta has been performed. The development of fatty dystrophy of liver at the peak of model has been demonstrated. In 6 weeks both at natural regression and at the one on the background of allogenic cryopreserved placenta introduction there was observed the recovery of main structural components of liver cells due to intracellular hypertrophy.

Key words: atherosclerosis, liver, ultrastructure, allogenic cryopreserved placenta.

Поступила 18.12.08

ЗОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СОСУДИСТОГО РУСЛА КОЖИ ПРИ СИНДРОМЕ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ СТОПЫ

М.Э. Барина

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

В целях выяснения причинно-следственных связей между состоянием сосудистого русла кожи и течением раневого процесса проведен зональный морфометрический анализ биоптатов кожи пациентов с синдромом диабетической стопы при заживлении (1-я группа; n=24) и развитии длительно незаживающих ран нижних конечностей (2-я группа; n=28). Показано, что гнойно-деструктивный процесс в коже при СД развивается на фоне хронического воспаления и эндотелиальной дисфункции. Во 2-й группе степень сосудистых расстройств нарастает по направлению вглубь кожи, сопровождаясь деструкцией тканевых элементов. Прогностически неблагоприятными признаками являются снижение удельной плотности эндотелиоцитов более чем на 30 %, отношения удельной плотности эндотелиоцитов и удельного объема сосудов — на 60 % и более по отношению к контролю, прогрессивное снижение данных показателей из сосочкового слоя в сторону гиподермы, нарастание инфильтрации при повышении удельного объема нейтрофилов и плазмоцитов.

Ключевые слова: синдром диабетической стопы, состояние сосудов кожи, раневой процесс.

До настоящего времени синдром диабетической стопы (СДС) остается актуальной проблемой хирургии и эндокринологии и по-прежнему сопровождается высокой инвалидизацией и летальностью больных, страдающих сахарным диабетом (СД) [1, 2]. Как известно, одним из ключевых факторов патогенеза длительно незаживающих ран кожи нижних конечностей при сахарном диабете является микроангиопатия, сопровождающаяся нарушением микроциркуляции, ишемическим повреждением и снижением барьерных свойств тканей кожи [3]. Многолетние исследования этой патологии позволили прийти к пониманию сложной многофакторной регуляции сосудистого тонуса, включающей нарушение адренореактивности сосудистой стенки, снижение экспрессии eNOS, повышение чувствительности к ангиотензину II и эндотелину, изменение баланса цитокинов и факторов роста [4–6]. Признание роли эндотелиальной дисфункции в развитии дизрегенераторного синдрома кожи, как это ни парадоксально, не стимулировало исследование морфофункционального состояния эндотелия и ангиогенеза в динамике раневого процесса при СДС, а также значимости этих факторов в детерминации развития грануляционной ткани. Сведения о морфологии ран при СДС не конкретизируют зональные особенности строения сосудов кожи, состояние и целостность эндотелия, адекватность микроциркуляции. Однако сосуды микроциркуляторного русла не только несут ответственность за осуществление транспорта и трофики тканей, но

и участвуют в реализации воспалительной реакции. Информация о состоянии сосудов кожи в разных ее слоях могла бы дать ценные сведения о глубине и специфике поражения тканей и вероятности распространения гнойно-деструктивного процесса на мышцы и кости, репаративном потенциале разных тканей кожи, что в конечном итоге определяет прогноз и исход раневого процесса.

Целью данного исследования стала зональная оценка состояния сосудов кожи при различных вариантах течения раневого процесса у больных с СДС.

Материал и методы. Проанализированы результаты лечения гнойно-некротического поражения нижних конечностей у 52 больных СД II типа (30 мужчин и 22 женщин) с ишемической и смешанной формами СДС. Возраст больных варьировал от 20 до 78 лет, в среднем — $(62,3 \pm 6,5)$ года. Длительность заболевания СД составила $(10,5 \pm 3,2)$ года. Консервативное лечение проводили с использованием общепринятых методов [1]. У 24 (46,15 %) пациентов вскрытие флегмоны с последующим иссечением нежизнеспособных тканей способствовало заживлению раны в течение 1 месяца (1-я группа). У 28 (53,85 %) пациентов в процессе лечения возникла необходимость выполнения многоэтапной некрэктомии локальных очагов вторичного некроза и имело место длительное (свыше 1 месяца) течение раневого процесса (2-я группа).

Состояние маргинальной зоны раны оценивали на момент поступления в стационар. Биопсийный материал фиксировали в форма-

лине, обезвоживали в спиртах восходящей плотности, заливали в парафин. Материал фиксировали в нейтральном забуференном формалине (рН 7,4) в течение 24 часов. После дегидратации кусочки заливали в высокоочищенный парафин с полимерными добавками (Richard-Allan Scientific, США) при температуре не выше 60 °С. Срезы толщиной 5 мкм выполняли на ротационном микротоме Microm HM325 с системой переноса срезов STS (Carl Zeiss, Германия). Общеморфологическую оценку кожи проводили при окраске гематоксилином и эозином. Для гистохимической оценки химического состава соединительной ткани использовали окраску по методу ван Гизон, толуидиновым синим для оценки содержания сульфатированных ГАГ. Для оценки клеточного состава использовали кариометрический анализ и иммуноцитохимическое исследование, направленное на идентификацию ангиогенных клеток. С этой целью использовали моноклональные антитела к CD31 [3]. Препараты докрасивали гематоксилином Майера. Далее окрашенные срезы заключали в полусинтетическую среду Permanent Mounting Medium (DAKO). Интенсивность иммуноцитохимической реакции оценивали полуквантитативным методом на основании выраженности окраски (цвет) и количества гранул в цитоплазме как слабую (+), умеренную (++) и выраженную (+++). Морфометрическую оценку проводили в разных слоях кожи в соответствии с локализацией крупных сосудистых сплетений. При этом оценивали удельный объем (УО) сосудов, тканевых элементов в состоянии деструкции и УО инфильтратов. В участках неинфильтрированной соединительной ткани учитывали также УО резидентных клеток, основного аморфного вещества и волокон. Оценивали распределение CD31-позитивных клеток в разных слоях дермы и гиподерме, учитывая их количество, локализацию и характер ассоциации с другими структурными компонентами. Количество клеток оценивали в 10 полях зрения каждого слоя кожи при увеличении 630. При оценке межклеточных коопераций в 10 полях зрения выбирали по 100 клеток, среди которых подсчитывали количество разных видов клеток. При оценке эндотелиальных клеток учитывали также соотношение удельной плотности (УП) эндотелиоцитов и УО сосудов. В качестве контроля использовали биоптаты кожи 5 пациентов, не страдающих СД.

При статистической обработке использовали критерий Манна-Уитни для сравнения малых групп при отсутствии нормального распределения, для выявления взаимосвязи между показателями — коэффициент ранговой корреляции Спирмена [7].

Результаты и их обсуждение. При морфологическом исследовании краевой зоны ран кожи у больных обеих групп на момент госпитализации выявлено наличие деструкции, воспалительной инфильтрации и репарации, затрагивающих все слои кожи. В сосочковом слое дермы пациентов 1-й группы на фоне вазодилатации и повышения УО сосудов (на 51,71 % по сравнению с контролем; $p < 0,01$) отмечалось обилие мелких сосудов с позитивной реакцией на CD31⁺ вблизи эпидермодермальной границы. Расширение веноулярного отдела петель поверхностной сети сосудов сопровождалось развитием умеренного отека соединительной ткани, подтверждаемого повышением УО основного аморфного вещества на 27,61 % по сравнению с контролем ($p < 0,01$). На этом фоне УО волокон и клеток снижался соответственно на 30,77 и 26,84 % относительно контроля ($p < 0,01$) несмотря на наличие в составе сосочков макрофагов, отдельных лимфоцитов и нейтрофилов. Суммарная оценка УП эндотелиоцитов с позитивной реакцией на CD31⁺ оказалась практически на 25 % ниже ($p < 0,01$), чем в здоровой коже. Это привело к выраженному снижению отношения $УП_{ЭЦ}/УО_{СОС}$ в сосочковом слое — на 50,57 % по сравнению с контролем ($p < 0,01$). Характерно, что количество фибробластов, как и УП эндотелиоцитов, были выше в сосочках, чем в зоне под гребешками эпидермиса. Отличительной особенностью сосочкового слоя дермы пациентов 2-й группы была выраженная вазодилатация и усиление отека соединительной ткани. УО сосудов и интерстициальной жидкости были на 8,33 и 7,56 % выше, чем в 1-й группе ($p < 0,05$). Это сопровождалось отеком, деструкцией эндотелиоцитов и других резидентных клеток соединительной ткани, а также набуханием и фрагментацией коллагеновых волокон, УО которых снизился на 42,31 % ($p < 0,01$) и 16,67 % ($p < 0,05$) относительно контроля и показателя в 1-й группе соответственно. Отношение $УП_{ЭЦ}/УО_{СОС}$ снизилось на 23,08 % по сравнению с таковым в 1-й группе ($p < 0,01$). Абсолютная величина $УП_{ЭЦ}/УО_{СОС}$ коррелировала с толщиной эпителиального пласта ($r = 0,623$; $p < 0,05$), митотическим индексом ($r = 0,768$; $p < 0,01$) и УО клеток с явлениями вакуолизации, кариопикноза и лизиса ($r = -0,812$; $p < 0,001$).

Основная масса инфильтратов в поверхностной части дермы у пациентов обеих групп была ассоциирована с крупными сосудами поверхностного сосудистого сплетения, расположенного на границе между сосочковым и сетчатым слоями. В их составе доминирующим клеточным элементом у больных 1-й группы были лимфоциты и макрофаги. CD31-позитивные клетки обнаруживались не только в составе выстилки крупных сосудов поверхностного

сплетения, но и в составе периваскулярных инфильтратов, отражая явления ангиогенеза в зоне хронического воспалительного процесса. Особенностью данной зоны у пациентов 2-й группы были размытая граница скоплений лейкоцитов и диффузная инфильтрация дермы. УО инфильтратов оказался на 33,85 % выше, чем в 1-й группе ($p < 0,01$). Обнаруживалось большое количество макрофагов в периваскулярной зоне (на 66,67 % выше, чем в 1-й группе; $p < 0,01$). Обращало на себя внимание обилие плазмочитов и дегранулирующих тучных клеток. Плотность расположения эндотелиоцитов снижалась на 33,33 % ($p < 0,01$) и 14,29 % ($p < 0,05$) по сравнению с контролем и показателем в 1-й группе соответственно. Это было связано как с более выраженной вазодилатацией венных сосудов, так и с повреждением эндотелиоцитов, суммарная интенсивность реакции в которых на CD31⁺-антиген была слабой или умеренной. В результате этого отношение $УП_{Эц} / УО_{Сос}$ во 2-й группе было на 64,6 % ($p < 0,01$) и 27,6 % ($p < 0,01$) ниже аналогичных показателей у здоровых людей и в 1-й группе.

Строение сетчатого слоя оказалось более полиморфным. Общим признаком было снижение плотности расположения таких производных кожи, как волосные фолликулы и железы. У пациентов 1-й группы в области края раны отмечалась деструкция коллагеновых волокон (фибриноидное набухание и некроз). Зона альтерации была окружена инфильтратом, образованным в основном нейтрофилами и макрофагами. На периферии таких зон определялись участки, богатые кровеносными сосудами, эндотелиальная выстилка которых была гетерогенной — участки деструкции эндотелиоцитов чередовались с зонами выраженной иммунореактивности на CD31⁺. Иногда вследствие пролиферации CD31-позитивные клетки закрывали просвет сосудов. В сетчатом слое отмечалось неравномерное расширение сосудов, УО которых оказался в 2 раза выше контроля ($p < 0,001$). Их эндотелий характеризовался набуханием ядер и цитоплазмы; выявлялись участки деструкции эндотелиоцитов, явления краевого стояния лейкоцитов. Среди них преобладали нейтрофилы, реже моноциты. Эти типы лейкоцитов обнаруживались в большом количестве в периваскулярной зоне. В некоторых участках в стенке сосудов отмечались фигуры митоза эндотелиоцитов. Вокруг таких сосудов выявлялись макрофаги и фибробласты с овальными активными ядрами. Суммарный УО резидентных клеток в этом слое снизился на 43,07 % по сравнению с контролем ($p < 0,01$), но при этом УО лейкоцитов достигал $(12,70 \pm 1,56)$ % от общего объема сетчатого слоя. Вследствие деструкции и отека межклеточного вещества УО

волокон с нормальным строением снизился на 32,4 % ($p < 0,01$). В глубокой дерме на фоне отека и фибриноидного набухания выявлялись умеренных размеров инфильтраты, состоящие из лимфоцитов и макрофагов. На периферии этих клеточных скоплений обнаруживались сосуды с частично сохраненным эндотелием. Многочисленные клетки, интенсивно позитивные на CD31⁺, обнаруживались в выстилке мелких сосудов гиподермы между адипоцитами, где явления лимфоцитарной и нейтрофильной инфильтрации отсутствовали.

В глубокой дерме пациентов 2-й группы отмечался диффузный и выраженный отек, сопровождавшийся фибриноидным набуханием, а местами и некрозом коллагеновых волокон. Помимо крупных локальных инфильтратов, в составе которых доминировали нейтрофилы, обнаруживались также диффузно расположенные макрофаги, лимфоциты и нейтрофилы, суммарный УО которых был на 33,86 % выше, чем в 1-й группе ($p < 0,01$). Дилатация венных сосудов и парез сосудов микроциркуляторного русла глубокой дермы сопровождалась деструкцией эндотелиальной выстилки, что вело к лейкостазу, адгезии нейтрофилов к сосудистой стенке, их массивному рекрутированию в соединительную ткань. В стенке крупных сосудов отмечались явления отека и вакуолизации гладких миоцитов, расширение пространства между ними, плазматическое пропитывание и инфильтрация адвентиции нейтрофилами. В ряде глубоких артерий имели место гиалиноз и склероз сосудистой стенки, деструкция интимы. Суммарный УО сосудов в этой зоне был на 88,91 % ($p < 0,001$) и 16,34 % ($p < 0,05$) выше, чем в контроле и 1-й группе соответственно. При этом УП CD31⁺-клеток оказалась на 62,50 и 44,44 % ниже ($p < 0,01$), чем у здоровых людей и пациентов 1-й группы, а отношение $УП_{Эц} / УО_{Сос}$ достигло максимальной разницы с контролем — 80,09 % ($p < 0,001$), оказавшись минимальным по сравнению с другими зонами дермы. Деструкция эндотелиальной выстилки была зарегистрирована как в интерстициальной сети сосудов, так и в перигландулярных участках — вокруг сохранившихся потовых желез. При этом концевые отделы желез характеризовались гидропической дистрофией glandулоцитов, пикнозом ядер. Деструкция клеток имела место на фоне отека окружающей соединительной ткани и реже — инфильтрации ее макрофагами и нейтрофилами. В ряде случаев участки деструкции и нейтрофильной инфильтрации отмечались в глубине сетчатого слоя — на границе с гиподермой. Последняя характеризовалась чередованием участков с сохранившимися адипоцитами и зонами деструкции, инфильтрованных нейтрофила-

ми. Отмечались снижение реакции на CD31⁺ и деструкция мелких сосудов гиподермы. Нарушение микроциркуляции, инфильтрация и отек соединительной ткани вели к расширению пространств между адипоцитами, а также между клетками и сосудами.

Таким образом, на момент поступления в стационар в краевой зоне кожи ран больных СДС определяются признаки гнойно-деструктивного процесса, развивающегося на фоне предсуществующего хронического воспаления и эндотелиальной дисфункции. У пациентов с заживлением раневых дефектов (1-я группа) на фоне проводимой терапии максимальная выраженность сосудистых расстройств и воспаления снижается по направлению с поверхности вглубь кожи и практически интактной сохраняется зона гиподермы, прекурсорные CD31⁺-клетки которой могут быть источником регенерации сосудов для вышележащих слоев дермы.

Развитие длительно незаживающих ран кожи сопряжено с глубоким повреждением дермы. При этом степень сосудистых расстройств нарастает по направлению вглубь кожи, сопровождаясь деструкцией всех тканевых элементов сосудистой стенки. Диагностически ценными критериями оценки состояния сосудистого русла кожи, позволяющими объективизировать оценку эндотелиальной дисфункции, могут быть УП_{Эц}/УО_{сос} и отношение УП_{Эц}/УО_{сос}. Прогностически неблагоприятными признаками являются снижение УП_{Эц} более чем на 30 %, УП_{Эц}/УО_{сос} — на 60 % и более по отношению к контролю, прогрессивное снижение данных показателей из сосочкового слоя в сторону гиподермы, нарастание инфильтрации в этом направлении при повышении УО нейтрофилов и плазматических

Литература

1. Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия / Г. Г. Автандилов. — М.: Медицина, 1991. — 381 с.
2. Lobmann R. Molecular fundamentals of wound healing in diabetic foot syndrome / R. Lobmann, G. Schultz // Med. Klin. — 2003. — Vol. 98. — P. 292–301.
3. Dinh T. L. Review of the mechanisms implicated in the pathogenesis of the diabetic foot / T. L. Dinh // Int. J. Low Extrem. Wounds. — 2005. — № 4. — P. 154–159.
4. Основы компьютерной биостатистики / [Лях Ю. Е., Гурьянов Г. В., Хоменко В. Н., Панченко О. А.]. — Донецк, 2006. — 211 с.
5. Sweitzer S. M. What is the future of diabetic wound care? / S. M. Sweitzer // Diab. Educ. — 2006. — Vol. 32. — P. 197–210.
6. Paknys G. Diabetes mellitus and cellular immunity / G. Paknys, A. J. Kondrotas, E. Kevelaitis // Medicina. — 2006. — Vol. 42, № 1. — P. 1–10.
7. Антонюк С. М. Особливості хірургічного лікування хворих з ускладненими формами синдрому діабетичної стопи / С. М. Антонюк, Н. В. Свиридов, А. Г. Попандопуло // Клінічна хірургія. — 2005. — № 10. — С. 36–40.

ЗОНАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СУДИННОГО РУСЛА ШКИРИ ЗА УМОВ СИНДРОМУ ДІАБЕТИЧНОЇ СТОПИ

М.Е. Барінова

З метою з'ясування причинно-наслідкових зв'язків між станом судинного русла шкіри та перебігом ранового процесу проведено зональний морфометричний аналіз біоптатів пацієнтів із синдромом діабетичної стопи за умов загоєння (1-ша група; n=24) або тривалого незагоєння ран нижніх кінцівок (2-га група; n=28). Показано, що рановий процес за умов цукрового діабету є гнійно-деструктивним і розвивається на тлі хронічного запалення і ендотеліальної дисфункції. У пацієнтів 2-ї групи ступінь судинних розладів зростає у напрямку вглиб шкіри на тлі деструкції всіх тканинних елементів судинної стінки. Прогностично несприятливими факторами є зниження питомої щільності ендотеліоцитів більш ніж на 30 %, а відношення питомої щільності ендотеліоцитів до питомого об'єму судин — на 60 % відносно контролю, прогресуюче зниження даних показників з сосочкового шару в бік гіподерми, зростання інфільтрації при підвищенні питомої ваги нейтрофілів і плазматичних

Ключові слова: синдром діабетичної стопи, стан судин шкіри, рановий процес.

ZONAL CHARACTER OF CUTANEOUS VESSELS AT DIABETIC FOOT SYNDROME

M.E. Barinova

For ascertainment the relations between cutaneous vessels state, conditions and outcome of wound process the zonal morphometric analysis of skin biopsies of patients with diabetic foot syndrome was performed at healing (1st group; n=24) and non-healing wounds (2nd group; n=28). It was shown, that wound process at diabetes mellitus is destructive and is developed on the ground of chronic inflammation and endothelial dysfunction. In 2nd group patients the degree of circulatory disturbances increased to the deepness of skin and was accompanied with destruction of vessels wall structures. Decrease of CD31⁺ cells more than 30 %, and relation of CD31⁺ cells/vessels volume more than 60 %, progressive fall of these parameters from the papillar layer to the hypodermis, enhancement of infiltration with increase of neutrophils and plasma cells frequency are prognostically negative features.

Key words: diabetic foot syndrome, cutaneous vessels state, wound process.

Поступила 14.10.08

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОНО-ГЛИАЛЬНО-КАПИЛЛЯРНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ В ПРЕДЦЕНТРАЛЬНОЙ ИЗВИЛИНЕ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

И.В. Рыженкова, С.Ю. Масловский

Харьковский национальный медицинский университет

Выявлены закономерности старения коры головного мозга у лиц в возрасте от 30 до 90 лет. Проведен количественный подсчет нейронов, капилляров и глиальных клеток в III и V слоях коры головного мозга предцентральной извилины. Выявлено пропорциональное уменьшение количества нейронов и капилляров с одновременным увеличением количества глиальных элементов.

Ключевые слова: *головной мозг, предцентральная извилина, нейроны, глиальные клетки, капилляры, возрастные изменения.*

Головной мозг представляет собой одну из самых больших эволюционных загадок. Большой интерес у исследователей вызывает изучение различных этапов онтогенеза и особенностей его нейродинамики. Монотонное старение организма сопровождается сопряженными с последним изменениями регуляторных механизмов центральной нервной системы (ЦНС) [1–5].

Неравномерно выраженная инволюция различных структур ЦНС приводит к угасанию обмена веществ, в связи с чем возникает сложная регуляторная перестройка в структурах мозга, благодаря чему создается новый уровень приспособления организма к условиям внешней среды. Пластическая функция головного мозга обеспечивается полноценностью нейроно-глиально-капиллярных взаимоотношений. В то же время высокий метаболический потенциал ЦНС реализует ее роль в поддержании гомеостаза организма в условиях возрастных изменений, а с наступлением старости существенно изменяются структура и функция ЦНС [6, 7].

Особый интерес представляют взаимоотношения нейронов и глиальных клеток в коре головного мозга человека и в частности тех ее участков, которые обеспечивают двигательные функции.

В связи с этим целью нашего исследования было изучение нейроно-глиально-капиллярных взаимоотношений в предцентральной извилине головного мозга человека в возрастном аспекте.

Материал и методы. Исследования коры головного мозга проводили на серийных препаратах мозга от 80 человек мужского и женского пола в возрасте от 30 до 90 лет, которые

умерли от заболеваний, не связанных с патологией ЦНС. Всего исследовано 160 полушарий головного мозга. Для изучения были взяты фрагменты предцентральной извилины правого и левого полушарий, а именно средней ее части — области двигательной зоны коры. Морфометрические исследования проведены на гистологических срезах толщиной 5–7 мкм. Препараты окрашивали гематоксилин-эозином и по Нислю. Материал для исследования распределен на следующие возрастные группы: 1-я — 30–40 лет; 2-я — 41–50 лет; 3-я — 51–60 лет; 4-я — 61–70 лет; 5-я — 71–80 лет; 6-я — 81–90 лет.

В каждом поле зрения в двух слоях коры (III и V слоях левого и правого полушарий) подсчитывали количество нейронов, глиальных клеток, капилляров. Определяли нейронный индекс как отношение количества глиальных клеток и капилляров к количеству нейронов. Определяли глиальный индекс как отношение количества нейронов и капилляров к количеству глиальных клеток. Капиллярный же индекс определяли как отношение количества глиальных клеток и нейронов к количеству капилляров.

Полученные цифровые данные обрабатывали статистическими методами.

Результаты и их обсуждение. При исследовании участка коры головного мозга человека среднего отдела двигательной зоны предцентральной извилины нами выявлены следующие морфометрические особенности. У лиц в возрасте начиная с 41 года и до 90 лет в III и V слоях коры происходит постепенное уменьшение количества нейронов и капилляров. При этом отмечается тенденция к увеличению количества глиальных клеток (таблица).

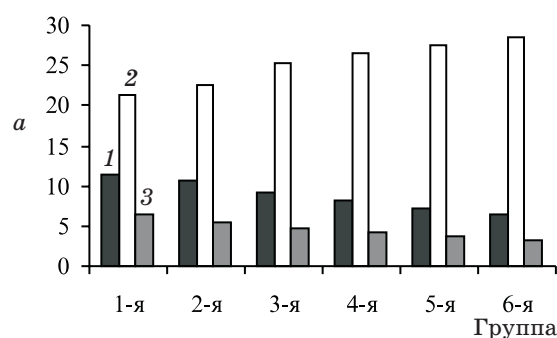
Количественное соотношение нейронов, глиальных клеток и капилляров III и V слоев предцентральной извилины в возрастном аспекте

Группа	Возраст, лет	Нейроны		Глиальные клетки		Капилляры	
		III слой	V слой	III слой	V слой	III слой	V слой
1-я	30–40	11,5	8,5	21,4	14,5	6,5	5,5
2-я	41–50	10,6	7,5	22,5	15,5	5,5	4,6
3-я	51–60	9,2	6,6	25,3	18,5	4,7	4,3
4-я	61–70	8,2	5,6	26,6	19,5	4,2	3,9
5-я	71–80	7,3	4,7	27,4	20,4	3,8	3,6
6-я	81–90	6,4	3,9	28,5	21,5	3,3	3,1

При сравнительном анализе III и V слоев нами определено, что в III слое нейроны более мелкие, чем в V. Кроме того, в III слое их больше, чем в V (рисунок, а).

В V слое коры нейроны крупные и количество их невелико.

Существенное увеличение количества глиальных клеток III слоя предцентральной извилины выявлено нами у лиц в возрасте 51 года при сравнении с таковым у лиц 30-летнего возраста. У лиц той же возрастной категории в III слое обнаружено также большее количество глиальных клеток, чем в V слое (рисунок, б).



Изменения количества нейронов (1), глиальных клеток (2) и капилляров (3) III (а) и V (б) слоев предцентральной извилины в возрастном аспекте

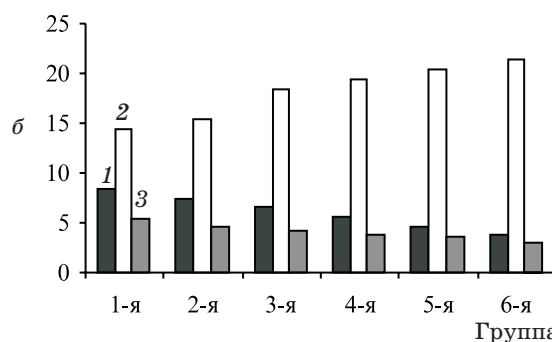
Наибольшее количество капилляров выявлено нами в III слое у лиц в возрасте 30–40 лет, что находится в прямой зависимости от количества нейронов этого слоя. С возрастом количество капилляров в этом слое равномерно уменьшается.

В V же слое предцентральной извилины коры головного мозга количество капилляров слегка уменьшено и не имеет существенной разницы от их количества в III слое. В то же время соотношение количества нейронов и капилляров этого слоя изменяется, количество нейронов и капилляров меньше, чем в III слое.

С возрастом увеличиваются нейронный и капиллярный индексы, поскольку, как было показано, количество нейронов и капилляров во всех слоях уменьшается, а количество гли-

альных клеток с возрастом увеличивается. Последнее обстоятельство объясняет и уменьшение глиального индекса.

Таким образом, начиная с 30 лет в III и V слоях коры головного мозга человека уменьшается количество двигательных нейронов и количество капилляров. Параллельно этому пропорционально увеличивается количество глиальных элементов, что подтверждается изменениями соответствующих индексов. Последнее отражает компенсаторно-адаптивную реакцию организма вообще и головного мозга в частности.



В дальнейшем имеет смысл уточнить особенности этих процессов в сравнении с таковыми в участках древней коры.

Выводы

С увеличением возраста происходит пропорциональное уменьшение нейронов в III и V слоях коры головного мозга человека. Уменьшение количества капилляров в слоях коры головного мозга в возрастном аспекте объясняет изменение трофики вещества головного мозга и увеличение количества глиальных элементов, которые, как известно, метаболически активны и обеспечивают гомеостаз и функцию нейронов. Подтверждением сказанного следует считать выведенные нами индексы — нейронный, глиальный и капиллярный.

Литература

1. *Ананьев Б. Г.* Генетические и структурные взаимосвязи в развитии личности / Б. Г. Ананьев // Хрестоматия по возрастной психологии. — М. : Международная педагогическая академия, 1994. — С. 82–83.
2. *Ливанов М. Н.* Пространственная организация процессов головного мозга / М. Н. Ливанов. — М. : Наука, 1972. — 182 с.
3. *Лурия А. Р.* Высшие корковые функции человека / А. Р. Лурия. — [3-е изд.]. — М. : Академ. проект, 2000. — 505 с.
4. *Шевченко Ю. Г.* Развитие коры мозга человека в свете онтофилогенетических соотношений / Ю. Г. Шевченко. — М., 1972. — 246 с.
5. Functional and anatomical representations in the human motor system / M. Rijntjes, C. Dettmers, C. Buchel [et al.] // J. Neurosci. — 1999. — Sep. 15; № 19 (18). — P. 80–88.
6. *Зотин А. И.* Термодинамический подход к проблемам развития, роста и старения / А. И. Зотин, Р. С. Зотина // Журн. общ. биологии. — 1969. — Т. 30, № 1. — С. 94–109.
7. *Фролькис В. В.* Регулирование, приспособление и старение / В. В. Фролькис. — Л. : Наука, 1970. — 432 с.

ВКОВІ ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРОНО-ГЛІАЛЬНО-КАПІЛЯРНИХ ВЗАЄМОВІДНОШЕНЬ У ПЕРЕДЦЕНТРАЛЬНІЙ ЗВИВИНІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЛЮДИНИ

I.V. Ryzhenkova, S.Yu. Maslovsky

Виявлені закономірності старіння кори головного мозку у осіб у віці від 30 до 90 років. Проведено кількісний підрахунок нейронів, капілярів і гліальних клітин у III і V шарах кори головного мозку передцентральної звивини. Виявлено пропорційне зменшення кількості нейронів та капілярів з одночасним збільшенням кількості гліальних елементів.

Ключові слова: головний мозок, передцентрально звивина, нейрони, гліальні клітини, капіляри, вікові зміни.

AGE PECULIARITIES OF NEURON-GLIAL-CAPILLARY INTERACTIONS IN ANTERIOR CENTRAL GYRUS OF THE HUMAN BRAIN

I.V. Ryzhenkova, S.Yu. Maslovsky

Conformities to the law of senescence of cortex are exposed in age of 30 to 90 years. The quantitative count of neurons, capillaries and glial cells in the III and V layers of cortex anterior central gyrus is conducted. The proportional diminishing of neurons and capillaries quantity is exposed with the simultaneous increase of glial elements quantity.

Key words: brain, anterior central gyrus, neurons, glial cells, capillaries, age changes.

Поступила 22.12.08

МИЕЛОАРХИТЕКТОНИКА НЕРВОВ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПЛОДОВ, НОВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ДО ГОДА

Д.Н. Шиян

Харьковский национальный медицинский университет

На материале трупов плодов человека позднего пренатального периода онтогенеза, новорожденных и детей до года методами макромикроскопии и гистологическими методами изучена миелоархитектоника нервов вилочковой железы. Выявлены этапы становления миелоархитектоники нервов вилочковой железы, установлена тесная взаимосвязь между всеми периаптериальными нервными сплетениями, которые расположены по ходу артерий и вен вилочковой железы и принимают участие в иннервации железы.

Ключевые слова: вилочковая железа, нервы, миелоархитектоника.

Иннервация вилочковой железы (ВЖ) исследовалась в разных аспектах. Данные литературы, посвященной иннервации эндокринных желез и ВЖ в частности, указывают на то, что вопрос о постепенном заключении связей нервной и эндокринной систем в единую нейрогуморальную регуляцию в онтогенетическом аспекте изучен недостаточно [1–3].

В последнее время опубликовано большое количество работ, посвященных морфологии и физиологии ВЖ, однако практически отсутствуют сведения о детальном строении нервов ВЖ в онтогенезе у человека, топографии ее нервных сплетений и нервных окончаний [4–7].

В изученной нами литературе нет единого мнения об источниках иннервации данной железы, характере и спектре миелиновых волокон в нервах и нервных сплетениях. Рядом авторов внутриорганный иннервация изучалась преимущественно на материале от взрослых, меньше — от детей с помощью экспериментально-морфологических методик. Кроме того, результаты, приведенные большинством авторов, были получены при изучении нервного аппарата ВЖ преимущественно у животных [3, 8].

Важным направлением современной морфологии является изучение миелоархитектоники нервов. Имеется значительное количество работ, которые отражают миелоархитектонику как висцеральных, так и соматических нервов. При сопоставлении результатов исследования строения соматических нервов и данных других авторов о миелоархитектонике различных висцеральных нервов можно отметить, что наряду со сходством в строении миелиновых волокон этих двух отделов нервной системы имеются также существенные различия [3, 5, 9–14].

Целью настоящего исследования явилось изучение миелоархитектоники нервов вилоч-

ковой железы у плодов, новорожденных и детей до 1 года.

Материал и методы. Исследование проведено на группном материале, взятом от плодов начиная с 32-й недели внутриутробного развития, новорожденных и детей до года. Забор материала производился у плодов и детей без видимой патологии ВЖ, а также при отсутствии повреждений в области шеи и грудной клетки, органов иммунной и эндокринной систем, также учитывалось комплексное состояние организма матери. Всего исследовано 86 комплексов ВЖ с сосудами и нервами с правой и левой стороны для учета асимметрии как у мальчиков, так и у девочек. При исследовании учитывались источники формирования нервов, принимающих участие в иннервации ВЖ, топография этих нервов, взаимоотношение с крупными сосудами, места внедрения в железу, наличие связей между отдельными нервами. Использовались макромикроскопические, морфометрические, гистологические методы исследования (окраска гематоксилин-эозином, по Крютсай, Вейгерт-Палю, серебрение по Рассказовой), а также методы математического и статистического анализа [15, 16]. В составе нервов ВЖ и периаптериальных сплетений вилочковых артерий измеряли и подсчитывали миелиновые волокна трех размерных классов: тонкие (до 3,9 мкм), средние (4,0–6,9 мкм) и толстые (от 7 мкм и более) [2, 16].

Результаты и их обсуждение. Изучение иннервации ВЖ показывает, что она обладает хорошо развитым нервным аппаратом, который представлен различной величины нервными ветвями, сплетениями, состоящими из безмиелиновых и миелиновых волокон. В результате исследований отмечено, что в миелоархитектонике нервов периаптериальных сплетений вилочковых артерий отмечаются выраженные

возрастные изменения количественных показателей миелиновых волокон наряду с преобразованием их качественного состава.

По данным [2, 3, 9], процесс отложения миелина в протоплазме шванновских клеток начинается на ранних этапах пренатального периода онтогенеза, и многие волокна в передних и задних корешках спинного мозга, в нервах конечностей у плодов 7–8 месяцев имеют выраженную миелиновую оболочку.

Нами отмечено, что первые миелиновые волокна в нервах ВЖ и периаартериальных сплетений вилочковых артерий начинают дифференцироваться в пренатальном периоде онтогенеза — у плодов 32 недель (рис. 1). Данные миелиновые волокна являются волокнами тонкого диаметра, причем они имеют более тонкую миелиновую оболочку по отношению к диаметру осевого цилиндра, чем тонкие волокна в последующие периоды онтогенеза. При этом не во всех нервах имеются миелиновые волокна. У новорожденных отмечается увеличение общего количества миелиновых волокон в 1,4 раза по сравнению с их количеством у плодов 32 недель, а также появление в спектре миелиновых волокон среднего диаметра (1,8–2,0 %), что, очевидно, происходит за счет формирования новых миелиновых волокон, а также путем утолщения миелиновой оболочки.

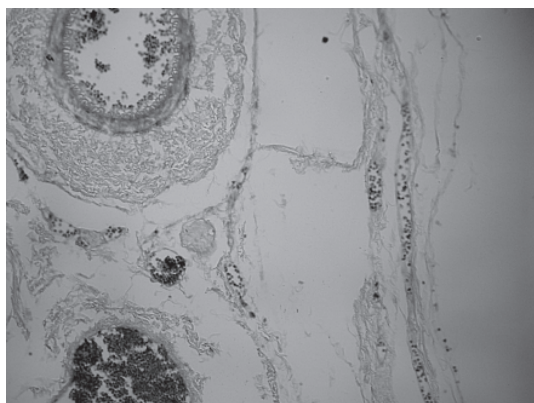


Рис. 1. Начало миелинизации во внеорганных нервах ВЖ плода 32 недель, единичные миелиновые волокна тонкого диаметра, окраска по Крутсай, $\times 200$

В пренатальном периоде онтогенеза при сопоставлении данных миелоархитектоники нервов периаартериальных сплетений вилочковых артерий на проксимальном (в области формирования артерий) и дистальном (в области внедрения в ВЖ) уровнях отмечено, что на проксимальном уровне основную массу составляют безмиелиновые волокна. Единичные миелиновые волокна тонкого диаметра появляются в данных нервах у плодов 32 недель на проксимальном уровне. На дисталь-

ном уровне в указанном возрасте миелиновые волокна нами не были выявлены. На данном уровне миелиновые волокна появляются с 38-й недели пренатального периода онтогенеза и у новорожденных (рис. 2).

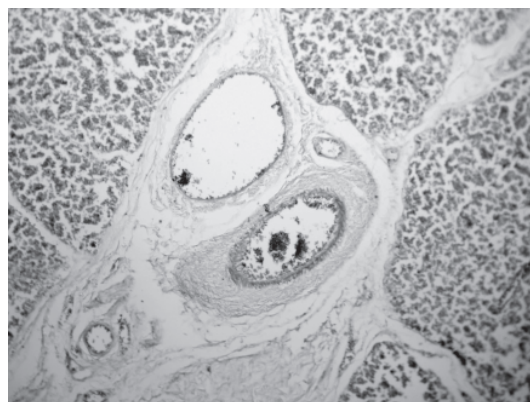


Рис. 2. Миелиновые волокна тонкого диаметра в паравазальном нерве вокруг вилочковой артерии новорожденного, окраска по Крутсай, $\times 100$

В последующие периоды происходит увеличение количества миелинизированных волокон и изменение их качественного состава. Этот процесс особенно интенсивен в первые 2–3 месяца после рождения. Суммарное количество миелиновых волокон всех диаметров у детей этого возраста увеличивается в 1,8–2,2 раза по сравнению с их количеством у плодов и в 1,2–1,4 раза по сравнению с количеством у новорожденных. К 3 месяцам миелиновые волокна среднего диаметра составляют 3 % от общего числа волокон. У детей в течение первого года количество миелиновых волокон увеличивается по сравнению с их количеством у новорожденных в 1,6–1,8 раза. Кроме того, появляются волокна толстого диаметра (до 1 %).

У новорожденных на фоне основной массы безмиелиновых волокон появляются единичные миелиновые волокна среднего диаметра. Формирование волокон среднего диаметра происходит путем утолщения миелиновой оболочки, а увеличение общего количества миелиновых волокон — за счет образования новых миелиновых волокон.

После рождения ребенка часть безмиелиновых волокон интенсивно трансформируется в миелиновые вследствие морфофункциональной дифференцировки нервных элементов из определенных ганглиозных центров. Таким путем созревают прежде всего тонкие миелиновые волокна — более совершенная форма после безмиелиновых проводников.

В процессе онтогенеза ранее всего созревают нервные связи с центрами вегетативной иннервации, осуществляемые для ВЖ миелиновыми волокнами тонкого и среднего диаметров.

На поперечных срезах нервов ВЖ и периаартериальных сплетений вилочковых артерий на всех изученных препаратах преобладают безмиелиновые волокна — древнейший тип нервных волокон. В спектре миелиновых волокон у плодов и новорожденных основную массу составляют волокна тонкого диаметра.

Часть тонких волокон в процессе постнатального периода онтогенеза сохраняется в нервах как стабильная форма проводников, другая их часть продолжает накапливать миелин и переходит в филогенетически молодую форму средних и толстых волокон, приспособленных к передаче быстрых и высоковольтных импульсов.

Функциональное значение нервов, осуществляющих иннервацию ВЖ, меняется на протяжении индивидуального развития, и нервы в процессе своего развития проходят определенные филогенетические этапы.

Дальнейшая функциональная специализация проявляется в структурной дифференцировке. Образование нервных связей ВЖ с

определенными нервными центрами происходит не одновременно, а в определенной последовательности, отражающей закономерности филогенеза.

Выводы

Нервы вилочковой железы в онтогенезе претерпевают количественные и качественные изменения. В спектре миелинового компонента на всех изученных препаратах основную массу составляют волокна тонкого диаметра. Начало миелинизации в проксимальном отделе артерий отмечается у плодов 32 недели появлением миелиновых волокон тонкого диаметра. На дистальном уровне исследования вилочковых артерий тонкие миелиновые волокна в нервах формируются начиная с 38-й недели пренатального периода онтогенеза и у новорожденных. В постнатальном периоде онтогенеза наблюдается продуктивное развитие миелиновых волокон, которое характеризуется увеличением их общего количества, дифференцировкой проводников среднего и толстого диаметров.

Литература

1. Волошин М. А. Тимус новорожденных / М. А. Волошин, О. А. Городничева // Укр. мед. альманах (додаток). — 2000. — № 1. — С. 12.
2. Стовичек Г. В. О закономерностях миелогенеза висцеральных нервов / Г. В. Стовичек // Проблемы морфогенеза нервной системы : сб. трудов каф. анатомии человека. — Ярославль, 1975. — С. 3–24.
3. Калашнікова С. М. Міелоархітектоніка нервів периаартеріальних нервових сплетень на різних рівнях щитоподібних артерій / С. М. Калашнікова // Таврический медико-биологический вестник. — 2006. — Т. 9, № 3, ч. II. — С. 59–61.
4. Бобрик І. І. Особливості функціональної анатомії дитячого віку / І. І. Бобрик, В. Г. Черкасов. — К. : НМУ, 2002. — 116 с.
5. Калашнікова С. М. Атлас анатомії людини : в 3 т. / С. М. Калашнікова. — Харків : ХНМУ, 2008. — Т. 2 : Травна, дихальна, сечово-статева системи, ендокринні залози. — 212 с.
6. Эхографическая характеристика вилочковой железы у здоровых новорожденных в раннем неонатальном периоде / М. И. Пыков, М. С. Ефимов, А. А. Дементьев [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. — 2005. — № 5. — С. 78–84.
7. Оценка величины вилочковой железы у детей первых двух лет жизни по данным ультразвукового сканирования / Л. Г. Кузьменко, С. И. Вахрушева, Л. Ю. Неижко [и др.] // Педиатрия. — 2002. — № 6. — С. 22–26.
8. Формування структурної організації нервів м'язів очного яблука, надниркових залоз та загруднинної залози у людини / В. В. Калашніков, І. Л. Колісник, Д. М. Шиян, С. М. Калашнікова // Український морфологічний альманах. — 2008. — Т. 6, № 1. — С. 82–84.
9. Калашнікова С. Н. Изучение структурной организации периферических нервов на кафедрах анатомии Харьковского и Крымского медицинских университетов / С. Н. Калашникова, В. С. Пикалюк // Таврический медико-биологический вестник. — 2008. — Т. 11, № 3, ч. 1. — С. 182–184.
10. Калашнікова С. Н. Особенности иннервации вилочковой железы у плодов и новорожденных / С. Н. Калашникова, Д. Н. Шиян // Таврический медико-биологический вестник. — 2006. — Т. 9, № 3, ч. III. — С. 76–78.
11. Сиротина О. Б. Ультразвуковые критерии нормы тимуса у детей в неонатальном периоде / О. Б. Сиротина // Дальневосточный медицинский журнал. — 2000. — № 3. — С. 81–83.
12. Kacerovsky M. Fetal thymic involution on ultrasound / M. Kacerovsky, E. Dosedla // Ceska Gynekol. — 2008. — Vol. 73, № 6. — P. 328–331.
13. El-Haeg D. O. The relationship between sonographic fetal thymus size and the components of the systemic fetal inflammatory response syndrome in women with preterm prelabour rupture of membranes / D. O. El-Haeg, A. A. Ziban, M. M. El-Nemr // BLOG. — 2008. — Vol. 115, № 7. — P. 836–841.
14. Cho J. Y. Diameter of the normal fetal thymus on ultrasound / J. Y. Cho // Ultrasound Obstet. Gynecol. — 2007. — Vol. 29, № 6. — P. 634–638.
15. Гмурман В. Е. Теория вероятностей и математическая статистика / В. Е. Гмурман. — М. : Высшая школа, 2001. — 479 с.

16. Информационный анализ миелоархитектоники нервов печени человека / С. Н. Калашникова, В. М. Лупырь, В. В. Бобин, А. С. Кулиш // Таврический медико-биологический вестник. — 2008. — Т. 11, № 3, ч. 1. — С. 53–55.

МІЄЛОАРХІТЕКТОНІКА НЕРВІВ ВИЛОЧКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ПЛОДІВ, НОВОНАРОДЖЕНИХ І ДІТЕЙ ДО РОКУ
Д.М. Шиян

На матеріалі трупів плодів людини пізнього пренатального періоду онтогенезу, новонароджених та дітей віком до одного року методами макромікроскопії та гістологічними методами вивчена мієлоархітектоніка нервів вилочкової залози. Виявлені етапи становлення мієлоархітектоніки нервів вилочкової залози, встановлений тісний зв'язок між всіма періартеріальними нервовими сплетеннями, які знаходяться впродовж артерій та вен вилочкової залози і беруть участь в її іннервації.

Ключові слова: вилочкова залоза, нерви, мієлоархітектоніка.

MYELOARCHITECTONICS OF THYMUS NERVES IN FETUS, NEWBORNS AND CHILDREN AT ONE YEAR OLD
D.N. Sheyan

The myeloarchitectonics of thymus nerves was examined by microscopic and histological methods on dead fetal matter of late prenatal period of ontogenesis, newborns and children at one year old. The stages of thymus nerves development were found; the close interconnection between all periarterial nervous plexuses, which innervate thymus and situated along arteries and veins of the thymus gland were determined.

Key words: thymus gland, nerves, myeloarchitectonics.

Поступила 17.12.08

ЗМІНИ МІКРОБІОЦЕНОЗУ ХВОРИХ НА ПОЛІПОЗНИЙ РИНОСИНУЇТ ПІСЛЯ АВТОВАКЦИНАЦІЇ

А.В. Лупир

Харківський національний медичний університет

Представлений матеріал дослідження мікрофлори носоглотки хворих на поліпозний риносинуїт. Після поліпоетмоїдотомії пацієнтам вводили вакцину підшкірно (56 осіб) або інтраназально (49 осіб). Порівняльний аналіз обох методів вакцинації виявив переваги, але найбільший ефект спостерігався при введенні інтраназально.

Ключові слова: мікрофлора, вакцина, поліпозний риносинуїт.

Існує більш ніж 10 теорій поліпозного риносинуїту (автоімунна, алергічна, інфекційна, поліетиологічна та ін.). Але незалежно від них алгоритм лікування цього захворювання практично залишається без змін: оперативне втручання і далі протирецидивне медикаментозне лікування або лікування різними фізичними факторами (кріо-, лазер, ультразвук, КВЧ та ін.). В основі патогенезу поліпозного риносинуїту полягає запальний процес, вирішальна роль в якому належить виділенню гістаміну й інших медіаторів запалення, еозинофільна інфільтрація і апоптоз еозинофілів у слизовій оболонці, ексудація і набряк власної пластинки слизової оболонки, десквамація епітелію, порушення мукоциліарного транспорту і проліферація фібробластів. Етіологічні фактори, які призводять до розвитку поліпозного риносинуїту, остаточно не визначені, хоча основні моменти патогенезу достатньо вивчені [1–4].

Подальший прогрес в цьому питанні, можливо, буде пов'язаний з більш детальним вивченням змін слизової оболонки і розробкою нових медикаментозних препаратів.

Відомо, що захворювання інфекційної природи, до яких відносять і поліпозний риносинуїт, займають значуще місце у патології ЛОР-органів. Частіше за все збудниками гострих і хронічних синуситів, середніх отитів, фурункулів носа та інших патологій є бактерії (*S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. haemolyticus*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae*, *S. pyogenes*, *H. influenzae*, *M. catarrhalis*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *K. ozaenae*). Тому препаратами вибору, які використовуються для лікування, є антибіотики. Згідно з даними літератури, антибіотикорезистентні штами становлять від 19 до 50 %. Нормальний склад мікрофлори може бути тільки при нормальному фізіологічному стані організму. Як тільки в організмі виникають патологічні зміни,

змінюється склад і властивості мікрофлори (дисбіотичні явища), порушуються її локальні і системні функції [5, 6].

Метою роботи було вивчення мікробного складу у хворих на поліпозний риносинуїт і його зміни протягом року в залежності від типу лікування.

Матеріал і методи. Обстежено 105 хворих на поліпозний риносинуїт. В залежності від методу лікування пацієнтів було розподілено на дві групи: у першій групі (56 осіб) до традиційної терапії (поліпоетмоїдотомії) додатково підшкірно вводили бактеріальну вакцину, у другій (49 осіб) — автовакцинацію проводили інтраназально.

Забір проводили стерильними тампонами і засівали матеріал з носоглотки на середовище накопичення та відповідні щільні й рідкі середовища. Використовували поживні середовища виробництва «Государственного научного центра прикладной микробиологии», відділення «Питательные среды» МЗРФ (г. Оболенск Московской обл., РФ); НВО «Питательные среды» (г. Махачкала, РФ) і набори та окремі тести виробництва PLIVA (Lachema a. s., Чехія); НИЦФ (Санкт-Петербург, РФ) та bioMerieux (Франція). Контроль якості поживних середовищ проводили за рекомендаціями фірм-виробників, виданих у сертифікатах до продукції, а також за Інформаційним листом МОЗ України № 05.4.1/1670 «Бактеріологічний контроль поживних середовищ» (Київ, 2000). Посів проводили не пізніше ніж через 2 години згідно з наказом [7].

Ідентифікацію виділених культур бактерій здійснювали за морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями відповідно до рекомендацій [8–12]. Визначали пенетрантність (частота виділення, %) і популяційний рівень (середня кількість, КУО/мл) основних представників мікрофлори.

З метою проведення адекватного лікування хворим визначали якісний і кількісний склад мікрофлори біотопу носоглотки в 4 етапи: до лікування, через 7–10 днів, місяць і рік.

Результати та їх обговорення. В ході дослідження встановлено, що з представників індигенної мікрофлори були виділені: *Neisseria spp.* (*N. sicca*, *N. subflava*, *N. elongata*), *B. catarrhalis*, *Corynebacterium spp.* (*C. xerosis*, *C. haemolyticum*), *Streptococcus spp.* (*S. salivarius*, *S. iniae*, *S. mutans*), *Enterococcus spp.* (*E. faecalis*, *E. faecium*, *E. durans*), *Staphylococcus spp.* (плазмонегативні); з умовно-патогенних культур — найчастіше *S. pneumoniae*, *S. pyogenes*, *S. aureus*, *Stomatococcus mucilaginosus*, *P. aeruginosa*, *E. coli*, інші представники сімейства *Enterobacteriaceae* (*K. pneumoniae*, *E. aerogenes*, *E. cloacae*, *S. marcescens*, *P. mirabilis*), *C. albicans*.

За даними, одержаними після використання підшкірного введення вакцини хворим 1-ї групи, доведено, що цей метод має схожий вплив як на представників індигенної мікрофлори, так і на умовно-патогенних збудників (рис. 1, 2).

Частота виділення представників автотонної мікрофлори за весь період спостереження за прооперованими незначно відхилялась від первісних величин (не більш 5%), рис. 2.

На відміну від інших *Enterococcus spp.* рідше виділялись в 1,33 раза (протягом 2–4 досліджень), а *Staphylococcus spp.* — в 1,14 раза (через тиждень), далі (через рік), навпаки, в 1,21 раза збільшився відсоток їх висівання, що перевищило показники пенетрантності при першому дослідженні на 5%.

Популяційний рівень нормомікрофлори хворих цієї групи характеризувався загальним зниженням кількості *Neisseria spp.* — у 2,1 раза, *B. catarrhalis* — у 2 рази, *Streptococcus spp.* (частота виділення яких не змінилася — 100%) і *Corynebacterium spp.* — в 1,12 раза кожний, *Enterococcus spp.* — в 1,13 раза, *Staphylococcus spp.* (плазмонегативні) — в 1,07 раза (штами стафілокока через рік втратили гемолітичну активність), рис. 3.

Незважаючи на те що кількісні характеристики умовно-патогенної мікрофлори хворих 1-ї групи знижувались, через рік усі вони

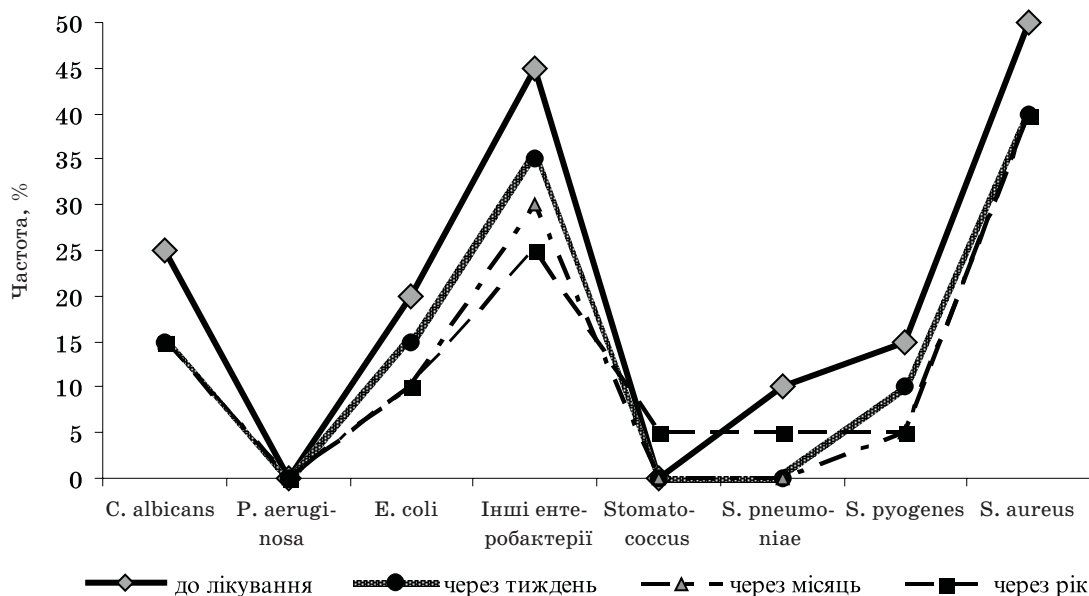


Рис. 1. Пенетрантність умовно-патогенних мікроорганізмів носоглотки хворих 1-ї групи

Дані, представлені на рис. 1, дають змогу констатувати — після тижня лікування зменшилась частота вилучення *C. albicans* (в 1,67 раза), *E. coli* (в 1,25 раза), *P. mirabilis* (до 0), *E. cloacae* (у 2 рази), *S. pyogenes* (в 1,5 раза) і *S. aureus* (в 1,25 раза). Пенетрантні показники *S. pneumoniae* знизились з 10% до 0. Аналогічні зміни спостерігались і через місяць, але через рік з'явилися знову пневмококи і деякі бактерії, яких раніше не було — *P. aeruginosa* і *Stomatococcus mucilaginosus*, хоча і менше (з частотою 5% кожний вид).

мали тенденцію до відновлення першого рівня.

Частіше за все у хворих 2-ї групи, як і у хворих 1-ї групи, вилучали умовно-патогенні бактерії *S. aureus* (35%) і представники сімейства *Enterobacteriaceae* (35%), рідше всі інші — по 5–10% (*P. aeruginosa*, *E. coli*, *E. aerogenes*, *S. marcescens*, *Stomatococcus mucilaginosus*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* і *C. albicans*).

Протягом лікування змінювався мікробний пейзаж біотопу носоглотки. Через тиждень зменшувалась частота виділення *S. aureus*

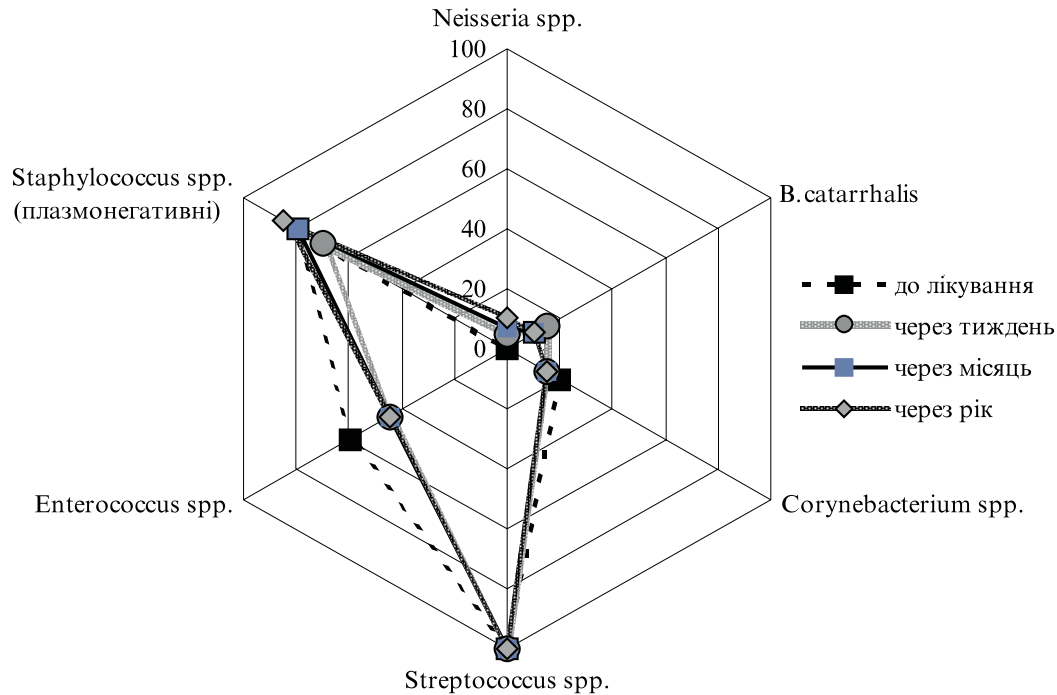


Рис. 2. Пенетрантність нормомікрофлори носоглотки хворих 1-ї групи

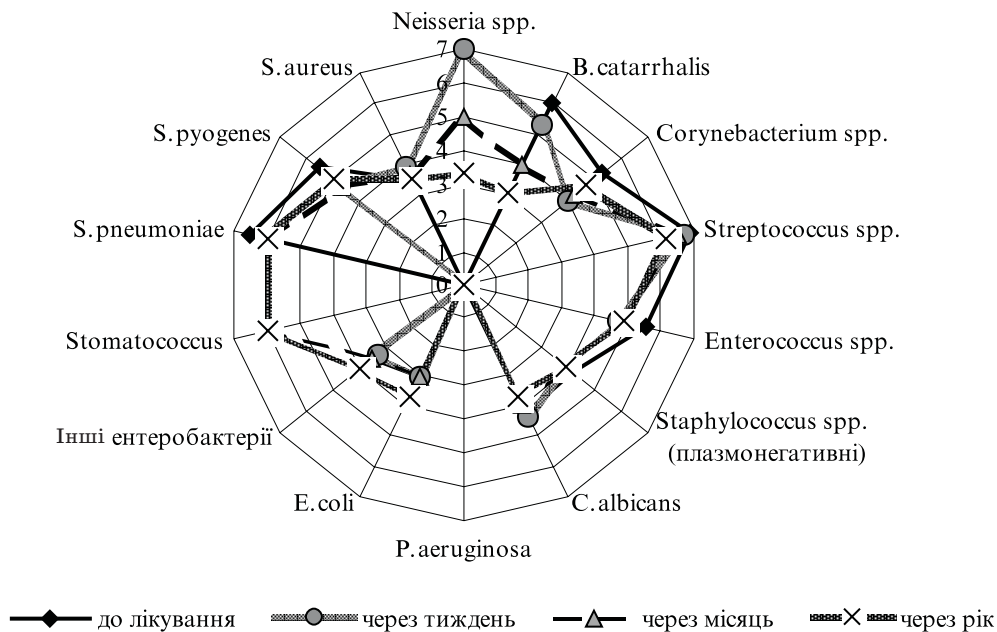


Рис. 3. Популяційний рівень мікрофлори носоглотки хворих 1-ї групи, lg КУО/мл

(в 1,4 раза) і представників сімейства *Enterobacteriaceae* (в 1,4 раза), *S. pneumoniae* — у 2 рази; *C. albicans*, *S. pyogenes* і *Stomatococcus mucilaginosus* — не змінювалась за частотою виділення. Через рік після інтраназального введення вакцини збільшилась пенетрантність *P. aeruginosa* у 2 рази, *E. coli* — в 1,5 раза, *S. aureus* — в 1,28 раза (рис. 4).

Через тиждень також відмічалась тенденція до зниження показників висівання представників індигенної мікрофлори: *B. catarrhalis* — в 7 разів, *Neisseria spp.* — у 2 рази, *Corynebacterium spp.* — в 1,33 раза, навіть *Streptococcus spp.* — в 1,06 раза (рис. 5).

Через рік рівень висівання представників *Enterococcus spp.* і *Staphylococcus spp.* (плазмо-

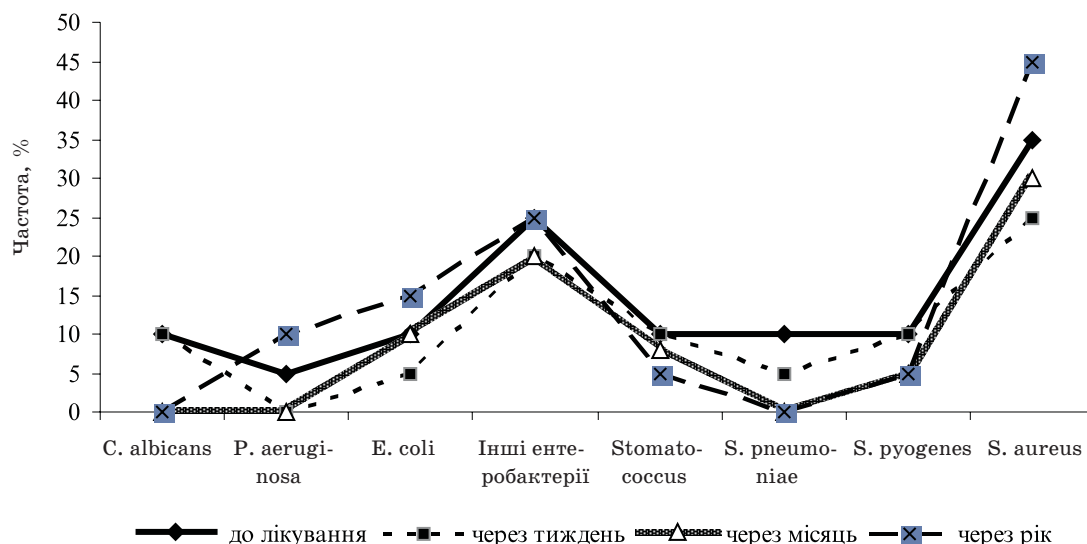


Рис. 4. Умовно-патогенна мікрофлора носоглотки хворих 2-ї групи

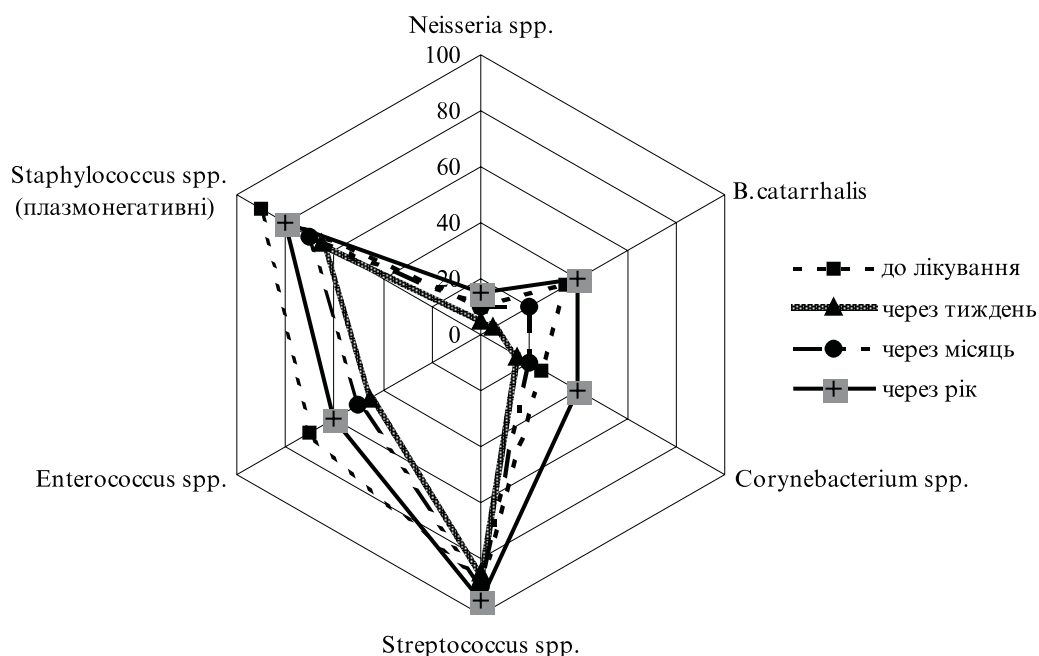


Рис. 5. Пенетрантність нормомікрофлори носоглотки хворих 2-ї групи

негативні) майже досяг перших показників (1-ше дослідження) — різниця між відсотками становила лише 10 %, *Neisseria spp.*, *B. catarrhalis*, *Corynebacterium spp.* і *Streptococcus spp.* висівались на 5–10 % частіше, тобто вони відновили свій пенетрантний рівень.

Кількісна характеристика вилучених штамів умовно-патогенної й індигенної мікрофлори розрізнялась. Так, для *S. aureus*, *Staphylococcus spp.* (плазмонегативні), *Neisseria spp.* і *Stomatococcus mucilaginosus* було характерним зниження кількості в 1,08–1,26–1,50–1,57 рази відповідно на 2-му і 3-му етапі

досліджень з повертанням до попередніх значень й вище через рік. Популяційний рівень інших бактерій знижувався: у представників сімейства *Enterobacteriaceae* — в 1,32 рази, *P. aeruginosa* — в 1,6 рази, *B. catarrhalis* — в 1,5 рази, *Corynebacterium spp.* — в 1,52 рази, *Streptococcus spp.* — в 1,12 рази і *Enterococcus spp.* — в 1,31 рази (рис. 6).

Як показує світова практика, контроль за бактеріальними інфекціями з допомогою імунізації є складним завданням по декількох причинах. По-перше, при зараженні за природних умов «дикими» штамми вказаних

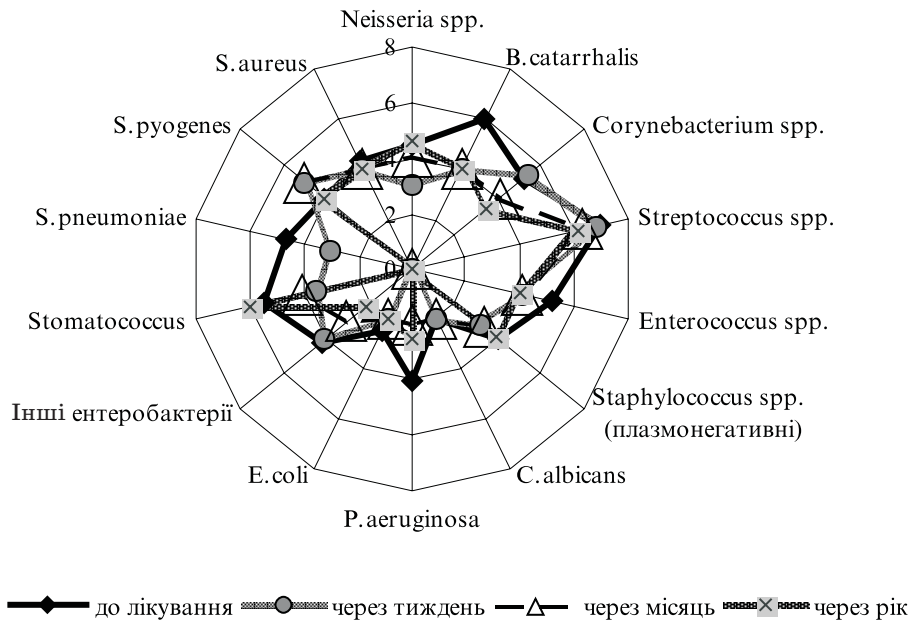


Рис. 6. Популяційний рівень мікрофлори носоглотки хворих 2-ї групи, Іг КУО/мл

збудників специфічний імунітет, який створюється в організмі, нетривалий. Тому було б доцільним при вакцинації проти цих інфекцій введення підтримуючих доз. По-друге, існує різноманіття антигенних варіантів одного і того ж збудника (наприклад, пневмокока), що викликає необхідність створювання комбінованих вакцин. В той же час проти пневмокової, синьогнійної, стафілокової інфекцій необхідно проводити вибірку вакцинацію визначених груп хворих людей, які мають небезпечний популяційний рівень цих культур.

Висновки

Виявлено, що найбільший ступінь обсіменіння та різноманітність видового складу мікробіоценозу із носоглотки хворих спостерігались у період першого і четвертого етапів обстеження. Через рік при достатній кількості і високому рівні пенетрантності індигенної мікрофлори в носоглотці частіше персистували асоціації грамнегативних ентеро- і ферментуючих бактерій та ін.

Підшкірне введення автовакцини сприяло поступовому зниженню популяційного рівня і пенетрантності ентеробактерій, кандид, умовно-патогенних стрептококів і золотисто-

го стафілокока. При цьому частота виділення представників індигенної мікрофлори практично не змінювалась, за виключенням ентерококів (їх рівень пенетрантності знизився в 1,33 раза), кількість мала тенденцію до зниження, особливо кількість нейсерій (у 2,1 раза) і бранхамел (у 2 рази).

Інтраназальне введення автовакцини сприяло з часом повній елімінації кандид, пневмококів і синьогнійної палички, знизилась частота вилучення ентеробактерій і золотистого стафілокока, проте через рік були випадки повторного виділення золотистого стафілокока, синьогнійної та кишкової паличок. Популяційний рівень умовно-патогенних мікроорганізмів носоглотки мав загальну тенденцію до зниження (за виключенням піогенного стрептокока). Представники мікрофлори, якщо і висівалися рідше і в меншій кількості, то через рік всі показники майже досягли попереднього рівня.

Порушення в досягнутому рівні нормалізації стану мікробіоценозу за тривалий час (рік) можливо пояснити первісним порушенням біоценозу всього організму людини, що потребує більш комплексного підходу до лікування з урахуванням всіх біотопів.

Література

1. *Бешапочний С. В.* Механізм утворення поліпів носа та їх рецидивування / С. В. Бешапочний, В. В. Лобурець // Ринологія. — 2005. — № 4. — С. 49–57.
2. *Заболотный Д. И.* Лечение больных аллергическим ринитом, полипозным риносинуситом, ассоциированными с бронхиальной астмой / Д. И. Заболотный // Укр. пульмонолог. журн. — 2000. — № 2, дополнение. — С. 43–46.
3. Лечение полипозной формы аллергического риносинусита у больных бронхиальной астмой / А. Ю. Овчинников, С. И. Овчаренко, Н. В. Чичкова, В. А. Гуменюк // Врач. — 1999. — № 12. — С. 26–28.

4. *Рязанцев С. В.* Этиопатогенетическая теория полипозных риносинуситов / С. В. Рязанцев // Рос. ринология. — 1999. — № 1. — С. 21–23.
5. *Полякова Т. С.* Антибиотикочувствительность бактериальных возбудителей ЛОР-заболеваний / Т. С. Полякова, А. В. Гуров // Современные проблемы заболеваний верхних дыхательных путей и уха : Рос. науч.-практ. конф., 19–20 ноября 2002 г., Москва, РАГС : материалы конф. — М., 2002.
6. *Лопатин А. С.* Фармакотерапия воспалительных заболеваний околоносовых пазух / А. С. Лопатин // Consilium medicum. — 2002. — № 4 (4). — С. 186.
7. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений : приказ МЗ СССР № 535, утв. зам. Министра здравоохранения СССР Ю. Ф. Исаковым и нач. Гл. упр. лечебно-профилактич. помощи А. М. Москвичевым 22.04.85 / МЗ СССР. — М., 1985. — 123 с.
8. Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии / Руководство ВОЗ. — Женева, 1994. — 132 с.
9. Лабораторные тесты. Микробиологическая и вирусологическая диагностика : в 2 ч. / [под ред. Турьянова М. Х.]. — Ч. I. — М. : Каппа, 1995. — 111 с. ; Ч. II. — М. : Каппа, 1995. — 144 с.
10. *Саттон Д.* Определитель патогенных и условно-патогенных грибов / Д. Саттон, А. Фотергилл, М. Ринальди ; пер. с англ. — М. : Мир, 2001. — 486 с.
11. Определитель бактерий Берджи : в 2 т. / под ред. Хоулта Дж., Крига Н., Снита П. и др. ; пер. с англ. под ред. Заварзина Г. А. — [9-е изд.]. — Т. 1. — М. : Мир, 1997. — 432 с.
12. Определитель нетривиальных патогенных грамотрицательных бактерий / [Р. Веант, У. Мосс, Р. Уивер и др.]. — М. : Мир, 1999. — 792 с.

ИЗМЕНЕНИЯ В МИКРОБИОЦЕНОЗЕ БОЛЬНЫХ С ПОЛИПОЗНЫМ РИНОСИНУИТОМ ПОСЛЕ АУТОВАКЦИНАЦИИ

А. В. Лупыр

Представлен материал исследования микрофлоры носоглотки больных с полипозным риносинуситом. После полипоэтмоидотомии пациентам вводили вакцину подкожно (56 человек) или интраназально (49 человек). Сравнительный анализ обоих методов вакцинации выявил преимущества, но наибольший эффект наблюдался при введении интраназально.

Ключевые слова: микрофлора, вакцина, полипозный риносинусит.

THE MICROBIOCENOSIS CHANGES OF PATIENTS WITH POLYPOUS RHINOSINUITIS AFTER AUTOVACCINATION

A. V. Lupyr

The material of the investigation of nasopharynxes microflora of patients with polypous rhinosinuitis is presented. After polypoetmoidotomea the patients the vaccine entered by subcutaneous (56 persons) or intranasal method (49 persons). Comparative analysis of both methods of vaccination revealed some advantages, but the greatest effect was observed at the intranasal introduction.

Key words: microflora, a vaccine, polypous rhinosinuitis.

Поступила 29.12.08

МІКРОБІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА БАКТЕРІЙ РОДУ *STAPHYLOCOCCUS*, ВЕГЕТУЮЧИХ У БРОНХОЛЕГЕНЕВІЙ СИСТЕМІ ЛЮДЕЙ З ХРОНІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ОРГАНІВ ДИХАННЯ

Н.Ю. Лебедєва

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

Дана характеристика властивостей стафілококів, які у переважній більшості у порівнянні з іншими видами бактерій виділені з мікробіотопу бронхолегеневої системи людей з хронічними захворюваннями органів дихання. Вилучено чотири види стафілококів, серед яких домінують *S. aureus* (75 %). Досліджено властивості, які надають стафілококам патогенності (гемолітичну, плазмокоагулюючу, фібринолітичну, лецитовітелазну, ДНК-азну активності та здібність розщеплювати маніт за анаеробних умов). Встановлено високу стійкість патогенних штамів до бензилпеніциліну, ампіциліну та канаміцину. Найбільш чутливими були стафілококи до цефалоспоринів та тіенаму.

Ключові слова: бронхолегенева система, стафілококи, патогенні властивості, чутливість до антибіотиків.

Гнійно-запальні захворювання бронхолегеневої системи являють собою важливу медико-соціальну проблему. Рівень захворюваності на гнійно-запальні хвороби у світі та в Україні не має тенденції до зниження [1–3]. Їх питома вага серед усіх уперше зареєстрованих хвороб дорівнює 26,1 % [4]. У популяції населення України захворюваність на хронічні хвороби легенів за останні 20 років зростає на 42 % та досягла рівня уражень серцево-судинної системи у людей похилого віку [5]. В структурі захворюваності на хвороби органів дихання провідне місце займають гострі пневмонії, рівень яких сягає 435,8 на 100 000 населення. Частота уражень хронічним обструктивним бронхітом становить 6,4–12,8 %, при цьому поєднання бронхіту з вираженим порушенням вентиляції легенів нерідко призводить до інвалідизації та смерті хворих. У структурі інвалідизації хронічні захворювання легенів становлять 18,5–21,5 % [5]. Більшість вчених підкреслює поліетіологічність гнійно-запальних захворювань органів дихання. Виділення пневмокока досягає 2,0–19,5 % у порівнянні з 96 % у минулому [6, 7]. При ранньому лікуванні *S. pneumoniae* вилучено у 21 % хворих, а при пізньому виявленні запалення — у 74 % [8]. Досить суперечливі дані про роль гемофільної палички. Збудником цей мікроб вважається у 11–20 % випадків [9, 10]. Частота виділення гемолітичного стрептокока зустрічається від 28,6 до 78,6 % [11, 12]. В останні десятиріччя зростає значення грамнегативної мікрофлори у виникненні

хвороб органів дихання [13, 14]. Однак стафілококова інфекція і сьогодні відіграє провідну роль в етіології запальних захворювань бронхолегеневої системи [15, 16]. Показники виділення стафілококів коливаються від 6,9 до 55,8 % [17, 18]. *S. aureus* є постійним патогеном, який спричинює інфекції з тяжким перебігом та ускладненнями. Цей вид вважається основним пневмотропним стафілококом [19]. Циркуляція стафілококів призводить до появи антибіотикостійких штамів, які проявляють полірезистентність. Є дані про стафілококові плазмідні, які стійкі до пеніциліну, стрептоміцину, гентаміцину, неоміцину, тетрацикліну, еритроміцину і хлорамфеніколу [20]. Як наслідок, підвищуються адаптаційні властивості, адгезивність, вірулентність, що надає перевагу в мікробіоценозах. Стафілокок синтезує багато факторів патогенності, імунологічну роль яких ще остаточно не встановлено. До них належать токсини, протеїни, ферменти, поверхневі білкові антигени та адгезини [20]. Капсула захищає стафілокок від фагоцитозу, підвищує вірулентність та формує заряд на поверхні клітини. Потенційну здатність утворювати капсулу мають практично всі штамми *S. aureus*. Ключовим етапом патогенезу багатьох стафілококових інфекцій є взаємодія поверхневих адгезинів *S. aureus* з різними клітинами та білками крові — фібриногеном, фібронектином, колагеном. Ще остаточно не визначено механізми і структури *S. aureus*, за допомогою яких він колонізує хазяїна. Нез'ясованими залишаються механізми та біохі-

мічні процеси адгезії, які сприяють розвитку стафілококової інфекції [20].

У зв'язку з цим метою даного дослідження було вивчення мікробіологічної характеристики бактерій роду *Staphylococcus*, вегетуючих у бронхолегеневій системі людей з хронічними захворюваннями органів дихання.

Матеріал і методи. Проведено дослідження мікробіоценозу бронхолегеневої системи у хворих на хронічний бронхіт та емфізему легенів. Ідентифікацію мікроорганізмів проводили відповідно до Наказу № 535 [21]. Ідентифікацію бактерій роду *Staphylococcus* проводили з використанням системи STAPHYTEST AT LACHEMA. Гемолітичну активність вивчали традиційним методом [22]. ДНК-азну активність стафілококів визначали за допомогою модифікованого двошарового методу [23], фібринолітичну активність — за рекомендаціями [24]. Чутливість штамів визначали методом серійних розведень у рідкому живильному середовищі [25]. Статистичну обробку здійснювали методами варіаційного та кореляційного дисперсного аналізів [26].

Результати та їх обговорення. Під *Staphylococcus* представлений 67 штамми, що становить 13,99 % загальної кількості вилучених штамів бактерій і грибів. Стафілококи посіли перше місце серед усіх виділених мікроорганізмів цього біотопу. 50 штамів бактерій роду *Staphylococcus* віднесено до *S. aureus*, 7 штамів — до виду *S. epidermidis*, 6 штамів — до *S. haemolyticus* та 4 штами — до *S. hominis*. Таким чином, *S. aureus* були домінуючими. Визначено їх патогенні властивості: гемолітичну, фібринолітичну, ДНК-азну активність, здатність продукувати плазмокоагулазу, лецитовітелазу та розщеплювати маніт за анаеробних умов. Результати дослідження наведені в табл. 1.

ними літературним джерелам. За даними цих джерел, ДНК-азна активність стафілококів співпадає з коагуляційною здібністю в 98 % випадків, з лецитовітелазною активністю в 88 %, а з гемолітичною — у 83 % [23]. Результати наших досліджень показали, що кількість штамів з коагулюючою та гемолітичною активністю перевищила кількість штамів з ДНК-азною активністю в 1,4 раза. Лецитовітелазу продукувало в 1,6 раза більше штамів, ніж ДНКазу. Також привертає увагу незбіг даних про фібринолітичну активність стафілококів, яка, за даними [27], притаманна більшості патогенних штамів (92 %). В нашому випадку фібриноліз давали 64 % штамів *S. aureus*. Наявність усіх досліджених ознак встановлена у 44 % штамів патогенних стафілококів, що підтверджує точку зору про підсилення патогенних властивостей цих мікроорганізмів [20]. Для характеристики чутливості патогенних стафілококів до антибіотиків нами обрані 14 препаратів, які часто використовуються в сучасній практиці лікарів-пульмонологів. Результати цього дослідження подані у табл. 2.

Визначено чутливість 50 штамів *S. aureus*, виділених із дихальних шляхів людей, хворих на хронічні захворювання легенів. Встановлено мінімальну бактеріостатичну концентрацію антибіотиків та зроблено відповідні висновки. Так, до бензилпеніциліну половина штамів (46 %) виявилася стійкою. Така ж ситуація склалася із чутливістю отриманих штамів до ампіциліну (40 % стійких) та канаміцину (42 % стійких штамів). Найбільшу резистентність стафілококи показали до окситетрацикліну та еритроміцину (по 54 %).

Найвищу чутливість патогенні стафілококи проявили до цефалоспоринів: до цефазоліну та цефуроксиму — по 40 % досліджених шта-

Таблиця 1. Патогенні властивості виділених штамів *S. aureus*

Біологічна властивість	Кількість штамів	
	абс.	%
Гемолітична активність	27	54
Фібринолітична активність	32	64
ДНК-азна активність	19	38
Лецитовітелазна активність	31	62
Продуктування плазмокоагулази	26	52
Розщеплення маніту за анаеробних умов	38	76

Більшість штамів (76 %) розщеплювали маніт, та найменшій кількості стафілококів притаманна ДНК-азна активність. Дані про продуктування ДНКазу виявились протилеж-

ним, до цефтриаксону — 38 %. У 40 % випадків стафілококи були чутливими до тіенаму. До тобраміцину та азитроміцину були чутливими 38 % виділених стафілококових штамів.

Таблиця 2. Чутливість до антибіотиків виділених штамів *S. aureus*

Антибіотик	Кількість досліджених штамів	Ступінь чутливості					
		чутливі		малочутливі		стійкі	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Бензилпеніцилін	50	10	20	17	34	23	46
Ампіцилін	50	14	28	16	32	20	40
Канаміцин	50	9	18	20	40	21	42
Гентаміцин	50	17	34	18	36	15	30
Тобраміцин	50	19	38	16	32	15	30
Окситетрациклін	50	7	14	16	32	27	54
Еритроміцин	50	9	18	14	28	27	54
Олеандоміцин	50	11	22	16	32	23	46
Азитроміцин	50	19	38	20	40	11	22
Лінкоміцин	50	13	26	11	22	26	52
Тієнам	42	17	40	15	36	10	24
Цефазолін	40	16	40	17	43	7	18
Цефуроксим	40	16	40	19	48	5	13
Цефтриаксон	40	15	38	20	50	5	13

Таким чином, найбільшу резистентність патогенні штами виявили до окситетрацик-

ліну і еритроміцину, а найвищу чутливість — до цефалоспоринів і тієнаму.

Література

1. Стан здоров'я населення України та діяльність медичної галузі. — К., 2002. — С. 11–13.
2. Навашин С. М. Достижения и проблемы современной антибиотикотерапии / С. М. Навашин // Клиническая фармакология и терапия. — 1994. — Т. 3, № 2. — С. 16–19.
3. Семіна Н. А. Система надзора за антибиотикочувствительными возбудителями гнойно-септических заболеваний с использованием ЭВМ / Н. А. Семіна, К. К. Гладкова, Д. П. Виноград // Антибиотики и химиотерапия. — 1990. — Т. 37, № 9. — С. 44–47.
4. Охорона здоров'я в Україні: проблеми та перспективи. — К., 2001. — 310 с.
5. Москаленко В. Ф. Статистично-аналітичний довідник стану здоров'я населення України у зв'язку з хворобами системи кровообігу / Москаленко В. Ф., Коваленко В. М., Луцай М. І. — К., 2000. — 64 с.
6. Дмитриенко О. А. Метициллин-резистентные стафилококки — возбудители внутрибольничных инфекций / О. А. Дмитриенко, Е. А. Крупина, А. К. Акатов // Госпитальные инфекции и лекарственная устойчивость микроорганизмов. — 1992. — С. 61–63.
7. Палій І. Г. Сучасні аспекти профілактичної і терапевтичної антисептики та хіміотерапії / І. Г. Палій // Інфекційні хвороби. — 1995. — № 1. — С. 36–38.
8. Покровский В. И. Этиотропная терапия инфекционных болезней / В. И. Покровский, В. В. Малеев // Терапевтический архив. — 1993. — Т. 65, № 11. — С. 4–7.
9. Першин Г. Н. Методы экспериментальной химиотерапии / Г. Н. Першин. — М.: Медицина, 1971. — 539 с.
10. Сидоренко С. В. Эмпирическая терапия госпитальных инфекций: желая и возможности / С. В. Сидоренко // Клини. фармакология и терапия. — 1998. — № 2. — С. 11–13.
11. Grov A. Induction of leucochemotaxis by peptidoglycan of staphylococcus / A. Grov, H. Sween // Acta Pathol. et Microbiol. Scand. B. — 1998. — Vol. 86, № 5. — P. 375–378.
12. Morgan F. W. Desinfecting agents for removing adherent bacteria from orthopaedic hardware / F. W. Morgan, B. J. Gainer, J. O. Anglen // Clin. Orthop. — 1996. — Vol. 329. — P. 255–262.
13. Антисептики в профілактиці і лікуванні інфекцій / [за ред. Г. К. Палія]. — К.: Здоров'я, 1996. — 197 с.
14. Franclin T. J. Biochemistry of antimicrobial action / T. J. Franclin, G. A. Snow // Биохимия антимикробного действия: [пер. с англ.]. — М.: Мир, 1994. — 240 с.
15. Пхакадзе Т. Я. Новые антисептики и дезинфектанты в хирургии / Т. Я. Пхакадзе, Н. С. Богомолов, Л. Н. Виноградова // Хирургия. — 1996. — № 1. — С. 52–56.
16. Bush K. A functional classification scheme for beta-lactamases and its correlation with molecular structure / K. Bush, G. Jacoby, A. Medeiros // Antimicrob. Agents Chemother. — 1995. — Vol. 39, № 2. — P. 1211–1233.

17. *Erantzides C. T.* A revaluation of antibiotic-prophylaxis in laparoscopic cholecystectomy / C. T. Erantzides, A. Sykes // *J. Laparoendosc. Surg.* — 1994. — Vol. 4, № 6. — P. 375–378.
18. *Kloos W. E.* The genus *Staphylococcus* / W. E. Kloos, K. H. Shleifer // *Prokaryotes*, 2. — Berlin, 1994. — P. 1548–1569.
19. *Перцева Т. А.* Клинически значимые возбудители инфекций дыхательных путей. Конспект врача-микробиолога. Часть 2. Стафилококк / Т. А. Перцева, Р. А. Бонцевич // *Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія.* — 2006. — № 4. — С. 40–46.
20. *Олешко Г. М.* Біохімічні складові та імунобіологічна активність факторів патогенності стафілококів / Г. М. Олешко, Г. А. Любченко // *Укр. біохім. журн.* — 2006. — Т. 78, № 1. — С. 20–27.
21. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений : Приказ от 22 апреля 1985 г. № 535. — М., 1985. — 125 с.
22. *Смирнова А. М.* Микробиология и профилактика стафилококковых инфекций / Смирнова А. М., Трояшкин А. А., Падерина Е. М. — М. : Медицина, 1977. — 235 с.
23. *Джаврова Н. К.* К определению ДНК-азной активности стафилококков / Н. К. Джаврова // *Стафилококки в организме человека и во внешней среде* / под. ред. проф. Смирновой А. М. — Л., 1978. — С. 79–80.
24. Методические рекомендации по бактериологическому контролю молока. — М., 1984. — 33 с.
25. Руководство к практическим занятиям по медицинской микробиологии и лабораторной диагностике инфекционных болезней / под. ред. проф. Кривошеина Ю. С. — К. : Вища школа. Головне вид-во, 1986. — 376 с.
26. *Лапач С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С. Н., Губенко А. В., Бабич П. Н. — К. : Морион, 2000. — 320 с.
27. *Мельников Н. И.* «Ферменты патогенности» и токсины бактерий / Мельников Н. И., Мельников В. Н., Гимранов М. Г. — М. : Медицина, 1969. — 251 с.

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ШТАММОВ РОДА *STAPHYLOCOCCUS*, ВЕГЕТИРУЮЩИХ В БРОНХОЛЕГОЧНОЙ СИСТЕМЕ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ЛЕГКИХ

Н.Ю. Лебедева

Дана характеристика свойств стафилококков, которые в подавляющем большинстве в сравнении с другими видами бактерий выделены из микробиотопа бронхолегочной системы людей с хроническими заболеваниями органов дыхания. Выделены четыре вида стафилококков, среди которых доминируют *S. aureus* (75 %). Исследованы свойства патогенности (гемолитическая, плазмокоагулирующая, фибринолитическая, лецитовителлазная, ДНК-азная активности и способность сбраживать маннит в анаэробных условиях). Установлена самая высокая резистентность патогенных штаммов к бензилпенициллину, ампициллину и канамицину. Наиболее чувствительными стафилококки оказались к цефалоспорином и тиенаму.

Ключевые слова: бронхолегочная система, стафилококки, патогенные свойства, чувствительность к антибиотикам.

MICROBIOLOGIC CHARACTER OF THE GENUS *STAPHYLOCOCCUS* STRAINS, WHICH ARE VEGETATED IN BRONCHIAL-PULMONARY SYSTEM OF THE PATIENTS WITH CHRONICAL DISEASES OF THE LUNGS

N.Yu. Lebedeva

The character of the properties staphylococci has given, which has taken from micorbiotop of the bronchial-pulmonary system of the patients. Four species of staphylococci was taken. *S. aureus* took the first place (75 %) among others species. A pathogenic properties (hemolytic, plasmocoagulative, fibrinolytic, lecithinasive, DNA-activity and ability to decompose the mannitol) was investigated. Resistance of the staphylococcal strains established to the benzilpenicillinum, ampicillinum and kanamicinum. The staphylococcus was higher sensitivity to the cephalosporinum.

Key words: bronchial-pulmonary system, staphylococci, pathogenic properties, sensitivity to the antibiotics.

Поступила 13.01.09

ТЕРАПІЯ

ДІАГНОСТИЧНІ ПІДХОДИ ДО ВЕРИФІКАЦІЇ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ. АНАЛІЗ ПОШИРЕНOSTІ ОЖИРІННЯ В ОРГАНІЗОВАНІЙ ПОПУЛЯЦІЇ

Т.М. Амбросова, Т.В. Ащеулова

Харківський національний медичний університет

Наведено результати порівняння діагностичних підходів до верифікації метаболічного синдрому за критеріями WHO (1998), NCEP ATR III (2001) та IDF (2005). Вивчено частоту розповсюдженості ожиріння і захворювань внутрішніх органів в організованій популяції.

Ключові слова: метаболічний синдром, ожиріння, абдомінальне ожиріння, інсулін, глюкоза, ліпіди, артеріальна гіпертензія.

Епідеміологічні дослідження щодо проблем діагностики, профілактики і лікування метаболічного синдрому (МС) дають можливість виявити поширеність тих чи інших факторів ризику, визначити їх гендерні й вікові відмінності, встановити кореляційні взаємозв'язки між чинниками ризику, що вивчаються, що може бути основою для розробки профілактичних і медикаментозних заходів корекції метаболічних порушень.

Сучасні вчені розглядають МС, з одного боку, як глобальне цілісне порушення обміну речовин, а з іншого — як найважливіший чинник ризику кардіоваскулярних захворювань [1]. МС об'єднує сукупність таких патологічних станів, як інсулінорезистентність (ІР), порушення толерантності до глюкози і/або ЦД 2-го типу, артеріальну гіпертензію (АГ), абдомінальне ожиріння (АО), атерогенну дисліпідемію. Компоненти МС є взаємообтяженими та мають спільні ланки патогенезу [2].

Епідеміологія МС представляє відмінні факти поєднань клінічних проявів МС у різних етнічних групах. Встановлено, що у латиноамериканців переважає АО та ЦД 2-го типу, у американців білої раси та британців — АГ і дисліпідемія, у французів — АО та гіпертригліцеридемія, у представників Східної Азії — ЦД 2-го типу та зниження вмісту холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), що дослідники пов'язують з многофакторною регуляцією метаболічних процесів на тлі генетичних та середовищних чинників [3, 4].

В останніх епідеміологічних дослідженнях розповсюдженості МС встановлена цифра 300 млн людей у світі та прогнозується збільшення цієї категорії пацієнтів до 500 млн через 20–25 років, тому МС розглядається як пандемія ХХІ століття.

Розповсюдженість МС в українській популяції досі не визначена, є окремі нечисельні дослідження, що не відображають картини в цілому. Тому особливу увагу привертають епідеміологічні дослідження з визначення поширеності МС у Росії. В ході популяційного дослідження ПРИМА (1800 людей у віці 30–69 років) встановлено, що МС відповідно до критеріїв IDF (2005) визначається у 34 %, відповідно до АТР III (2001) — у 20,6 %. Розповсюдженість гіперглікемії становила 30 %, гіпертригліцеридемії — 44 %, зниження вмісту ХС ЛПВЩ — 78 %, АО — 91 %, АГ — 95 %. Тобто домінуючими компонентами МС в російській популяції слід вважати АГ і АО. У хворих з МС діагностована супутня кардіоваскулярна патологія: у 25 % хворих з МС — ішемічна хвороба серця (ІХС); у 10 % верифікований ЦД. Серед іншої супутньої патології слід виділити холецистит та захворювання печінки, варикозну хворобу вен нижніх кінцівок, захворювання простати, щитовидної залози тощо. Розповсюдженість МС у всіх вікових групах в 1,8–2,4 раза була більша у жінок [5].

Слід зазначити, що незважаючи на велику кількість робіт щодо створення прийнятних діагностичних критеріїв МС загальнови-

знаних біохімічних та клінічних критеріїв дотепер не існує [6].

Питання стосовно діагностичних критеріїв МС виникло майже одразу після опису даного стану. В міжнародній практиці вперше клінічні критерії МС було сформульовано робочою групою ВООЗ у 1998 році. Проте більшість авторів вважає, що критерії NCEP ATP III (2001) найбільш відповідають вимогам клінічної практики, вони прості у використанні та можуть застосовуватись у якості робочих як на рівні первинної ланки (лікарі загальної практики — сімейної медицини, дільничні терапевти), так і на етапі стаціонарного лікування. Разом з тим останнім часом науковці частіше звертаються до критеріїв IDF (2005), і пов'язано це з тим, що в даній класифікації в основу діагностики МС запропоновано використовувати такий критерій, як АО. Доведено, що саме АО є незалежним фактором ризику кардіальної патології та найбільш щільно корелює з іншими складовими МС (показниками вуглеводного та ліпідного обміну, рівнем артеріального тиску). Більш того, відмічено, що АО може мати місце навіть при нормальній масі тіла пацієнтів ($IMT < 25 \text{ кг/м}^2$) і при цьому не втрачати свого несприятливого прогностичного значення [3].

У хворих з МС клінічні прояви серцево-судинних захворювань виникають дещо пізніше, а первинною ланкою формування кардіоваскулярної патології є ранні метаболічні порушення, верифікація яких базується на даних лабораторних досліджень вуглеводного та ліпідного обміну. Разом з тим застосування додаткових клініко-лабораторних досліджень крові, наприклад повний ліпідний спектр, визначення рівня інсуліну, індексу IP НОМА, не завжди можливе. Тому більш уваги слід приділяти виявленню таких скринінгових показників, як АО, нестійка АГ, анамністичні дані стосовно розвитку ЦД, АГ, ожиріння, інфаркту та інсульту у пацієнтів та їх родичів. Такий скринінг дозволить провести відбір групи пацієнтів з високим ризиком розвитку МС. І рання корекція метаболічних розладів: корекція стилю життя, надання рекомендацій щодо дієти, зменшення маси тіла, відмова від тютюнопаління, тощо — може попередити або привести до зниження ризику прогресування серцево-судинних захворювань та їх ускладнень.

У зв'язку з цим метою нашої роботи було порівняння діагностичних підходів до верифікації МС за різними класифікаціями, а також дослідження, спрямоване на виявлення поширеності ожиріння, та аналіз захворювань внутрішніх органів в організованій популяції.

Матеріал і методи. Для порівняння діагностичних підходів до верифікації МС за трьома класифікаціями обстежено 157 осіб з АГ,

з яких 47 (29,9 %) чоловіків та 110 (70,1 %) жінок, середнім віком ($58,78 \pm 1,01$) року.

Для виявлення поширеності ожиріння та аналізу захворювань внутрішніх органів в організованій популяції обстежений 471 працівник підприємства, серед яких було 307 жінок (65,2 %) і 164 чоловіки (34,8 %), у віці від 32 до 60 років.

Рівень артеріального тиску (АТ) вимірювали в положенні пацієнта сидячи після 5-хвилинного відпочинку. АТ визначали за методом М.С. Короткова.

Верифікацію діагнозу, визначення стадії і ступеня АГ проведено згідно з критеріями, рекомендованими у 2007 році Європейським товариством гіпертензії (ESH) / Європейським товариством кардіологів (ESC) [7].

Наявність і ступінь ожиріння оцінювали за індексом маси тіла (ІМТ): $IMT (\text{кг/м}^2) = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (\text{м}^2)$. Окружність талії (ОТ) вимірювали у положенні стоячи, на середині відстані між нижнім кінцем грудної клітки і гребенем клубової кістки по середньоаксиллярній лінії.

Кров на біохімічні та імуноферментні дослідження забирали із ліктьової вени вранці натще не раніше ніж після 12-годинного голодування.

Для контролю вуглеводного обміну в сироватці крові, узятій натщесерце, визначали вміст глюкози глюкозооксидазним методом, реакцію оцінювали за ступенем забарвлення хіноліном рідини, інтенсивність якого пропорційна створеному при окисненні глюкози глюкооксидазою пероксиду водороду. За допомогою імуноферментної методики визначали рівень інсуліну з використанням набору фірми «DRG Instruments GmbH» (Німеччина). IP оцінювали за допомогою гомеостатичної моделі визначення, або критерію НОМА (Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance): $\text{концентрація інсуліну (мкОД/мл)} \times \text{глюкоза натщесерце (ммоль/л)} / 22,5$.

Ліпідний спектр крові визначали за концентраціями загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ЛПВЩ ферментативним методом.

Вміст холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) розраховували за формулою W.T. Friedewald: $ХС \text{ ЛПНЩ} = ЗХС - (ХС \text{ ЛПВЩ} + ТГ / 2,22)$, де $ТГ / 2,22$ — вміст холестерину у складі ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) [8].

Статистичну обробку отриманих результатів проведено стандартними методами варіаційної статистики з використанням пакета статистичних програм Statistica 6.0. Результати подані як ($M \pm m$), де M — середнє значення показника, m — стандартна похибка. Достовірність відмінностей між показниками, що вивчаються, визначали за допомо-

гою двохвибіркового t-критерію Стьюдента. Для дослідження взаємозв'язків між показниками, що вивчаються, проведений кореляційний аналіз з розрахунком парних коефіцієнтів кореляції Пірсона (r).

Результати. Пацієнти з АГ були розподілені залежно від значення ІМТ. Лише 22 (14 %) обстежені особи мали нормальну масу тіла [ІМТ — (22,64±0,38) кг/м²], в той час як у 86 % випадків (n=135) діагностовано підвищення маси тіла: надмірну масу тіла [ІМТ — (27,62±0,23) кг/м²] — у 35 (22 %), ожиріння I ступеня [ІМТ — (32,24±0,19) кг/м²] — у 50 (32 %), ожиріння II ступеня [ІМТ — (36,77±0,27) кг/м²] — у 28 (18 %) та ожиріння III ступеня [ІМТ — (43,14±0,68) кг/м²] — у 22 (14 %) пацієнтів.

Ознаки МС визначали у обстежених пацієнтів за трьома різними класифікаціями, а саме: за класифікацією WHO [9], NCEP ATR III [10] і IDF [11].

Критерії МС Всесвітньої організації охорони здоров'я (WHO, 1998) такі:

- ЦД 2-го типу, або порушення толерантності до глюкози, або ІР, що визначена за методом НОМА;

- високий АТ: >160/90 мм рт. ст.;

- дисліпідемія: концентрація ТГ ≥150 мг/дл (1,7 ммоль/л) та/або ХС ЛПВЩ <35 мг/дл (0,9 ммоль/л) у чоловіків та <39 мг/дл (1,0 ммоль/л) у жінок;

- центральне ожиріння: ІТС >0,90 у чоловіків та >0,85 у жінок та/або ІМТ >30 кг/м²;

- мікроальбумінурія: екскреція альбуміну з сечею ≥20 мкг/хв або відношення альбумін/креатинін у сечі ≥20 мг/г.

Для підтвердження наявності МС обов'язковими є перший критерій та два інших!

Так, при використанні критеріїв WHO у 70 (44 %) обстежених осіб виявлено МС.

Таблиця 1. Порівняльна характеристика пацієнтів залежно від наявності МС згідно з критеріями WHO (1998)

Показник	Хворі без МС (n=87; 56 %)	Хворі з МС (n=70; 44 %)	p
Інсулін, мкОД/мл	13,67±1,09	26,70±1,44	0,001
Глюкоза, ммоль/л	5,57±1,17	6,86±0,24	0,001
НОМА, у. о.	3,71±0,42	8,49±0,73	0,001
САТ, мм рт. ст.	159,87±2,59	162,28±3,32	0,568
ДАТ, мм рт. ст.	95,03±1,34	94,21±1,73	0,708
ТГ, ммоль/л	1,71±0,06	1,89±0,05	0,023
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,56±0,04	1,63±0,05	0,336
чоловіки	1,59±0,07	1,58±0,12	0,967
жінки	1,55±0,06	1,65±0,06	0,241
Індекс Т/С	0,83±0,02	0,89±0,01	0,001
чоловіки	0,86±0,02	0,93±0,02	0,001
жінки	0,81±0,02	0,87±0,01	0,001
ІМТ, кг/м ²	28,17±0,62	33,79±0,77	0,009

Порівняльна характеристика вуглеводного та ліпідного спектрів у групах хворих з МС та без нього подана в табл. 1. Найбільш достовірні відмінності в групах порівняння були виявлені при аналізі вуглеводного обміну. Так, в групі з МС достовірно зростали показники інсуліну, глюкози та індексу НОМА (p<0,001), індексу Т/С (p<0,001) та ІМТ (p<0,01). Величини САТ, ДАТ та атерогенних ліпідів у групах порівняння не мали достовірних відмінностей.

В робочих критеріях МС експертів Національної освітньої програми з холестерину США NCEP ATR III (2001) використано більш спрощений підхід, а саме: виключені такі критерії, як загальне ожиріння (не визначається ІМТ), абдомінальний тип розподілу жирової тканини оцінюється лише за показником ОТ, не враховується рівень інсуліну у плазмі крові, а також відсутня оцінка наявності мікроальбумінурії.

Критеріями МС Національної освітньої програми з холестерину США (NCEP ATR III, 2001) є:

- абдомінальне ожиріння: ОТ >102 см у чоловіків та >88 см у жінок;

- гіпертригліцеридемія: концентрація ТГ ≥150 мг/дл (1,7 ммоль/л);

- низька концентрація ХС ЛПВЩ: <40 мг/дл (1,0 ммоль/л) у чоловіків і <50 мг/дл (1,3 ммоль/л) у жінок;

- високий АТ: ≥130/85 мм рт. ст.;

- висока концентрація глюкози натще: ≥110 мг/дл (6,0 ммоль/л).

Для підтвердження наявності МС достатньо трьох критеріїв!

В США проведено дослідження щодо частоти виявлення МС згідно з критеріями NCEP ATR III та WHO. Так, згідно з критеріями NCEP ATR III частота виявлення МС становила 23,9 % обстежених осіб, згідно з критеріями

ми WHO — 25,1 %, на підставі чого дослідники зробили висновок про відсутність суттєвої різниці цих двох груп діагностичних критеріїв. Проте, за нашими даними, при використанні критеріїв NCEP ATR III частота виявлення MC зросла до 55 % (86 осіб) проти 44 % за WHO (табл. 2). При порівнянні класифікаційних критеріїв за NCEP ATR III в групах хворих з MC та без нього встановлено, що достовірні відмінності спостерігались при оцінці ОТ, рівня ТГ та глюкози та характеризувалися зростанням в групі хворих з MC.

Таблиця 2. Порівняльна характеристика пацієнтів залежно від наявності MC згідно з критеріями NCEP ATR III (2001)

Показник	Хворі без MC (n=71; 45 %)	Хворі з MC (n=86; 55 %)	p
ОТ, см	86,58±1,70	99,21±1,30	0,001
чоловіки	91,68±2,19	102,47±2,41	0,002
жінки	82,63±2,33	98,34±1,49	0,001
ТГ, ммоль/л	1,60±0,06	1,95±0,05	0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,59±0,05	1,60±0,05	0,889
чоловіки	1,53±0,07	1,68±0,11	0,255
жінки	1,63±0,06	1,58±0,05	0,515
САТ, мм рт. ст.	159,83±2,84	162,31±2,99	0,548
ДАТ, мм рт. ст.	93,83±1,43	95,68±1,60	0,393
Глюкоза, ммоль/л	5,29±0,14	6,87±0,22	0,001

Міжнародна федерація діабету (IDF) у 2005 році запропонувала свій, дещо жорсткіший комплекс діагностичних критеріїв з метою розробки єдиного підходу до виявлення частоти MC, а також зіставлення результатів досліджень MC, проведених у різних країнах.

Критерії MC Міжнародної федерації діабету (IDF, 2005) такі:

- збільшення ОТ (специфічне для різних етнічних груп): для європейців ≥ 94 см у чоловіків, ≥ 80 см у жінок;
- підвищений рівень ТГ ≥ 150 мг/дл (1,69 ммоль/л), низький рівень ХС ЛПВЩ: < 40 мг/дл (1,04 ммоль/л) у чоловіків та

< 50 мг/дл (1,29 ммоль/л) у жінок або терапія, що вже проводиться з приводу низького рівня ХС ЛПВЩ та підвищеного рівня ТГ;

- високий АТ: САТ ≥ 130 мм рт. ст. або ДАТ ≥ 85 мм рт. ст., або антигіпертензивна терапія, що вже проводиться;

- підвищений рівень глюкози натще ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л) та ЦД 2-го типу.

Для підтвердження наявності MC необхідно позитивний перший критерій та два інших!

За нашими даними, згідно з критеріями IDF MC визначено у 91 (58 %) обстежених осіб

(табл. 3). При аналізі показників груп порівняння за критеріями IDF встановлено, що достовірні відмінності були властиві лише показникам ОТ та глюкози.

Відсутність достовірної різниці окремих компонентів у пацієнтів з MC та без нього за всіма порівнюваними класифікаціями пояснюється тим, що не у всіх випадках MC мало місце порушення вуглеводного та ліпідного обміну. Рівень САТ та ДАТ не відрізнявся в усіх випадках порівняння, що пов'язано з підвищенням АТ у всіх пацієнтів. Абдомінальний тип розподілу жирової тканини за критеріями WHO виявлено у 74 осіб (47 %), за кри-

Таблиця 3. Порівняльна характеристика пацієнтів залежно від наявності MC згідно з критеріями IDF (2005)

Показник	Хворі без MC (n=66; 42 %)	Хворі з MC (n=91; 58 %)	p
ОТ, см	85,09±1,70	99,59±1,24	0,001
чоловіки	89,90±2,04	105,47±2,00	0,001
жінки	81,08±2,43	98,24±1,42	0,001
ТГ, ммоль/л	1,74±0,08	1,83±0,04	0,292
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,63±0,04	1,57±0,05	0,412
чоловіки	1,59±0,06	1,58±0,15	0,983
жінки	1,66±0,06	1,57±0,05	0,295
САТ, мм рт. ст.	159,62±2,81	162,79±3,01	0,442
ДАТ, мм рт. ст.	93,74±1,34	95,95±1,74	0,314
Глюкоза, ммоль/л	5,28±0,15	6,79±0,22	0,001

теріями NCEP ATR III — у 101 (64 %) та за критеріями IDF — у 109 (69 %) обстежених осіб. Наявність IP згідно з індексом НОМА виявлена у 95 (61 %) обстежених за критеріями WHO. Гіперглікемія мала місце за критеріями NCEP ATR III у 71 (45 %) обстеженого та за критеріями IDF — у 89 (57 %). Гіпертригліцеридемію за критеріями WHO та NCEP ATR III з'ясовано у 70 (45 %), за критеріями IDF — у 80 (51 %) осіб. Зниження рівня ХС ЛПВЩ у крові відмічено лише у 7 (5 %) пацієнтів згідно з критеріями WHO та у значно більшої кількості пацієнтів — у 35 (22 %) — за критеріями NCEP ATR III та у 29 (19 %) осіб за критеріями IDF.

При порівнянні різних класифікаційних підходів до діагностики МС ми виявили, що недоліками критеріїв WHO є: визначення ІМТ, який відображає збільшення маси тіла не тільки за рахунок жирової, а й за рахунок м'язової тканини; визначення АО на основі індексу Т/С є більш технічно складним порівняно з вимірюванням лише ОТ; для розрахунку НОМА необхідно додатково визначити інсулін; визначення мікроальбумінурії пов'язано з технічними та економічними труднощами, що у сукупності ускладнює діагностику МС.

Якщо використання критеріїв NCEP ATR III передбачає наявність будь-яких трьох компонентів для діагностики МС, то в класифікації IDF обов'язковим компонентом є наявність АО. Частота виявлення осіб з МС і, відповідно, з високим кардіометаболічним ризиком зростає при використанні класифікаційних критеріїв IDF, однак обов'язкова наявність АО виключає пацієнтів з нормальною ОТ, які можуть мати інші компоненти МС та входити до групи високого кардіоваскулярного ризику.

Таким чином, за нашими результатами найбільш інформативною та практичною є класифікація NCEP ATR III. Це пов'язано з тим, що при порівнянні груп хворих з МС та без нього за даною класифікацією найчастіше спостерігались достовірні відмінності, а саме: зміни ОТ, рівня ТГ та глюкози, які характеризувались зростанням в групі з МС.

Наведені діагностичні критерії МС, запропоновані різними організаціями, мають суттєві відмінності, що стосуються як кількості компонентів МС, так і їх кількісного еквівалента. Кількість компонентів у структурі МС постійно змінюється та доповнюється новими складовими, що, безумовно, поглиблює наші уявлення про патогенез цього синдрому. Однак це може призвести до ускладнень у діагностиці МС, що негативно вплине на виявлення пацієнтів з високим кардіометаболічним ризиком.

Ожиріння — хронічне гетерогенне захворювання, пов'язане з низкою генетичних та середовищних факторів (стиль життя, їстівна

поведінка), змінами ендокринної регуляції, порушеннями енергетичного балансу. Жирова тканина є органом ендокринної регуляції, в якій відбуваються різні метаболічні процеси, що впливають на формування насамперед інсулінорезистентності та асоційованих з нею захворювань: АГ, дисліпідемії, атеросклерозу, ЦД 2-го типу [12]. Другим фрагментом нашого дослідження став аналіз поширеності ожиріння та частоти захворюваності на хвороби внутрішніх органів в організованій популяції.

Проаналізовані дані періодичного медичного огляду 471 співробітника підприємства із застосуванням антропометричних, лабораторних і інструментальних методів обстеження.

При обстеженні даної організованої популяції встановлено, що у 52,6 % (248 осіб) співробітників визначається підвищена маса тіла (ІМТ > 25 кг/м²), у 21,7 % з яких виявлено ожиріння I–III ступеня. При цьому надлишкова маса тіла була зареєстрована у 146 (31 %) працівників, серед яких жінки склали 26,7 % (84 особи), чоловіки — 37,8 % (62 особи), що узгоджується з епідеміологічними дослідженнями в Україні, за даними яких показник поширеності надмірної маси тіла сягає 33,3 % серед чоловіків та 26,6 % серед жінок [1]. Найбільша кількість осіб, що мають надлишкову масу, спостерігалась у віковій категорії старше 50 років. Ожиріння I ступеня виявлено у 81 працівника (17,2 % обстежених), серед яких було 58 жінок (18,9 %) і 23 чоловіка (14 %) у віковій групі від 41 до 60 років. Ожиріння II ступеня зареєстровано у 12 осіб (2,5 %) — 11 жінок (3,6 %) і 1 чоловіка (0,6 %). Ожиріння III ступеня виявлено у 9 (1,9 %) обстежених, з яких 6 жінок (2 %) і 3 чоловіка (1,8 %) у віковій категорії від 41 до 60 років. Оцінюючи ОТ за класифікацією IDF, у 57,1 % обстежених діагностовано АО — збільшення ОТ — 191 жінка (62,2 %), 77 чоловіків (47 %), тобто поширеність ожиріння у жінок вища, ніж у чоловіків, за даними епідеміологічних показників по Україні поширеність ожиріння серед жінок в 1,7 раза вища, ніж у чоловіків [13]. Індекс Т/С перевищував нормальні значення у 170 (36,1 %) осіб, з них 100 жінок і 70 чоловіків.

При об'єктивному дослідженні і застосуванні додаткових методів обстеження у 73,4 % осіб, що мають надмірну масу, були виявлені супутні загальносоматичні захворювання. Перше місце серед виявлених захворювань займає патологія серцево-судинної системи — 40,6 %, при цьому АГ виявлена у 30,3 %, ІХС у сукупності з АГ — у 6,4 %, ізольована ІХС — у 3,9 %. Наступною за поширеністю патологією у осіб, що мають надмірну масу або ожиріння, є патологія кістково-м'язової сис-

теми — остеохондроз, артрозо-артрити — у 13,3 %. Крім того, внаслідок надмірної маси порушується і периферичний кровотік, про що свідчить досить значна кількість осіб з варикозною хворобою судин нижніх кінцівок — 11,5 %. У 9,8 % випадків ожиріння супроводжується захворюваннями шлунково-кишкового тракту: холециститом, дискінезією жовчних шляхів, панкреатитом, виразковою хворобою шлунка. У осіб з надмірною масою тіла спостерігались також неврологічні захворювання (нейроциркуляторна дистонія, дисциркуляторна енцефалопатія) — 9,4 %, патоло-

гія дихальної системи (хронічні обструктивні захворювання легенів) — 6,4 %, ЦД 2-го типу — 3 % та інші захворювання.

В організованій популяції працівників фармацевтичної компанії серед працездатних осіб збільшення ІМТ виявлено у 52,6 % обстежених, ожиріння — у 21,7 %. У 73,4 % осіб з надмірною масою тіла та ожирінням зафіксовані загальносоматичні захворювання, серед яких найбільш розповсюдженими є захворювання серцево-судинної (40,6 %) і кістково-м'язової (13,3 %) систем та периферичних судин (11,5 %).

Література

1. Cardiovascular mortality in overweight subjects. The key role of associated risk factors / F. Thomas, K. Bean, B. Pannier [et al.] // *Hypertension*. — 2005. — Vol. 46. — P. 654–669.
2. Magliano D. J. How to best define the metabolic syndrome / D. J. Magliano, J. E. Shaw, P. Z. Zimmet // *Ann. Med.* — 2006. — Vol. 38. — P. 34–41.
3. Abdominal adiposity and clustering of multiple metabolic syndrome in White, Black and Hispanic Americans / I. S. Okosun, Y. Liao, C. N. Rotimi [et al.] // *Ann. Epidemiol.* — 2000. — Vol. 10 (5). — P. 263–270.
4. Wagner D. R. Measures of body composition in blacks and whites: a comparative review / D. R. Wagner, V. H. Heyward // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2000. — Vol. 71. — P. 1392–1402.
5. Мамедов М. Н. Метаболический синдром — больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения / М. Н. Мамедов. — М.: Верваг Фарма, 2006. — С. 7–42.
6. Ковалева О. Н. Метаболический синдром как фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний / О. Н. Ковалева, Т. Н. Амбросова // *Практична ангіологія*. — 2008. — № 3 (14). — С. 28–30.
7. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Heart J.* — 2007. — Vol. 28. — P. 1462–1536.
8. Gotto A. M. Contemporary diagnosis and treatment of lipid disorders / A. M. Gotto. — Pennsylvania: Handbooks in Health Care Co., 2001. — 238 p.
9. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1. Diagnosis and classification of diabetes mellitus, provisional report of a WHO consultation / K. G. Alberti, P. Z. Zimmet // *Diabet. Med.* — 1998. — Vol. 15. — P. 539–553.
10. Executive summary of the third report of the National cholesterol education program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // *JAMA*. — 2001. — Vol. 285. — P. 2486–2497.
11. Alberti K. G. The metabolic syndrome — a new worldwide definition / K. G. Alberti, P. Zimmet, J. Shaw // *Lancet*. — 2005. — Vol. 366. — P. 1059–1062.
12. Flier J. S. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic / J. S. Flier // *Cell*. — 2004. — Vol. 116. — P. 337–350.
13. Горбась І. М. Епідеміологія основних факторів ризику серцево-судинних захворювань / І. М. Горбась // *Артеріальна гіпертензія*. — 2008. — № 2. — С. 13–18.

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ВЕРИФИКАЦИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ. АНАЛИЗ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОЖИРЕНИЯ В ОРГАНИЗОВАННОЙ ПОПУЛЯЦИИ

Т.Н. Амбросова, Т.В. Ащчулова

Представлены результаты сравнения диагностических подходов к верификации метаболического синдрома согласно критериям WHO (1998), NCEP ATP III (2001) и IDF (2005). Изучена частота распространенности ожирения и заболеваний внутренних органов в организованной популяции.

Ключевые слова: метаболический синдром, ожирение, абдоминальное ожирение, инсулин, глюкоза, липиды, артериальная гипертензия.

DIAGNOSTIC APPROACH TO METABOLIC SYNDROME VERIFICATION IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION. OBESITY RATE ANALYSIS IN ORGANIZED POPULATION

T.N. Ambrosova, T.V. Ashcheulova

Results of comparison of diagnostic approach to metabolic syndrome verification according to WHO (1998), NCEP ATP III (2001), and IDF (2005) criteria are represented. Obesity and internal organs diseases rate in organized population were investigated.

Key words: metabolic syndrome, obesity, abdominal obesity, insulin, glucose, lipids, arterial hypertension.

Поступила 15.01.09

АКТИВНІСТЬ АДИПОЦИТОКІНІВ ЗАЛЕЖНО ВІД НАЯВНОСТІ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З ОЖИРІННЯМ

О.М. Ковальова, О.В. Гонцій

Харківський національний медичний університет

Вивчено активність лептину та ФНП- α , показники ліпідного та вуглеводного обмінів залежно від наявності інсулінорезистентності (ІР) у хворих на артеріальну гіпертензію (АГ) з ожирінням. Обстежено 123 пацієнти з АГ. Було визначено такі антропометричні параметри: зріст, маса тіла, індекс маси тіла (ІМТ), окружність талії. Рівень інсуліну, С-пептиду, лептину, ФНП- α в крові визначали імуноферментним методом, рівень глюкози, тригліцеридів, холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої щільності — біохімічним методом. Розраховували індекс НОМА, холестерин ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності, коефіцієнт атерогенності. Встановлено, що наявність у гіпертензивних пацієнтів інсулінорезистентності взаємопов'язана з надмірною масою тіла та ожирінням, особливо з абдомінальним типом розподілу жирової тканини, порушеннями ліпідно-вуглеводного метаболізму та зростанням активності лептину та ФНП- α .

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ожиріння, абдомінальне ожиріння, ФНП- α , лептин, інсулін, С-пептид, глюкоза, тригліцериди, загальний холестерин, холестерин ліпопротеїдів високої щільності.

На сучасному етапі інсулінорезистентність (ІР) розглядається як незалежний чинник ризику виникнення та розвитку низки захворювань, серед яких провідне місце займає артеріальна гіпертензія (АГ) [1].

ІР являє собою явище, яке спостерігається при цукровому діабеті 2-го типу (ЦД 2), ожирінні, синдромі полікістозних яєчників, хронічних інфекціях та метаболічному синдромі [2, 3]. Щоб пояснити походження ІР, було проаналізовано ряд теорій, серед них ожиріння — захворювання, яке стало однією з проблем організації охорони здоров'я через його широке розповсюдження та відношення до багатьох хронічних дегенеративних захворювань, таких як АГ, атеросклероз та його ускладнення, ЦД 2, рак та ін. [4].

У деяких клінічних дослідженнях показано, що ожиріння, особливо андроїдний тип, асоціюється з високим вмістом вільних жирних кислот у кровотоці, які пов'язані з пригніченням ліполізу в жировій тканині [5, 6].

Адиipoцити білої жирової тканини продукують біологічно активні молекули — адиipoцитокіни, що діють як гормони. Вони відіграють певну роль у регуляції функції підшлункової залози, метаболізму глюкози й жирів та модуляції чутливості тканин до інсуліну. Адиipoцитокіни умовно розподіляються на сенсibiliзатори (лептин і адипонектин) та антагоністи (фактор некрозу пухлин- α — ФНП- α , інтерлейкін-6, резистин) інсуліну.

ФНП- α — білок, що синтезується фагоцитами, серцевими і скелетними м'язами, адиipoцитами та ін. Цей гормон має ряд клітин,

які є часткою імунного захисту при запаленні, кахексії, ІР [7, 8]. Показано, що ФНП- α здатен впливати на інсуліновий рецептор і транспортери глюкози, індукуючи ІР [9]. Але точні механізми взаємозв'язку ФНП- α та ІР залишаються ще не до кінця вивченими.

Лептин розглядається як «голос жирової тканини», основним біологічним ефектом якого є гальмування апетиту: при переїданні секреція його зростає, при голоді — знижується. Іншим важливим ефектом лептину є посилення термогенезу в адиipoцитах і гальмування через інсуліновий рецептор транспорту глюкози до клітини [10].

Рівень лептину є продуктом гена Ob/Ob, синтез якого відбувається у білій жировій тканині. У спектрі його фізіологічної дії є пригнічення секреції інсуліну через свої ObRb-рецептори, розташовані в α -клітинах підшлункової залози. Рівень лептину зменшує синтез і секрецію інсуліну шляхом активації фосфодіестерази, що знижує доступність цАМФ [11]. У печінці лептин знижує здатність інсуліну пригнічувати фосфоенолпіруваткарбоксіназу, головний фермент глюконеогенезу [12].

Метою нашого дослідження було вивчення активності лептину та ФНП- α , показників ліпідного та вуглеводного обмінів залежно від наявності ІР у хворих на АГ з ожирінням.

Матеріал і методи. Обстежено 123 хворих на АГ (47 чоловіків та 76 жінок) у віці від 29 до 75 років [середній вік — (53,87 \pm 0,92) року]. Всі хворі пройшли детальне клінічне, антропометричне, лабораторне обстеження, яке включало в себе вимірювання АТ, визначення

зросту, маси тіла, окружності талії. Для характеристики маси тіла використовували індекс маси тіла (ІМТ), який розраховували за формулою $ІМТ (кг/м^2) = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст}^2 (м^2)$. Маса тіла вважали нормальною при $ІМТ < 25,0$ $кг/м^2$, надмірною — при $ІМТ$ від 25,0 до 29,9 $кг/м^2$, ожиріння 1-го ступеня — при $ІМТ$ від 30,0 до 34,9 $кг/м^2$, ожиріння 2-го ступеня — при $ІМТ$ від 35,0 до 39,9 $кг/м^2$, ожиріння 3-го ступеня — при $ІМТ > 40,0$ $кг/м^2$. Тип розподілу жирової тканини визначали згідно з показником окружності талії (ОТ). Ознакою андройдного типу ожиріння вважалось значення $ОТ > 102$ см у чоловіків, $ОТ > 88$ см у жінок [13]. Рівень лептину визначали імуноферментним методом з використанням набору реагентів Leptin (Sandwich) ELISA (DRG Instruments GmbH, Germany). Відповідно до методик рівень лептину у здорових осіб становив: у чоловіків — 3,84 нг/мл, у жінок — 7,36 нг/мл. Концентрацію ФНП- α визначали набором реагентів «альфа-ФНО — ИФА-БЕСТ». Згідно з методикою рівень ФНП- α у здорових осіб становив не більше за 2,5 пг/мл. Інсулін у сироватці крові визначали за допомогою набору реагентів Insulin ELISA (DRG Instruments GmbH, Germany) з подальшим обчисленням індексу інсулінорезистентності (індекс НОМА) за формулою $НОМА = \text{глюкоза крові натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін крові натщесерце (мкОД/мл)} / 22,5$. Вміст С-пептиду у сироватці крові визначали за допомогою набору ре-

агентів С-peptide (Sandwich) ELISA (DRG Instruments GmbH, Germany). Рівень тригліцеридів (ТГ), холестерину (ХС) та холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) встановлювали біохімічним методом. Холестерин ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності (ХС ЛПНЩ і ХС ЛПДНЩ відповідно), коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулами.

Статистичну обробку отриманих даних проведено стандартними методами варіаційної статистики з використанням пакета статистичних програм Statistica 6.0. Результати наведено як $(M \pm m)$, де M — середнє значення показника, m — стандартна похибка. Достовірність розбіжностей між показниками, що вивчаються, визначали за допомогою t -критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Всі хворі були розподілені на дві групи залежно від індексу НОМА. До 1-ї групи увійшли 80 осіб без ІР (індекс НОМА $< 2,77$ у. о.), до 2-ї — 43 особи з ІР (індекс НОМА $> 2,77$ у. о.). Характеристика обстежених наведена в табл. 1.

Як видно із даних табл. 1, суттєвих розбіжностей між групами хворих за такими показниками, як тривалість захворювання на АГ та вік хворих, немає. Але незважаючи на це кореляційний зв'язок між тривалістю АГ та САТ ($r=0,49$; $p<0,05$), ДАТ ($r=0,37$; $p<0,05$), віком хворих ($r=0,36$; $p<0,05$) мав місце в групі хворих з наявністю ІР.

Таблиця 1. Середні показники антропометричних даних, АТ, вмісту ФНП- α , рівня лептину, вуглеводного та ліпідного обмінів у групі хворих на АГ залежно від наявності ІР

Показник	1-ша група (n=80)	2-га група (n=43)	p
Вік, років	54,62±1,07	52,48±1,74	0,680
Тривалість АГ, років	9,21±0,86	8,64±1,04	0,270
ІМТ, $кг/м^2$	29,97±0,56	36,51±0,74	0,001
ОТ, см	97,66±1,05	103,84±1,37	0,001
жінки	96,02±1,25	101,00±1,56	0,010
чоловіки	100,25±1,77	108,62±2,17	0,006
САТ, мм рт. ст.	167,75±1,66	182,44±2,50	0,001
ДАТ, мм рт. ст.	100,01±0,87	104,21±1,17	0,005
Лептин, нг/мл	9,73±0,86	13,24±0,81	0,009
жінки	11,41±1,32	13,74±0,99	0,230
чоловіки	7,07±0,53	12,38±1,40	0,001
ФНП- α , пг/мл	5,95±0,29	10,38±0,66	0,001
С-пептид, нг/мл	0,31±0,03	1,03±0,16	0,001
Інсулін, мкОД/мл	7,60±0,35	31,35±2,51	0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,47±0,11	5,11±0,12	0,001
НОМА, у. о.	1,47±0,06	7,22±0,68	0,001
ЗХС, ммоль/л	5,87±0,08	6,01±0,14	0,380
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,61±0,02	1,36±0,03	0,001
жінки	1,610±0,027	1,42±0,03	0,001
чоловіки	1,60±0,03	1,27±0,08	0,001
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,49±0,09	3,87±0,14	0,020
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,74±0,01	0,82±0,01	0,003
ТГ, ммоль/л	1,63±0,04	1,82±0,04	0,001
КА, у. о.	2,70±0,08	3,67±0,23	0,003

При зіставленні антропометричних показників встановлено, що ІМТ хворих з ІР достовірно перевищував ІМТ хворих без ІР ($p < 0,05$). У хворих з ІР нормальна маса тіла була визначена лише у 1 особи (2,33%), надмірна маса — у 3 (6,98%), ожиріння 1-го ступеня — у 11 (25,58%), ожиріння 2-го ступеня — у 13 (30,23%), ожиріння 3-го ступеня — у 15 (34,88%). У хворих без ІР спостерігалась зворотна тенденція: ожиріння 3-го ступеня спостерігалось у 4 (5%) випадках, ожиріння 2-го ступеня — у 12 (15%), ожиріння 1-го ступеня — у 20 (25%), надмірна маса — у 25 (31,25%), нормальна маса — у 19 (23,75%), рис. 1.

Середні значення ОТ суттєво не різнилися між групами. Але кількість хворих з наявніс-

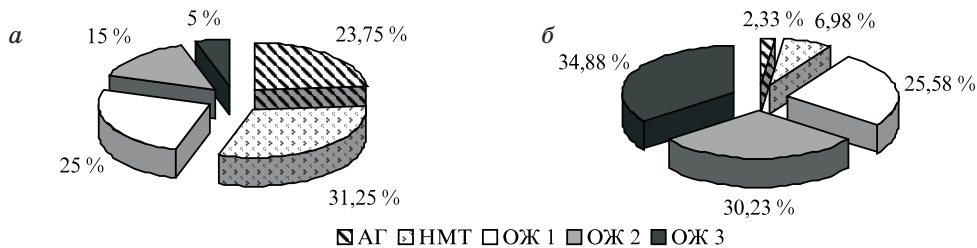


Рис. 1. Частота виявлення нормальної, надмірної маси тіла та ожиріння залежно від наявності ІР у хворих на АГ: а — 1-ша група; б — 2-га група

ттю ІР, у яких виявлено андройдний тип розподілу жирової тканини (37 хворих; 86,05%), у 6 разів перевищувала кількість хворих без абдомінального ожиріння (6 хворих; 13,95%). При аналізі типу ожиріння в групі хворих без ІР встановлено, що відсоток виявлення андройдного ожиріння (50 хворих; 62,5%) був удвічі вищим за відсоток обстежених (30 хворих; 37,5%), у яких ОТ була у межах норми. У гіпертензивних пацієнтів з наявністю ІР частіше зустрічається абдомінальний тип ожиріння, ніж у пацієнтів без ІР. Це узгоджується з даними літератури. Встановлено, що на мембранах адипоцитів вісцерального жиру на відміну від підшкірного є висока щільність рецепторів до ліполітичних гормонів і низький вміст інсулінових рецепторів [14]. Крім того, вісцеральні адипоцити мають високу щільність глюкокортикоїдних і андрогенних рецепторів. Ці особливості визначають високу чутливість вісцеральної жирової тканини до ліполітичної дії катехоламінів і низьку — до антиліполітичної дії інсуліну. Знижена антиліполітична активність інсуліну сприяє збільшенню продукції вільних жирних кислот, що надходять через систему ворітної вени у печінку. Це призводить до зменшення

Таблиця 2. Частота виявлення абдомінального типу ожиріння у обстежених, %

Наявність абдомінального ожиріння	1-ша група		2-га група	
	чоловіки	жінки	чоловіки	жінки
З ожирінням	28,75	53,75	27,91	58,14
Без ожиріння	8,75	8,75	9,30	4,65

скріплення інсуліну гепатоцитами і гальмування його супресивної дії на печінкову продукцію глюкози [15]. Потрапляючи в системний кровотік, вільні жирні кислоти сприяють порушенню поглинання глюкози, її утилізації в м'язовій тканині і, таким чином, посиленню периферичної ІР.

Частота виявлення абдомінального типу ожиріння залежно від статі наведена в табл. 2. У групі хворих на АГ з ІР як у чоловіків, так і у жінок переважали хворі з абдомінальним типом ожиріння. Але у жінок 1-ї групи відсоток пацієнтів з абдомінальним ожирінням переважав відсоток хворих без нього. Це можна пояснити тим, що в групі без ІР спостерігалась більша кількість жінок у постменопаузально-

му віці: середній вік — (56,10±1,10) року; min — 40 років, max — 73 років, а, згідно з даними [16], у жінок у постменопаузі виявлена тенденція розподілу жирової тканини за абдомінальним типом.

У результаті кореляційного аналізу у хворих з наявністю ІР встановлено позитивний взаємозв'язок між ІМТ та САТ ($r=0,65$; $p < 0,05$), ДАТ ($r=0,58$; $p < 0,05$), ОТ ($r=0,62$; $p < 0,05$); між ОТ та САТ ($r=0,54$; $p < 0,05$), ДАТ ($r=0,55$; $p < 0,05$).

За отриманими даними, хворі з ІР мали підвищений рівень адипоцитокінів у сироватці крові. Вміст ФНП- α удвічі перевищував аналогічний показник хворих без ІР, що є підтвердженням залучення даного адипоцитокіну до розвитку ІР (табл. 1). Цей факт узгоджується з даними про те, що у жирових клітинах ФНП- α пригнічує стимульоване інсуліном тирозинове фосфорилування інсулінового рецептора й субстрату-1 цього рецептора (IRS-1). Це відбувається внаслідок індукції серинового фосфорилування за рахунок дії активованого цитокіном інгібітору кВ кінази- β . Саме серинове фосфорилування IRS-1 блокує подальше проходження сигналу інсуліновим сигнальним шляхом. Додатково ФНП- α при-

гнічує синтез субстратного білка та білка, що транспортує глюкозу, GLUT-4. Сукупність зазначених проявів лежить в основі прямої дії ФНП- α на втрату жировими клітинами чутливості до інсуліну, що супроводжується пригніченням інсулінозалежного включення глюкози та розвитком гіперглікемії. Іншим проявом такої дії цитокіну є підвищення у периферичній крові вмісту інсуліну натще, що розглядається як один з непрямих показників ІР [17–19].

Рівень лептину в крові хворих з наявністю ІР також був достовірно вище, ніж у пацієнтів без ІР. Деякі вчені вважають, що при ожирінні має місце лептинорезистентність, що створює порочне коло: гіперлептинемія — гіперінсулінемія / лептинорезистентність — інсулінорезистентність [20]. Лептин — гормон жирової тканини. Вміст його в крові чітко ко-

релює з масою тіла, тобто чим більше жирової тканини, тим більше гормону вона продукує. У нормі лептин, впливаючи на гіпоталамус, викликає відчуття ситості. При недостатній кількості їжі рівень лептину знижується, тобто відчуття ситості відсутнє. За думкою деяких дослідників, розвиток ожиріння зумовлений лептинорезистентністю, тобто при ожирінні виникає компенсаторна резистентність гіпоталамуса до центральної дії лептину, що у подальшому за механізмом негативного зворотного зв'язку призводить до гіперлептинемії [21].

При вивченні взаємозв'язків нами виявлено позитивну кореляцію між ФНП- α та рівнем інсуліну ($r=0,46$; $p<0,05$), індексом НОМА ($r=0,44$; $p<0,05$), рівнем лептину ($r=0,35$; $p<0,05$); між рівнем лептину та ІМТ ($r=0,33$; $p<0,05$), КА ($r=0,30$; $p<0,05$), рис. 2. Виявле-

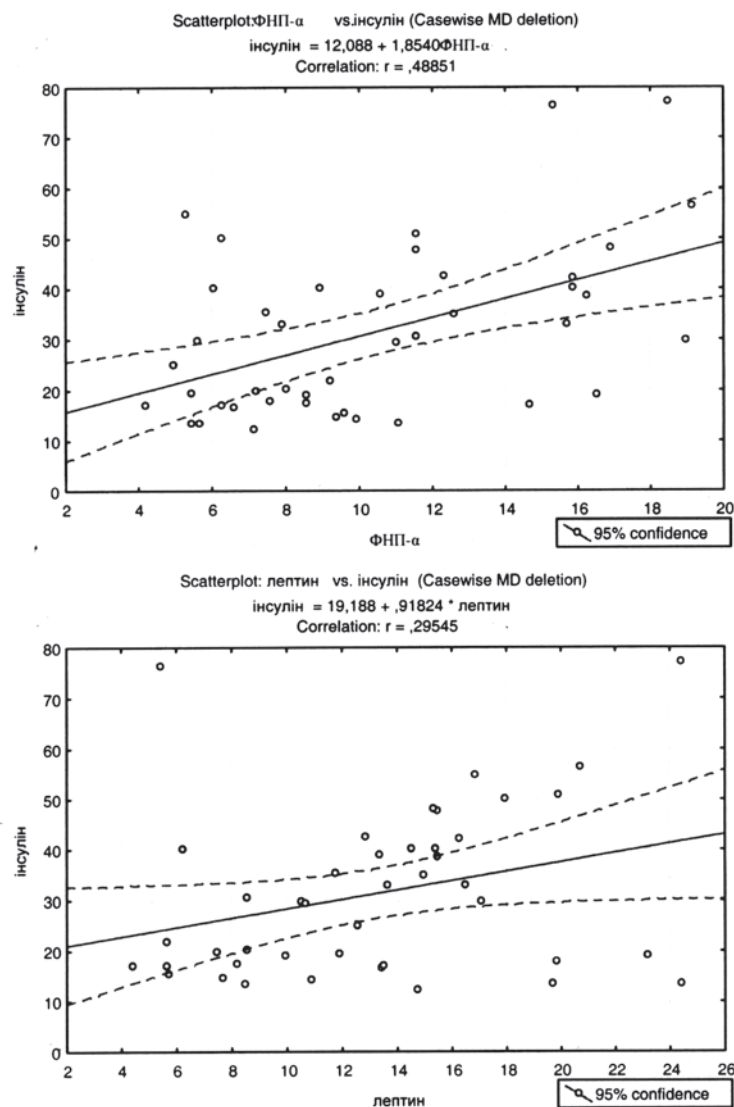


Рис. 2. Кореляційні зв'язки між рівнем інсуліну та концентрацією лептину і ФНП- α у сироватці крові хворих з синдромом ІР

на кореляція між рівнем ФНП- α та рівнем лептину в сироватці крові хворих на АГ може свідчити про те, що ФНП- α стимулює секрецію лептину [22].

При вивченні вуглеводного обміну встановлено, що рівень глюкози в обох групах був приблизно однаковим. Концентрація інсуліну та С-пептиду в групі хворих з наявністю ІР перевищувала аналогічні показники в групі хворих без ІР у 3,5 рази, що може свідчити про компенсаторну гіперінсулінемію. При кореляційному аналізі виявлено позитивний зв'язок між рівнем інсуліну та С-пептиду ($r=0,35$; $p<0,05$), індексом НОМА ($r=0,93$; $p<0,05$); між індексом НОМА та рівнем глюкози ($r=0,47$; $p<0,05$).

Визначення концентрації С-пептиду в крові дозволяє найбільш точно визначити наявність гіперінсулінемії. Це пов'язано з тим, що час напівжиття С-пептиду в крові довший, ніж інсуліну, і він не екстрагується з плазми крові печінкою і достатньо точно відображає «дійсну» секрецію інсуліну підшлунковою залозою [23].

Отримані дані свідчать про поглиблення порушень ліпідного обміну у хворих з наявністю синдрому ІР. Так, у 2-й групі значно частіше, ніж у 1-й, виявляється порушення балансу між проатерогенними й антиатерогенними фракціями ліпідів (гіпертригліцеридемія та гіпоальфохолестеринемія). Встановлено позитивний взаємозв'язок між ІМТ та ЗХС ($r=0,39$; $p<0,05$), ХС ЛПНЩ ($r=0,36$; $p<0,05$), ХС ЛПДНЩ ($r=0,32$; $p<0,05$), ТГ ($r=0,40$; $p<0,05$), КА ($r=0,32$; $p<0,05$); між ОТ та ЗХС ($r=0,31$; $p<0,05$), ХС ЛПНЩ ($r=0,33$; $p<0,05$), КА ($r=0,44$; $p<0,05$) та негативний зв'язок між ХС ЛПВЩ та ІМТ ($r=-0,46$; $p<0,05$), ОТ ($r=-0,53$; $p<0,05$).

Література

1. Hypertension and the metabolic syndrome: closely related central origin? / P. Bjorntorp, G. Holm, R. Rosmond, B. Folkow // *Blood Pressure*. — 2000. — Vol. 9. — P. 71–82.
2. Williams B. Insulin resistance: the shape of things to come / B. Williams // *Lancet*. — 1994. — Vol. 344. — P. 521–524.
3. Амбросова Т. Н. Взаимосвязи активности ФНО- α с развитием инсулинорезистентности у больных с артериальной гипертензией, ассоциированной с ожирением / Т. Н. Амбросова, О. Н. Ковалева, Т. В. Ащеулова // *Ліки України*. — 2009. — № 1 (127). — С. 120–123.
4. WHO Nutrition Data Banks. Global Data Base on Obesity and Body Mass Index (BMI) in Adults. — Geneva, 2002. — Режим доступу: http://www.who.int/nut/db_bmi.htm; August 30, 2002.
5. Wajchenberg B. L. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relationship to the metabolic syndrome / B. L. Wajchenberg // *Endocrine Reviews*. — 2000. — Vol. 21 (6). — P. 697–738.
6. Derpress J. P. Abdominal obesity an important component of insulin resistance syndrome / J. P. Derpress // *Nutrition*. — 1999. — Vol. 9. — P. 452–459.
7. Le Roith D. Recent advances in our understanding of insulin action and insulin resistance / D. Le Roith, Y. Zick // *Diabetes Care*. — 2001. — Vol. 24 (3). — P. 588–597.
8. Ковалева О. Н. Фактор некроза опухолей- α . Клиническое исследование активности при артериальной гипертензии / О. Н. Ковалева, Т. В. Ащеулова // *Імунологія та алергологія*. — 2002. — № 4. — С. 64–66.
9. Ковальова О. М. Ожиріння, інсулінорезистентність та артеріальна гіпертензія / О. М. Ковальова, Т. В. Ащеулова // *Український кардіологічний журнал*. — 2000. — № 3. — С. 101–103.

Висновки

1. Артеріальний тиск вищий у хворих на артеріальну гіпертензію з наявністю інсулінорезистентності, ніж у гіпертензивних пацієнтів без інсулінорезистентності.

2. За нашими даними з'ясовано, що індекс маси тіла у хворих з інсулінорезистентністю достовірно перевищував аналогічний показник хворих без інсулінорезистентності ($p<0,05$). Частота виявлення хворих з ожирінням 2-го та 3-го ступенів переважала в групі пацієнтів з інсулінорезистентністю, тоді як в групі хворих без інсулінорезистентності більший відсоток складала хворі з нормальною та надмірною масою тіла.

3. Результати нашого дослідження підтвердили той факт, що у групі хворих з інсулінорезистентністю зафіксовано достовірно більший відсоток хворих з абдомінальним типом ожиріння, ніж у групі хворих без неї ($p<0,05$).

4. Рівні інсуліну та С-пептиду в сироватці крові хворих на артеріальну гіпертензію достовірно збільшуються залежно від наявності інсулінорезистентності. Виявлено позитивний взаємозв'язок між рівнями інсуліну та С-пептиду у крові хворих з інсулінорезистентністю.

5. Для хворих з наявністю синдрому інсулінорезистентності характерна більш виражена дисліпідемія та встановлено зв'язок між показниками ліпідного спектра та індексом маси тіла, окружності талії.

6. Активність ФНП- α та лептину достовірно збільшується у гіпертензивних пацієнтів з інсулінорезистентністю у порівнянні з показником хворих без інсулінорезистентності ($p<0,05$). Виявлена пряма кореляційна залежність між рівнем лептину та ФНП- α .

10. Ahima R. S. Revisiting leptin's role in obesity and weight loss / R. S. Ahima // J. Clin. Invest. — 2008. — Vol. 118 (7). — P. 2380–2383.
11. Kieffer T. J. The adipoinular axis; effects of leptin on pancreatic α -cell / T. J. Kieffer, J. F. Habener // J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2000. — Vol. 278. — P. 1–14.
12. Taylor S. Does leptin contribute to diabetes caused by obesity? / S. Taylor, V. Barr, M. Reitman // Science. — 1996. — Vol. 274 (5290). — P. 1151–1160.
13. Executive summary of the third report of the National cholesterol education program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. — 2001. — Vol. 285. — P. 2486–2497.
14. Ovalle F. Insulin resistance, polycystic ovary syndrome and type 2 diabetes mellitus / F. Ovalle, R. Azziz // Fertil. Steril. — 2002. — Vol. 77. — P. 1095–1105.
15. Azziz R. High level of androgens is a main feature of polycystic ovary syndrome / R. Azziz // Fertil. Steril. — 2003. — Vol. 80. — P. 323–331.
16. Мітченко О. І. Менопаузальний метаболічний синдром / О. І. Мітченко // Нова медицина. — 2005. — № 4. — С. 18–23.
17. Ashcheulova T. Role of tumor necrosis factor-alpha in obesity-associated insulin resistance in human hypertension / T. Ashcheulova, O. Kovalyova, I. Kraiz // Thirteenth Europ. Meet. on Hypertens. — Milan (Italy). — 2003. — P. S280–S281.
18. Hotamisligil G. Adipose expression of tumoral necrosis factor- α : direct role in obesity-linked insulin resistance / G. Hotamisligil, B. Spiegelman // Science. — 1993. — Vol. 259. — P. 87–91.
19. Qi C. Tumor necrosis factor- α -induced insulin resistance in adipocytes / C. Qi, P. Pekala // P.S.E.B.M. — 2000. — Vol. 233. — P. 128–135.
20. Hexosamines and nutrient excess induce leptin production and leptin receptor activation in pancreatic islets and clonal β -cells / V. Emilsson, J. O'Dowd, A. L. Nolan, M. A. Cawthorne // Endocrinology. — 2001. — Vol. 142 (10). — P. 4414–4419.
21. Selective resistance to central neural administration of leptin in Agouti obese mice / K. Rahmouni, W. G. Haynes, D. A. Morgan, A. L. Mark // Hypertension. — 2002. — Vol. 39. — P. 486–490.
22. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue / S. P. Weisberg, D. McCann, M. Desai [et al.] // J. Clin. Invest. — 2003. — Vol. 112. — P. 1796–1808.
23. Hyperinsulinemia is not linked with blood pressure elevation in patients with insulinoma / P. T. Sawicki, L. Heinemann, A. Starke, M. Berger // Diabetologia. — 1992. — Vol. 35. — P. 649–652.

АКТИВНОСТЬ АДИПОЦИТОКИНОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ОЖИРЕНИЕМ

О.Н. Ковалёва, Е.В. Гонций

Изучены активность лептина и ФНО- α , показатели липидного и углеводного обменов в зависимости от наличия инсулинорезистентности (ИР) у больных артериальной гипертензией (АГ) с ожирением. Обследовано 123 пациента с АГ. Были определены следующие антропометрические показатели: рост, масса тела, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии. Уровень инсулина, С-пептида, лептина, ФНО- α в крови определяли иммуноферментным методом, уровень глюкозы, триглицеридов, холестерина, холестерина липопротеидов высокой плотности — биохимическим методом. Рассчитывали индекс НОМА, холестерин липопротеидов низкой и очень низкой плотности, коэффициент атерогенности. Установлено, что наличие у гипертензивных больных инсулинорезистентности взаимосвязано с избыточной массой тела и ожирением, особенно с абдоминальным типом распределения жировой ткани, нарушением липидно-углеводного метаболизма и увеличением активности лептина и ФНО- α .

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ожирение, абдоминальное ожирение, ФНО- α , лептин, инсулин, С-пептид, глюкоза, триглицериды, общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности.

ADIPOCYTOKINES ACTIVITY DEPEND ON INSULIN RESISTANCE PRESENCE IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND OBESITY

О.М. Ковалыова, О.В. Гоптсїї

The leptin and TNF- α activity relevant to insulin resistance (IR) arterial hypertension (AH) and obesity was studied. 123 patients with AH were examined. Following anthropometric parameters were measured: height, body mass, body mass index (BMI), waist circumference. Insulin, C-peptide, and leptin levels by ELISA, glucose, triglycerides, cholesterol, high density lipoproteins — by biochemical method were evaluated. HOMA index, low density lipoproteins, and atherogeneity coefficient were calculated. It was determined, that presence of insulin resistance in hypertensive patients is related with overweight and obesity, especially of abdominal type of body fat distribution, lipids and carbohydrates metabolism disorders and increased activity of leptin and TNF- α .

Key words: arterial hypertension, obesity, abdominal obesity, TNF- α , leptin, insulin, C-peptide, glucose, triglycerides, cholesterol, high density lipoproteins, low density lipoproteins.

Поступила 05.12.08

РОЛЬ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРА РОСТА- β 1 В РАЗВИТИИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА И СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ

Т.Г. Старченко, С.Н. Коваль, Е.С. Першина

ГУ «Институт терапии им. Л.Т. Малої АМН України», г. Харьков

Исучен уровень трансформирующего фактора роста- β 1 у больных гипертонической болезнью в сочетании с сахарным диабетом 2-го типа с сопутствующим ожирением в зависимости от типа геометрии сердца и трансмитрального кровотока в сравнении с больными гипертонической болезнью с сахарным диабетом 2-го типа с нормальной массой тела. Установлена роль данного фактора роста в механизмах ремоделирования сердца и раннем развитии диастолической дисфункции у больных гипертонической болезнью с сахарным диабетом 2-го типа с ожирением.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет, абдоминальное ожирение, ремоделирование сердца, трансформирующий фактор роста- β 1.

В последнее время при изучении патогенетических механизмов развития артериальной гипертонии (АГ) и ее осложнений, разработке оптимальных подходов к ее лечению значительное внимание уделяется ремоделированию сердца. При этом более выраженные нарушения морфологии и функции сердца происходят в случае сочетания АГ с сахарным диабетом (СД). Дополнительное неблагоприятное влияние на структурно-функциональные параметры сердца оказывает абдоминальное ожирение (АО), которое усугубляет процессы ремоделирования сердечно-сосудистой системы [1]. Важным этапом оценки прогноза заболевания и подходов к его лечению является не только установление наличия гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) и определение ее типа, но и изучение патогенетических механизмов ремоделирования сердца у больных гипертонической болезнью (ГБ) в сочетании с СД 2-го типа как с учетом наличия, так и при отсутствии АО.

Установлено, что в процессах формирования геометрических типов левого желудочка (ЛЖ) принимают участие не только гемодинамические изменения, но и нейрогуморальные сдвиги. В частности, развитие ГЛЖ и структурные изменения сосудов при АГ тесно связаны с активацией ренин-ангиотензиновой системы, медиатором которой в плане модуляции фиброза миокарда является трансформирующий фактор роста- β 1 (ТФР- β 1) [2]. С действием данного ростового фактора связывают развитие интерстициального фиброза и, как следствие, снижение эластических свойств миокарда и сосудов.

В связи с этим целью настоящего исследования было изучение уровней ТФР- β 1 в крови и анализ их взаимосвязи с особенностями ремоделирования ЛЖ у больных ГБ и СД 2-го типа в зависимости от наличия или отсутствия АО.

Материал и методы. Обследовано 58 больных ГБ II ст. и СД 2-го типа, из которых 32 имели ожирение (андроидный тип распределения жировой ткани). Контрольную группу составили 14 практически здоровых лиц. Средний возраст больных ГБ II ст. с СД 2-го типа и сопутствующим ожирением составил $(61,0 \pm 3,4)$ года, больных ГБ II ст. с СД 2-го типа без ожирения — $(59,5 \pm 4,1)$ года. Наличие ожирения определяли в соответствии с классификацией Международной группы по изучению ожирения ВОЗ (International Obesity Task Force — IOTF, 1997) [3]. Абдоминальный тип отложения жировой ткани определяли с помощью измерения окружности талии (ОТ) (мужчины — 102 см, женщины — 88 см). Всем больным проводили антропометрическое обследование, включающее измерение роста (Р), массы тела (МТ) и ОТ. Для количественной оценки степени ожирения рассчитывали показатель индекса массы тела (ИМТ): $ИМТ = МТ/Р^2$. Для оценки АО использовали следующие критерии: ИМТ $18,0-24,0$ $кг/м^2$ — нормальная масса, ИМТ $30,0-34,9$ $кг/м^2$ — ожирение 1-й степени. У всех больных были выполнены стандартные клинико-лабораторные и инструментальные исследования.

Структурно-функциональные параметры сердца определяли методом эхокардиографии в В- и М-режимах по стандартной методике.

При этом определяли конечно-диастолический размер (КДР), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП) и задней стенки (ТЗС) ЛЖ. Индекс относительной толщины стенок ЛЖ (ИОТС) вычисляли по следующей формуле: $\text{ИОТС} = (\text{ТМЖП} + \text{ТЗС}) / \text{КДР}$. Массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ) вычисляли по формуле R. Devereux [4]. Индекс ММЛЖ (ИММЛЖ) рассчитывали как отношение ММЛЖ к площади поверхности тела.

На основании значений индексов ММЛЖ и ОТС выделяли следующие типы ремоделирования сердца: нормальная геометрия ЛЖ (НГЛЖ) — ИММЛЖ в пределах нормы и ИОТС менее 0,45; концентрическое ремоделирование ЛЖ (КРЛЖ) — ИММЛЖ в пределах нормы и ИОТС более 0,45; концентрическая ГЛЖ (КГЛЖ) — ИММЛЖ больше нормальных значений и ИОТС более 0,45; эксцентрическая ГЛЖ (ЭГЛЖ) — ИММЛЖ больше нормы, а ИОТС менее 0,45. О диастолической функции судили по величине трансмитрального диастолического кровотока в импульсном доплеровском режиме. При этом определяли максимальную скорость раннего диастолического потока (пик E), максимальную скорость потока предсердной систолы (пик A), отношение E/A и время замедления скорости кровотока в фазу ранней диастолы (DcT).

Уровень ТФР- β 1 в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием тест-системы «DRG Instruments GmbH» (Германия). Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью статистических программ Statistica.

Результаты и их обсуждение. Анализ данных эхокардиографического исследования у больных ГБ II ст. в сочетании с СД 2-го типа с сопутствующим ожирением и без него позволил выявить наличие ГЛЖ в 92 и 68 % случаев соответственно ($p < 0,05$). В случае сочетания ГБ II ст. с СД 2-го типа и ожирением КГЛЖ и ЭГЛЖ выявлены в 49 и 43 % случаев, а у больных ГБ II ст. с СД 2-го типа и нормальной массой тела — соответственно в 36 и 32 % случаев. Полученные результаты свидетельствуют о преобладании гипертрофических типов в структурной перестройке сердца и формировании неблагоприятных типов геометрии ЛЖ в случае наличия ожирения у обследуемых. Соответственно, ММЛЖ и ИММЛЖ в группе больных ГБ II ст. с СД 2-го типа с ожирением оказались достоверно выше, чем в группе больных ГБ II ст. с СД 2-го типа и нормальной массой тела: $(261,10 \pm 5,48)$ и $(224,30 \pm 6,12)$ г ($p < 0,01$); $(149,0 \pm 4,2)$ и $(119,0 \pm 3,7)$ г/м² ($p < 0,01$).

При изучении уровня ТФР- β 1 у больных ГБ II ст. и СД 2-го типа как с нормальной массой тела, так и с ожирением было обнаружено его

существенное повышение относительно показателя у здоровых лиц. Так, уровень ТФР- β 1 в сыворотке крови в случае сочетания ГБ, СД и ожирения составил $(18,40 \pm 1,21)$ нг/мл, а у лиц контрольной группы — $(7,12 \pm 1,20)$ нг/мл ($p < 0,01$). У больных ГБ II ст. с СД 2-го типа с нормальной массой тела уровень данного фактора роста был $(13,50 \pm 1,34)$ нг/мл, что также достоверно отличалось от показателей здоровых лиц ($p < 0,01$). Кроме того, уровень изучаемого фактора роста оказался достоверно выше у больных в случае наличия ожирения ($p < 0,05$). Полученные данные подтверждаются проведенным корреляционным анализом, в результате чего была установлена положительная статистически значимая корреляционная связь ТФР- β 1 с МТ ($r = 0,38$; $p < 0,001$), ОТ ($r = 0,43$; $p < 0,001$). Вероятно, при избыточной массе тела жировая ткань, являясь своеобразным эндокринным органом, секретирует ряд вазоактивных веществ. К таким веществам относятся ФНО- α , ИФР-1, простагландины, интерлейкины, ангиотензиноген, ангиотензин II [5]. Последний из них является паракринным регулятором ТФР- β 1.

При анализе содержания ТФР- β 1 в крови больных ГБ II ст. с СД 2-го типа и ожирением в зависимости от геометрии ЛЖ установлены следующие его уровни: при КГЛЖ — $(18,50 \pm 1,12)$ нг/мл; при ЭГЛЖ — $(19,20 \pm 1,05)$ нг/мл. Этот показатель у больных ГБ II ст. с СД 2-го типа и нормальной массой тела при данных типах ремоделирования составил соответственно $(13,40 \pm 1,32)$ и $(13,90 \pm 1,24)$ нг/мл. Следует отметить, что при развитии как КГЛЖ, так и ЭГЛЖ получены достоверные различия содержания ТФР- β 1 между группами обследуемых и в сравнении со здоровыми ($p < 0,01$; $p < 0,01$).

Полученные результаты содержания в крови ТФР- β 1 свидетельствуют о существенном вкладе данного фактора роста в механизмы развития ГЛЖ, формирование неблагоприятных типов ремоделирования сердца, причем дополнительным стимулом к его синтезу является наличие ИМТ. В данном случае увеличение ММЛЖ можно объяснить развитием интерстициального и периваскулярного фиброза. Ключевая роль в этом процессе принадлежит ангиотензину II, который опосредованно путем влияния на ангиотензиновые рецепторы вызывает экспрессию гена ТФР- β 1 [6]. Увеличение синтеза данного ростового фактора способствует образованию соединительной ткани за счет трансформации миофибробластов, к свойствам которых относится способность синтезировать все типы коллагена, гликопротеидов, протеогликанов [7]. Формирование миокардиального фиброза приводит к усилению жесткости миокарда

ЛЖ, уменьшению способности к расслаблению, что способствует развитию диастолической дисфункции [8]. Усилению нарушений диастолической функции миокарда способствуют выявленные у больных с сопутствующим ожирением метаболические изменения, влекущие за собой уменьшение окислительных возможностей миокарда с накоплением в нем триглицеридов [9]. В результате этих процессов происходит разрастание фиброзной ткани.

Изложенное подтверждают данные исследования диастолической функции ЛЖ у больных ГБ II ст. в сочетании с СД 2-го типа с наличием ожирения и без него. Так, у больных ГБ II ст. с СД 2-го типа и ожирением нарушение диастолической функции ЛЖ выявляется значительно чаще, чем в группе пациентов, не имеющих избыточной массы: соответственно у 85,3 и 59,9 % ($p < 0,05$). Реализации этих процессов способствует увеличение синтеза ТФР- $\beta 1$, обнаруженное в обеих группах больных, однако наиболее выраженное в случае наличия ожирения (таблица). В данном случае процессам фиброобразования миокарда также способствует вызванное ТФР- $\beta 1$ увеличение синтеза коллагена I и III типов [10].

Уровень ТФР- $\beta 1$ и показатели диастолической функции левого желудочка у обследованных

Показатель	ГБ II ст. с СД 2-го типа	
	ожирение	нормальная масса тела
ТФР- $\beta 1$, нг/мл	18,40 \pm 1,21*	13,50 \pm 1,34
Е/А	0,91 \pm 0,07*	0,95 \pm 0,06
ДсТ, мс	274 \pm 18	265 \pm 14

* $p < 0,05$; различия достоверны при сравнении показателя между группами больных.

Важным для объяснения полученных результатов является установление статистически значимой положительной корреляционной зависимости уровня ТФР- $\beta 1$ от ДсТ ($r = 0,49$; $p < 0,05$, и $r = 0,39$; $p < 0,05$); отрицательной — от соотношения Е/А ($r = -0,45$; $p < 0,05$, и $r = -0,32$; $p < 0,05$) соответственно у

больных ГБ II ст. с СД 2-го типа с ожирением и нормальной массой тела.

Следовательно, диастолический резерв в группе больных с СД 2-го типа существенно снижен, а на фоне сохраняющейся систолической функции происходит формирование диастолической дисфункции, в механизмах развития которой существенная роль принадлежит профиброгенному фактору роста ТФР- $\beta 1$.

Таким образом, в развитии патологического ремоделирования сердца у больных ГБ II ст. в сочетании с СД 2-го типа и ожирением, формировании неблагоприятных типов геометрии ЛЖ с позиции рассмотрения интерстициального фиброза существенный вклад вносит ТФР- $\beta 1$, являясь ключевым фактором формирования ГЛЖ. Полученные результаты отражают значимость профиброгенного фактора ТФР- $\beta 1$ в патогенезе ремоделирования миокарда ЛЖ и могут быть использованы в разработке эффективных медикаментозных подходов у пациентов с ГБ II ст. и СД 2-го типа, особенно в случае наличия ожирения.

Выводы

1. У больных ГБ II ст. в сочетании с СД 2-го типа и сопутствующим АО статистически достоверно чаще встречается развитие гипертрофических типов ремоделирования сердца, формирование неблагоприятных типов геометрии левого желудочка и проявление диастолической дисфункции левого желудочка, чем у больных ГБ II ст. с СД 2-го типа с нормальной массой тела.

2. При АО у больных ГБ II ст. с СД 2-го типа установлено статистически значимое повышение уровня ТФР- $\beta 1$ в крови в сравнении с показателем у больных ГБ II ст. с СД 2-го типа, имеющих нормальную массу тела.

3. Усилению процессов диастолической дисфункции левого желудочка у больных ГБ, СД и ожирением способствует формирование концентрической и эксцентрической гипертрофии левого желудочка, характеризующихся активными процессами фиброобразования миокарда, что подтверждается данными изучения ТФР- $\beta 1$.

Литература

1. The impact of obesity of left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study / M. S. Lauer, K. M. Anderson, W. B. Kannel [et al.] // JAMA. — 1991. — Vol. 266. — P. 231–236.
2. Transforming growth factor- $\beta 1$ induces α -smooth muscle actin expression in granulation tissue myofibroblasts and in quiescent and growing cultured fibroblasts / A. Desmouliere, A. Geinoz, F. Gabbiani [et al.] // J. Biol. Chem. — 1993. — Vol. 122. — P. 103–111.
3. World Health Organisation (WHO): Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of WHO Consultation. Part: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. — Geneva: World Health Organisation, 1999.
4. Devereux R. B. Echocardiographic determination of left ventricular mass in men. Anatomic validation of the method / R. B. Devereux, N. Riashyk // Circulation. — 1977. — Vol. 55. — P. 613–618.
5. Shuldiner A. R. Resistin, obesity, and resistance the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ / A. R. Shuldiner, R. Yang, D. W. Gong // N. Engl. J. Med. — 2001. — Vol. 345. — P. 1772–1774.

6. Transforming growth factor beta receptor endoglin is expressed in cardiac fibroblasts and modulates profibrogenic actions of angiotensin II / K. Chen, J. L. Mehta, D. Li [et al.] // *Circ. Res.* — 2004. — Vol. 95 (12). — P. 1167–1173.
7. Leask A. TGF beta, cardiac fibroblasts, and the fibrotic response / A. Leask // *Cardiovasc. Res.* — 2007. — Vol. 74 (2). — P. 207–212.
8. Bujak M. The role of TGF-beta signaling in myocardial infarction and cardiac remodeling / M. Bujak, N. G. Frangogiannis // *Cardiovasc. Res.* — 2007. — Vol. 74 (2). — P. 184–195.
9. The hormone resistin links obesity to diabetes / C. M. Steppan, S. T. Bailey, S. Bhat [et al.] // *Nature.* — 2001. — Vol. 409. — P. 307–312.
10. Manabe I. Gene expression in fibroblasts: involvement in cardiac hypertrophy / I. Manabe, T. Shindo, R. Nagai // *Circ. Res.* — 2002. — Vol. 91 (12). — P. 1103–1113.

РОЛЬ ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРА РОСТУ- β 1 У РОЗВИТКУ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ І СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

T.G. Старченко, С.М. Коваль, К.С. Першина

Вивчено рівень трансформуючого фактора росту- β 1 у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу з супутнім ожирінням в залежності від типу геометрії серця та трансмітрального кровотоку у порівнянні з хворими на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2-го типу з нормальною масою тіла. Встановлена роль даного фактора росту в механізмах ремоделювання серця та ранньому розвитку діастолічної дисфункції у хворих на гіпертонічну хворобу з цукровим діабетом 2-го типу з ожирінням.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, абдомінальне ожиріння, ремоделювання серця, трансформуючий фактор росту- β 1.

A ROLE OF TRANSFORMING GROWTH FACTOR- β 1 IN DEVELOPMENT OF MORPHOFUNCTIONAL PARAMETERS AND STRUCTURAL INDEXES AT PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETUS MELLITUS TYPE 2 IN COMBINATION WITH ABDOMINAL OBESITY

T.G. Starchenko, S.N. Koval, Ye.S. Pershyna

Dependence of the level of transforming growth factor- β 1 on heart geometry type and transmitral blood flow was studied at patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type 2 in combination with abdominal obesity. These results were compared with those obtained at patients without abdominal obesity. The role of this growth factor in heart remodeling mechanisms and early development of diastolic dysfunction at patients with arterial hypertension with diabetes mellitus type 2 in combination with abdominal obesity.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, abdominal obesity, heart remodeling, transforming growth factor- β 1.

Поступила 13.11.08

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИНДАПАМИДА ПРИ ФАРМАКОТЕРАПИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

*Г.П. Фомина, О.И. Залюбовская, М.Е. Березнякова,
В.В. Зленко, Л.В. Деримедведь*

Национальный фармацевтический университет, г. Харьков

Исучено влияние индапамида на гемодинамические и биохимические показатели крови. Проведено исследование длительностью 8 недель, в которое был включен 31 больной артериальной гипертензией 1-й степени в возрасте от 24 до 29 лет. Средняя длительность заболевания артериальной гипертензией составила $(8,1 \pm 2,6)$ лет. В процессе терапии осуществлялся контроль за уровнем артериального давления, массой миокарда левого желудочка, индексом массы миокарда левого желудочка, за биохимическими показателями крови до и после 8 недель лечения индапамидом в дозировке 2,5 мг в сутки. Установлено, что индапамид оказывает выраженный гипотензивный эффект при монотерапии артериальной гипертензии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, суточное мониторирование, индапамид.

Артериальная гипертензия (АГ) определяет структуру инвалидизации и летальности при сердечно-сосудистых заболеваниях в социально значимой группе населения. Она является у 20–30 % взрослого населения промышленно развитых стран мира. Согласно прогнозу ВОЗ, к 2025 году количество больных с АГ во всем мире составит почти 2 млрд человек [1–16].

Развитие первичной АГ зависит от многих факторов, в частности от генетической предрасположенности, социальных условий, окружающей среды. По данным различных авторов, АГ в 80 % случаев сочетается с различными видами метаболических нарушений: метаболическим синдромом, включающим дислипидемию, нарушением углеводного обмена, инсулинорезистентностью (ИР), абдоминальным ожирением [1, 3–9, 13].

Как и любое хроническое заболевание, АГ поддается коррекции лишь при условии постоянной и адекватной терапии [4–6, 8–16]. С позиций современного представления о механизмах формирования высоких цифр артериального давления (АД) назначаемые антигипертензивные препараты должны обладать следующими свойствами: эффективно снижать АД; предупреждать (уменьшать) поражение органов-мишеней; не вызывать метаболических нарушений; быть безопасными, не иметь побочных эффектов и оказывать пролонгированное гипотензивное действие. Согласно Европейским рекомендациям по артериальной гипертензии (2007), для инициации и поддерживающего антигипертензивного лечения используются пять основных классов

антигипертензивных препаратов: тиазидные диуретики, антагонисты кальция, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты ангиотензиновых рецепторов и β -адреноблокаторы [5, 7, 9, 11, 13–15].

При этом рекомендуется тактика «последовательной монотерапии», особенно у больных с АГ 1–2-й степени — с низким или средним риском сердечно-сосудистых осложнений [3, 8, 10, 11]. Тактика заключается в том, что лечение АГ начинается с назначения одного препарата в низкой дозе. При этом, если АГ не контролируется, но достигнут «нормальный ответ», то препарат дается в полной дозе. Препарат другого класса назначают также сначала в низкой, а затем в полной дозе, если первый не оказывал гипотензивного действия или имел побочные эффекты [15, 16].

В терапии АГ широко применяются тиазидные и тиазидоподобные диуретики: первого поколения — производные бензотиадиазина (гидрохлортиазид и др.) и бензолсульфонамида (хлорталидон и др.) и второго поколения — производные хлорбензамида (индапамид), содержащие метилиндоловую группу. Гемодинамический эффект этих диуретиков обусловлен их фармакологическим действием: ингибированием реабсорбции Na^+ , Cl^- , H^+ и в меньшей степени K^+ и Mg^{2+} в проксимальных и дистальных канальцах короткого сегмента нефрона [4, 6, 9]. Одновременно устраняется избыточное содержание ионов Na^+ в сосудистой стенке (имеющее место вследствие их высокой липофильности), повышается синтез простагландинов E_2 и простаглицлина I_2 , замедляется вхождение ионов Ca^{2+} в глад-

комышечные клетки сосудов и снижается их чувствительность к прессорным агентам (катехоламины, тромбоксан). Кроме того, гипотензивное действие связано со способностью препарата повышать эластичность стенок артерий и снижать общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС) [3–6, 8]. Известно, что применение диуретиков для лечения пациентов с АГ способствует снижению частоты развития инфаркта миокарда на 14–16 %, геморрагического инсульта — на 38–42 % [4–6, 8].

Среди тиазидоподобных диуретиков особое место занимает индапамид, уникальной способностью которого является кардиопротекторный эффект, выявленный при проведении ряда рандомизированных исследований [4, 5, 13]. Установлено, что индапамид не вызывает синдрома «отмены», не оказывает отрицательного влияния на обмен глюкозы и уровень холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов (ТГ), одновременно увеличивая уровень липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [4, 6, 9, 13].

В связи с этим целью настоящего исследования было изучение эффективности индапамида при фармакотерапии артериальной гипертензии у лиц молодого возраста.

Материал и методы. Обследован 31 пациент молодого возраста с АГ 1-й степени по классификации ВОЗ [2, 15, 16]: 15 мужчин и 16 женщин — в возрасте от 24 до 29 лет, средний возраст — $(26,8 \pm 1,3)$ года. Средняя продолжительность заболевания составила $(8,1 \pm 2,6)$ лет. Основными факторами риска у обследованных больных были: курение — у 5 человек, дислипидемия — у 2, ранние сердечно-сосудистые заболевания в семье — у 4 больных. Все больные были обследованы клинически, лабораторно и инструментально до начала и после 8-недельной терапии. Группу контроля составили 20 практически здоровых лиц аналогичного пола и возраста.

Всем больным до лечения и через 8 недель лечения проводилось суточное мониторирование АД, регистрация ЭКГ (особенно учитывая тот факт, что индапамид, по данным [4, 17], может удлинять интервал QT и предрасполагать к развитию желудочковой тахикардии типа «пируэт»); ЭхоКГ-исследование с расчетом массы миокарда левого желудочка (ММЛЖ) и индекса ММЛЖ. Также оценивали уровни глюкозы в плазме крови, мочевины, кальция, калия и натрия с использованием общепринятых методов [18]. Концентрацию общего холестерина, холестерина ЛПВП (ХС ЛПВП) и ТГ определяли энзиматическим методом на анализаторе «FP 901». Регулярно регистрировали частоту сердечных сокращений (как известно, повышение ЧСС увеличивает риск раз-

вития новых случаев АГ и часто ассоциируется с метаболическими нарушениями и развитием метаболического синдрома).

Все пациенты с АГ получали индапамид в дозировке 2,5 мг 1 раз в сутки. Гипотензивная эффективность препарата расценивалась как хорошая — при нормализации среднего уровня АД: снижение систолического АД (САД) ниже 140 мм рт. ст. днем и 125 мм рт. ст. ночью, диастолического АД (ДАД) ниже 90 мм рт. ст. днем и 75 мм рт. ст. ночью; удовлетворительная — при снижении среднего АД больше чем на 10 мм рт. ст. от исходного уровня без его нормализации; неудовлетворительная — при снижении среднего АД менее чем на 10 мм рт. ст. без его нормализации. На всех этапах исследования регистрировали побочные эффекты. Переносимость лечения оценивали следующим образом: отсутствие побочных эффектов — отличная переносимость; слабо выраженные побочные эффекты, не требующие коррекции дозы, — хорошая; побочные эффекты, проходящие после коррекции дозы, — удовлетворительная и тяжелые побочные эффекты, требующие отмены препарата, — неудовлетворительная.

Статистическую обработку полученных результатов проводили методом вариационной статистики с помощью стандартных пакетов программ Excel. При сравнении результатов между двумя группами использовали модифицированный параметрический t-критерий Стьюдента для выборок с неравными дисперсиями.

Результаты и их обсуждение. На момент лечения у всех больных наблюдалось стойкое повышение АД. Средний уровень САД у пациентов составил $(152,0 \pm 6,2)$ мм рт. ст.; ДАД — $(94,0 \pm 3,1)$ мм рт. ст. В группе контроля уровень САД составил $(129,0 \pm 4,3)$ мм рт. ст.; ДАД — $(80,0 \pm 3,0)$ мм рт. ст.

Хорошая эффективность терапии индапамидом была отмечена у 76 % больных молодого возраста с АГ 1-й степени, удовлетворительная — у 24 %.

При анализе результатов ЭхоКГ через 8 недель лечения индапамидом установлено достоверное снижение индекса ММЛЖ (в среднем на 19 %), уменьшение толщины стенок левого желудочка (ТМЛЖ) (в среднем на 12,1 %), табл. 1. Полученные данные об уменьшении гипертрофии миокарда левого желудочка совпадают с данными [6, 12].

По данным биохимических исследований крови (табл. 2), на фоне лечения индапамидом отмечено некоторое повышение уровня глюкозы в плазме крови — в среднем на 2,3 % ($p > 0,05$). По данным различных авторов, индапамид не повышает вероятности развития сахарного диабета II типа [1, 13].

Таблица 1. Динамика индекса ММЛЖ и ТМЛЖ у больных АГ молодого возраста на фоне лечения индапамидом ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n=20)		Индапамид (n=31)	
	исходные данные	через 8 недель	исходные данные	через 8 недель
ИММЛЖ, г/м ²	96,50±4,20	96,60±3,30	133,30±10,00*	107,80±8,60 [#]
ТМЛЖ, см	0,87±0,03	0,86±0,04	1,04±0,03*	0,91±0,02 [#]

Примечание. $p \leq 0,05$; достоверно при сравнении с показателем: * контроля; [#] до начала терапии. Здесь и в табл. 2.

Таблица 2. Динамика биохимических показателей у больных АГ 1-й степени молодого возраста на фоне лечения индапамидом, ($M \pm m$) ммоль/л

Показатель	Контроль (n=20)	Индапамид (n=31)	
		до начала лечения	через 8 недель
Глюкозал	4,40±0,30	5,20±0,42*	5,50±0,42 [#]
Общий холестерин	4,50±0,29	5,35±0,39*	5,20±0,29
ХС ЛПНП	2,71±0,24	3,20±0,34*	3,00±0,26
ТГ	1,20±0,30	1,49±0,41*	1,44±0,35 [#]
ХС ЛПВП	1,30±0,14	0,684±0,140*	0,793±0,160 [#]
Мочевина	6,00±0,89	6,27±0,89*	6,03±0,81
Кальций	2,10±0,08	2,35±0,08	2,39±0,07
Калий	3,38±0,34	3,41±0,34	3,49±0,45
Натрий	131,40±4,20	147,80±7,56*	143,40±6,99

В ходе лечения индапамидом не отмечено статистически достоверной разницы ($p > 0,05$) показателей липидного спектра крови, уровня калия, кальция, натрия и мочевины (табл. 2), что подтверждает данные ряда исследований [11–13, 16].

В результате исследования установлено, что на фоне 8-недельной терапии индапамидом около 90 % пациентов отмечали кроме снижения АД заметное улучшение общего состояния, проявляющееся уменьшением или исчезновением головных болей, шума в ушах, головокружения. У 80 % пациентов повысилась трудоспособность и переносимость повседневных физических нагрузок. Из 26 пациентов с АГ 1-й степени полный курс лечения индапамидом завершили все. У 22 % пациентов побочных эффектов не зарегистрировано. Хорошая переносимость препарата выявлена более чем у половины пациентов (у 61 %). Самы-

ми распространенными были ожидаемые побочные реакции: сухость в полости рта — у 8 (30,7 %) человек, головокружение — у 4 (15,4 %) человек, головные боли — у 2 (7,7 %) пациентов, зуд и парестезии — у 2 (7,7 %) человек, кожная сыпь — у 1 (3,8 %). Тяжелых побочных эффектов не выявлено.

Выводы

1. Индапамид оказывает выраженный гипотензивный эффект при монотерапии у лиц молодого возраста артериальной гипертензией 1-й степени.
2. Хорошая гипотензивная активность препарата сочетается с метаболической нейтральностью препарата в отношении углеводного и липидного обменов.
3. Индапамид хорошо переносится и только у незначительного количества пациентов вызывает побочные эффекты.

Литература

1. Бутрова С. А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению / С. А. Бутрова // Русск. мед. журн. — 2001. — № 2. — С. 56–60.
2. Кобалава Ж. Д. Динамика показателей суточного мониторирования артериального давления и качества жизни у больных с систолической гипертензией при монотерапии арифеном / Ж. Д. Кобалава, Ю. В. Котовская, Е. Э. Школьников // Тер. архив. — 1998. — № 9. — С. 67–69.
3. Коломиец В. В. Влияние антигипертензивной терапии индапамидом на метаболизм костной ткани у больных с остеоартрозом в сочетании с артериальной гипертензией / В. В. Коломиец, К. Ю. Симбирцева // Укр. ревматол. журн. — 2007. — № 2 (28). — С. 74–78.

4. Диуретики в современной терапии артериальной гипертензии: какой препарат выбрать? / Д. В. Преображенский, И. М. Шатунова, А. В. Марени [и др.] // *Consilium medicum*. — 2005. — Т. 11, № 3. — С. 52–62.
5. Свищенко Е. П. Артериальная гипертензия / Е. П. Свищенко, В. Н. Коваленко. — К. : Морион, 2001. — 527 с.
6. Клиническая эффективность препарата «Индопрес» при амбулаторном лечении больных гипертонической болезнью / И. С. Чекман, Л. Н. Гущина, Н. В. Гуцин [и др.] // *Мистецтво лікування*. — 2005. — № 3 (19). — С. 38–42.
7. *Devereux R.* Echocardiographic assessment of left ventricular mass in man / R. Devereux, N. Reicher // *Circulation*. — 1987. — Vol. 55. — P. 613–618.
8. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization: International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension // *J. Hypertens.* — 1999. — Vol. 17, № 2. — P. 151–183.
9. Effect of indapamide SR in the treatment of hypertensive patients with type 2 diabetes / S. W. Kuo, Pei-Dee, Y. J. Hung [et al.] // *Am. J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 16 (8). — P. 623–628.
10. *Nikas S.* The effects of the addition of losartan on uric acid metabolism in patients receiving indapamide / S. Nikas, E. Rizos, H. Milionis // *J. Renin. Angiotensin. Aldosterone Syst.* — 2000. — Vol. 1 (3). — P. 289–291.
11. *Ocon J.* Twenty-four-hour blood pressure monitoring and effects of indapamide / J. Ocon, J. Mora // *Am. J. Cardiol.* — 1990. — Vol. 65 (17). — P. 58H–61H.
12. *Resnick L. M.* Ionic basis of hypertension, insulin resistance, vascular disease and related disorders. The mechanism of «sindrom X» / L. M. Resnick // *Am. J. Hypertens.* — 1993. — Vol. 6. — P. 123S–134S.
13. *Weidmann P.* Metabolic profile of indapamide sustained-release in patients with hypertension: data from three randomised double-blind studies / P. Weidmann // *Drug Saf.* — 2001. — Vol. 24 (15). — P. 1155–1165.
14. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension and of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension // *J. Hypertens.* — 2007. — Vol. 25. — P. 1105–1187.
15. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee // *J. Hypertens.* — 2003. — Vol. 21. — P. 1011–1053.
16. The 7th report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure // *JAMA*. — 2003. — Vol. 289. — P. 2560–2572.
17. *Астахова А. В.* Лекарственные средства: удлинение интервала QT. Безопасность лекарств / А. В. Астахова, В. К. Лепяхин // *Экспресс-информация*. — 2002. — № 1. — С. 2–4.
18. Лабораторные методы исследования в клинике : справочник / [Меньшиков В. В., Делекторская Л. Н., Золотницкая Р. П. и др.] ; под ред. В. В. Меньшикова. — М. : Медицина, 1987. — 368 с.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ІНДАПАМІДУ ПРИ ФАРМАКОТЕРАПІЇ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

Г.П. Фоміна, О.І. Залюбовська, М.С. Березнякова, В.В. Зленко, Л.В. Деримедведь

Вивчено вплив індапаміду на гемодинамічні і біохімічні показники крові. Проведено дослідження тривалістю 8 тижнів, в яке був включений 31 хворий на артеріальну гіпертензію 1-го ступеня у віці від 24 до 29 років. Середня тривалість захворювання на АГ становила (8,1±2,6) року. В ході терапії проводився контроль за рівнем артеріального тиску, масою міокарда лівого шлуночка, індексом маси міокарда лівого шлуночка, біохімічними показниками крові до і після 8 тижнів терапії індапамідом у дозі 2,5 мг на добу. Встановлено, що індапамід справляє виражений гіпотензивний ефект при монотерапії артеріальної гіпертензії.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, добове моніторування, індапамід.

INDAPAMIDE EFFICIENCY DURING PHARMACOTHERAPY OF HYPERTENSION AT PERSONS OF YOUNG AGE

G.P. Fomina, O.S. Zalyubovskaya, M.Ye. Bereznyakova, V.V. Zlenko, L.V. Derumedved

The indapamide influence to echocardiographic assessment of left ventricular mass, blood biochemistry in patient with hypertension was studied. The 8 week open randomized study that included 31 patients aged 24 to 29 years, who had grades I arterial hypertension, was carry into effect. The middle long illness by hypertension — (8,1±2,6) years. The blood pressure, echocardiographic assessment of left ventricular mass, blood biochemistry were monitored during therapy. All studies were performed before and 8 week after therapy. It was determined, that the Indapamid exert one's hypotensive influence during monotherapy of hypertension.

Key words: hypertension, day's monitoring, Indapamid.

Поступила 19.11.08

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ЛІКУВАННЯ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

Ю.Г. Горб

ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України», м. Харків

Наведені дані стосовно сучасних засобів фармакотерапії, тактики лікування та стандартів надання кваліфікованої допомоги пацієнтам з хронічною серцевою недостатністю.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, засоби фармакотерапії, сучасні стандарти лікування.

Актуальність проблеми хронічної серцевої недостатності (ХСН) для сучасної медицини обумовлена неухильним зростанням поширеності та несприятливим прогнозом цього захворювання. ХСН є не лише важливою медичною, а й серйозною соціальною проблемою, призводячи до стійкої втрати працездатності та значного скорочення тривалості життя хворих.

На ХСН страждає в середньому 1–3 % населення земної кулі, та щорічно у світі діагностують близько 1 млн нових її випадків. Окрім значної поширеності ХСН характеризує високий рівень інвалідності та смертності. Так, 70 % чоловіків та 63 % жінок із діагнозом ХСН помирають протягом 6 років після появи перших клінічних ознак захворювання, причому до половини усіх смертельних випадків припадає на перший рік хвороби [1–3].

Різноманітні аспекти лікування та профілактики ХСН незалежно від причин, що її зумовили, ще недостатньо вивчені. Незважаючи на досягнуті успіхи, треба визнати, що лікувально-профілактичні заходи, на жаль, іноді виявляються недостатньо ефективними. Їхня позитивна дія на організм хворого буває короткочасна та не сприяє покращанню довгострокового прогнозу.

Лікування ХСН сьогодні базується на принципах доказової медицини. Свідченням тому є велика кількість багатоцентрових рандомізованих контрольованих досліджень, в основу яких покладені сучасні рекомендації щодо лікування ХСН [2–8].

Обов'язковою умовою для успішного лікування будь-якого патологічного стану, у тому числі й ХСН, є патогенетична направленість та своєчасність лікувальних заходів. Все це потребує глибокого розуміння патогенезу ХСН на різних етапах її розвитку, а також відповідного знання клініки, особливо перших проявів, та усіх можливих варіантів перебігу.

Виходячи з викладеного, головною метою при лікуванні ХСН є:

- запобігання розвитку ХСН;

- усунення симптомів ХСН;
- уповільнення прогресування ХСН шляхом захисту серця та інших органів-мішеней (мозок, нирки, судини);
- поліпшення якості життя хворих;
- зменшення кількості госпіталізацій;
- поліпшення прогнозу.

Існує шість основних підходів до досягнення поставлених цілей при лікуванні різних стадій ХСН:

- дієта;
- режим фізичної активності;
- психологічна реабілітація, організація лікарського контролю, шкіл для хворих із ХСН;
- медикаментозна терапія;
- електрофізіологічні методи;
- хірургічні, механічні методи лікування.

Медикаментозне лікування ХСН передбачає такі основні патогенетичні напрямки, як інотропна стимуляція та гемодинамічне розвантаження серця.

За останні декілька років терапевтичні методи лікування ХСН суттєво змінилися у зв'язку з тим, що з'являються нові результати рандомізованих досліджень, рекомендації по лікуванню змінюються та поновлюються практично щорічно. Загалом, усі терапевтичні засоби для лікування ХСН можна розділити на три категорії [3, 5, 9, 10]:

1. Основні засоби, ефект яких доведений та які рекомендовані в усьому світі:

- інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) — показані всім хворим із ХСН незалежно від етіології, стадії та типу декомпенсації;
- β -адреноблокатори;
- антагоністи рецепторів до альдостерону;
- діуретики — показані всім хворим при клінічних симптомах ХСН, що пов'язані з надмірною затримкою натрію та води в організмі;
- серцеві глікозиди;
- антагоністи рецепторів до ангіотензину II (АІІ) — використовуються переважно у хворих, які погано переносять інгібітори АПФ.

2. Додаткові засоби, ефективність та безпека яких доведені у багатоцентричних дослідженнях, але потребують уточнення:

- статини — рекомендовані до застосування в усіх хворих з ішемічною етіологією ХСН;
- непрямі антикоагулянти — показані у більшості хворих із ХСН, що перебігає за наявності миготливої аритмії.

3. Допоміжні засоби, вплив яких на прогноз у хворих із ХСН не доведений, але їхнього застосування вимагають певні клінічні ситуації:

- периферичні вазодилататори (нітрати) — при супутній стенокардії;
- блокатори повільних кальцієвих каналів — довгодіючі дигідропіридини, що показані при стійкій стенокардії та артеріальній гіпертензії;
- антиаритмічні препарати;
- аспірин (та інші антиагреганти) — для вторинної профілактики інфаркту міокарда;
- неглікозидні інотропні стимулятори — при загостренні ХСН зі стійкою гіпотонією.

У сучасній фармакотерапії ХСН основні позиції належать модуляторам нейрогормональних систем. Відомо три основні напрями зниження нейрогуморальної гіперактивності при ХСН:

- застосування інгібіторів АПФ та антагоністів рецепторів до АП;
- застосування β -адреноблокаторів;
- застосування антагоністів рецепторів до альдостерону.

Ефективність призначення цих груп препаратів, їхній достовірний вплив на позитивний прогноз і профілактику розвитку ХСН доведені багатьма багатоцентричними рандомізованими дослідженнями [1–4, 6–8, 11].

Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту. Названі своєрідним «наріжним каменем» у лікуванні ХСН (E. Braunwald, 1991) і «золотим стандартом» терапії (J. Cohn, 1998), увесь останній період у лікуванні ХСН визначений як «ера інгібіторів АПФ».

Розробка нейрогормональної концепції патогенезу ХСН дала поштовх для глибокого перегляду стратегії лікування цього клінічного синдрому. У багатьох дослідженнях було отримано переконливі докази здатності інгібіторів АПФ зменшувати смертність та поліпшувати перебіг ХСН.

Ефективність інгібіторів АПФ пов'язана з їхньою активною дією на ключові у патогенезі ХСН нейрогормональні системи: ренін-ангіотензин-альдостеронову (РААС), калікреїн-кінінову та простагландинову. Інгібітори АПФ відновлюють баланс вазоактивних ендотеліальних факторів, модулюють процеси запалення, забезпечують ангіо- та кардіопротективні ефекти [3, 12, 13].

Хоча загальноприйнятою є точка зору, що при використанні інгібіторів АПФ у лікуванні ХСН має місце так званий клас-ефект, проте з погляду доказової медицини ступінь доведеності ефективності окремих представників цієї групи препаратів різний. До основних препаратів для лікування ХСН з повним правом можуть бути віднесені лише ті інгібітори АПФ, що перевірені у тривалих контрольованих багатоцентричних дослідженнях [3, 11, 14].

Так, наприклад, максимальний ступінь доведеності у лікуванні ХСН всіх стадій мають лише «класичні» інгібітори АПФ, які абсолютно не втратили свого значення, — еналаприл та каптоприл. Також доведена висока терапевтична лікувальна ефективність фозиноприлу, лізиноприлу та периндоприлу [8, 13, 15].

У хворих із ХСН, які мають погіршення функції нирок, рекомендовано застосовувати лише ті інгібітори АПФ, що мають два шляхи виведення з організму, — фозиноприл та спіроприл [5, 13, 14].

Для профілактики ХСН у хворих, які перенесли гострий інфаркт міокарда, можуть застосовуватись каптоприл, раміприл та фозиноприл. Вони продемонстрували здатність достовірно гальмувати процеси післяінфарктного ремоделювання лівого шлуночка [7, 9, 14].

Інгібітори АПФ показані всім хворим із ХСН незалежно від етіології, стадії та варіанта ХСН. Вони покращують клінічну симптоматику, якість життя, уповільнюють прогресування хвороби, знижують захворюваність і покращують прогноз у хворих із ХСН, а також запобігають розвитку клінічно вираженої декомпенсації, що сприяє досягненню основної мети лікування ХСН. Ця група препаратів ефективна від самих початкових стадій ХСН, включаючи безсимптомну дисфункцію лівого шлуночка, до найпізніших стадій декомпенсації [3, 13, 16].

Варто пам'ятати, що чим раніше починається лікування інгібіторами АПФ, тим більше шансів на успіх і подовження життя пацієнтів. У той же час непризначення інгібіторів АПФ не може вважатися виправданим та веде до свідомого підвищення ризику смерті декомпенсованих хворих.

Побічні ефекти, що вимагають зупинки лікування, чи стани, що ускладнюють застосування інгібіторів АПФ, зустрічаються досить рідко. До останніх належать підвищення рівня креатиніну, сухий кашель, симптомна гіпотонія. Абсолютними протипоказаннями до призначення інгібіторів АПФ є індивідуальна непереносимість (ангіоневротичний набряк), двосторонній стеноз ниркових артерій, вагітність. У цих випадках інгібітори АПФ можуть бути замінені на антагоністи рецепторів до АП [3, 17].

Призначення інгібіторів АПФ починається з маленьких доз при їх поступовому (не частіше за 1 раз на 2–3 дні, а при системній гіпотонії ще рідше — не частіше за 1 раз на тиждень) титруванні до оптимальних (середніх терапевтичних) доз [5, 6].

Блокатори β -адренергічних рецепторів.

Одним з найперспективніших класів препаратів, ефективних як для профілактики розвитку, так і для лікування ХСН, визнані β -адреноблокатори [2, 18, 19]. Це пояснюється активністю симпатoadреналової системи, що є одним із головних патогенетичних механізмів розвитку ХСН. Компенсаторна на початкових стадіях захворювання гіперсимпатикотонія у подальшому стає основною причиною дезадаптивного ремоделювання серця, розвитку тригерної активності кардіоміоцитів, підвищення периферичного судинного опору та порушення перфузії органів-мішеней. Найважливіша роль у цьому патологічному процесі належить підвищеному рівню норадреналіну, що зумовлює дисфункцію, некроз і апоптоз кардіоміоцитів, гіпертрофію міокарда, збільшення частоти серцевих скорочень, рецидивуючу ішемію міокарда, порушення серцевого ритму (зокрема і фатальні) [2, 3].

Доведено, що β -адреноблокатори діють і на деякі інші нейрогормональні системи, відповідальні за прогресування ХСН: РААС, ендотелінову систему, систему цитокінів. Таким чином, роль β -адреноблокаторів у лікуванні ХСН полягає не лише в блокуванні впливу катехоламінів на β -адренергічні рецептори, а й в комплексній нейрогормональній модуляції, що оптимально доповнює ефекти інгібіторів АПФ [2, 18, 19].

Таким чином, разом із поліпшенням прогнозу ХСН β -адреноблокатори зменшують ступінь ремоделювання серця, тобто спричиняють кардіопротективну дію, що дозволяє уповільнювати прогресування декомпенсації та кількість госпіталізацій.

Протягом багатьох років включенню β -адреноблокаторів до переліку основних препаратів для лікування ХСН заважав їхній негативний інотропний ефект. У нинішній час доведена певна двофазність впливу β -адреноблокаторів на центральну гемодинаміку у пацієнтів із ХСН. Дійсно, у перші три тижні лікування цими препаратами серцевий викид може знижуватись, а клінічні прояви ХСН декілька збільшуватись, але потім у результаті зменшення тахікардії та споживання міокардом кисню гіберновані кардіоміоцити відновлюють свої функції і серцевий викид починає зростати. Причому β -адреноблокатори при тривалому застосуванні дозволяють досягти зростання фракції викиду більше, ніж номінальні інотропні агенти [2, 17, 19].

Важливо пам'ятати, що β -адреноблокатори не належать до засобів «швидкої допомоги» та не можуть призначатися при декомпенсованому стані пацієнта [3, 7, 18].

До застосування у хворих із ХСН багатьма дослідниками рекомендовані лише декілька представників класу β -адреноблокаторів. Свою ефективність та безпеку, здатність знижувати ризик смерті, покращувати прогноз та зменшувати кількість госпіталізацій довели бісопролол, метопрололу сукцинат уповільненого виведення, а також карведилол. Окрім цих трьох рекомендованих β -адреноблокаторів у лікуванні літніх хворих із ХСН (старше 70 років) може застосовуватись небіволол, який достовірно не зменшує смертність, але знижує захворюваність пацієнтів та кількість повторних госпіталізацій [2, 6, 17, 19].

У той же час застосування атенололу та метопрололу тартрату для лікування хворих із ХСН протипоказано.

Існують три основні стратегії застосування β -адреноблокаторів у пацієнтів з ХСН:

- початок терапії з β -адреноблокатора;
- початок терапії з інгібіторів АПФ з подальшим призначенням β -адреноблокатора;
- комбінована стартова терапія.

Лікування β -адреноблокаторами має проводитись обережно, починаючи із стартових доз. Дози збільшують повільно, не частіше ніж раз у два тижні (а при сумнівній переносимості та надмірному зниженні артеріального тиску — раз на місяць). Блокатори β -адренорецепторів протипоказані за наявності бронхіальної астми та тяжкої патології бронхів, брадикардії (<50 уд/хв), гіпотонії (<85 мм рт. ст.), блокаді II ступеня і більше, облітеруючому ендартеріїті [1, 2, 6].

Антагоністи альдостерону. Альдостерон стимулює апоптоз кардіоміоцитів, посилює дисфункцію ендотелію, сприяє підвищенню рівня інгібітору активатора плазміногену та інтраваскулярному тромбоутворенню, забезпечує зниження барорефлекторної чутливості, блокування захоплення норадреналіну міокардом, погіршення параметрів варіабельності серцевого ритму, збільшення ризику виникнення аритмій. Таким чином, необхідність блокади надлишкової секреції альдостерону є важливим клінічним завданням.

Використання антагоністів альдостерону знижує негативні ефекти цього гормону на структуру та функцію міокарда. Зараз, як і раніше, у клінічній практиці використовується лише один конкурентний антагоніст альдостерону — спіронолактон [3, 20, 21].

Спіронолактон успішно застосовується у комплексній діуретичній терапії ХСН у якості калійзберігаючого діуретика. Показанням до його використання є наявність декомпенса-

ної ХСН, гіпергідратації та необхідності лікування активними діуретиками. Його розглядають як надійного партнера тіазидних та петльових діуретиків у період дегідратаційної терапії. Але після досягнення стану компенсації застосування високих доз спіронолактону припиняється і розглядається питання про тривале призначення невисоких доз препарату у якості додаткового нейрогуморального модулятора [8, 20, 22, 23].

Використання антагоністів рецепторів до альдостерону разом з інгібіторами АПФ, β -адреноблокаторами дозволяє більш повно блокувати РААС та покращувати перебіг ХСН [1, 5]. Але слід пам'ятати, що за наявності підвищеного рівня креатиніну сироватки (>130 мкмоль/л), ниркової недостатності в анамнезі, гіперкаліємії (навіть помірної $>5,2$ мкмоль/л) поєднання антагоністів альдостерону з інгібіторами АПФ вимагає ретельного клінічного і лабораторного контролю. Має бути передбачений контроль рівня калію та креатиніну плазми (через 2 та 4 тижні лікування, потім через 2 та 3 місяці лікування, а потім — 1 раз на 6 місяців) [3, 20–22].

Діуретики. Рекомендуються до застосування у хворих із ХСН при затримці рідини у вигляді ознак легеневого застою та периферичного набрякового синдрому. Вони виконують функцію лише одного з компонентів дегідратаційного лікування, тому застосування сечогінних препаратів повинно бути обґрунтованим, обов'язково поєднуватися із використанням нейрогормональних модуляторів, препаратів, що утримують рідину в судинному руслі, поліпшують нирковий кровообіг та ниркову фільтрацію [3, 7, 10, 24].

Розрізняють активну та підтримуючу фази діуретичної терапії. Активну терапію пацієнтів із ХСН при гіперволемії, як правило, починають з помірних доз сечогінних препаратів, що у кінцевому результаті дозволяє досягти еуволемічного стану. У цій фазі лікування необхідно рекомендувати обмеження у солі (до 1,5 г на добу), загальній кількості рідини (не більше 1,0 л на добу). Необхідний контроль електролітів плазми крові (K^+ , Na^+ , Mg^{2+}), креатиніну плазми, гематокриту. У активній фазі перевищення виділеної сечі над прийнятою рідиною повинно складати 1–2 л на добу, при зниженні маси щодня приблизно на 1 кг. Стрімка дегідратація не може бути виправданою і лише призводить до надмірної гіперактивації нейрогормонів та рикошетної затримки рідини в організмі.

Підтримуюча фаза терапії сечогінними препаратами полягає у регулярному прийомі діуретика у режимі, що забезпечує підтримку еуволемічного стану, який був досягнутий протягом активної фази лікування [1, 5, 6, 24].

Основні положення дегідратаційної терапії можна звести до такого:

- діуретики застосовуються для усунення набрякового синдрому та поліпшення клінічної симптоматики у хворих із ХСН;
- діуретики не уповільнюють прогресування ХСН, не покращують прогнозу;
- лікування сечогінними засобами починається лише при клінічних ознаках застою (з ІА стадії);
- лікування діуретиками починається із застосування найбільш слабого з ефективних у даного хворого препаратів;
- лікування необхідно починати з малих доз;
- основну роль у лікуванні набрякового синдрому при ХСН відіграють тіазидні та петльові діуретики [3, 8].

Призначаючи діуретики, варто пам'ятати про фармакологічні особливості кожного з них.

«Гіпотіазид» — основний представник класу тіазидних діуретиків — застосовується, як правило, у хворих з помірною ХСН та повинен розглядатися як стартовий препарат для лікування набрякового синдрому. Основними його недоліками є електролітні розлади, негативний вплив на метаболічні процеси та гіперактивація РААС, що призводить до рикошетної затримки рідини в організмі. Індапамід за профілем безпеки істотно перевершує гіпотіазид, проте даних щодо його застосування у лікуванні хворих на ХСН в даний час недостатньо.

Петльові діуретики (фуросемід, етакринова кислота, торасемід) є найбільш ефективними сечогінними на різних стадіях ХСН. Ця група здатна зберігати ефективність навіть при хронічній нирковій недостатності. Нещодавно зареєстрований петльовий діуретик «Торасемід» є найбільш ефективним та безпечним препаратом цієї групи. За фармакокінетичними властивостями він перевершує фуросемід. Головною позитивною відмінністю торасеміду від інших петльових діуретиків є ефекти, пов'язані з одночасним блокуванням РААС. Також встановлені показані антиальдостеронові ефекти торасеміду. На сьогодні саме петльові діуретики є основою лікування набрякового синдрому у пацієнтів із ХСН [5, 6, 8].

Серцеві глікозиди. До найбільш широко відомих препаратів у лікуванні ХСН належать серцеві глікозиди. Історія їхнього застосування нараховує більше ніж двісті років. Довгий час серцеві глікозиди поряд з діуретиками були єдиним засобом, що могли покращити стан хворих із ХСН. Але і зараз застосування глікозидів у конкретного пацієнта залишається «клінічним експериментом» [3, 25].

Глікозиди мають три основні механізми дії — позитивний інотропний, негативний хронотропний та нейрогормональний ефекти.

Препарати цієї групи не покращують прогнозу у хворих із ХСН, не уповільнюють її прогресування, але покращують клінічну симптоматику, якість життя та знижують потребу в госпіталізаціях у зв'язку з декомпенсацією стану хворого [3, 8, 26].

В клінічній практиці у переважному числі випадків використовується дігосин, який має оптимальні фармакодинамічні властивості і доведену клінічну ефективність. Застосування високих доз (більше 0,375 мг на добу) дігосину небезпечно розвитком глікозидної інтоксикації та є предиктором негативного впливу на прогноз у хворих з ХСН. Тому при ХСН дігосин необхідно застосовувати у малих дозах (до 0,25 мг на добу), коли він діє переважно як нейрогормональний модулятор, надає відносно слабку позитивну інотропну дію та не стимулює розвитку порушень серцевого ритму [5, 6, 27].

При явищах ниркової недостатності добова доза дігосину повинна бути зменшена пропорційно зниженню кліренсу креатиніну. У літніх хворих добові дози дігосину повинні бути зменшені до 0,0625–0,1250 мг на добу. При миготливій аритмії дігосин можна використовувати як засіб «першої» лінії завдяки його здатності уповільнювати атріовентрикулярну провідність та зменшувати частоту серцевих скорочень. Проте при синусовому ритмі застосування дігосину вимагає обережності, особливо у пацієнтів із коронарною патологією та стенокардією [3, 25, 28].

Антагоністи рецепторів до ангіотензину II. Нові досягнення у лікуванні ХСН пов'язані з антагоністами рецепторів до ангіотензину II (АРА II). Застосування препаратів цієї групи полягає у намаганні уникнути побічних ефектів інгібіторів АПФ і, можливо, забезпечити більш повну блокаду РААС завдяки корекції «феномена вислизування». Препарати цієї групи практично не викликають побічних ефектів, пов'язаних з підвищенням концентрації брадикініну. Крім того, АРА II більш м'яко впливають на ниркову гемодинаміку, без зниження швидкості клубочкової фільтрації, без підвищення рівня креатиніну у хворих з хронічною нирковою недостатністю [6, 12].

Титування доз препаратів цієї групи, зокрема «Кандесартану», проводиться за тими ж принципами, що і інгібіторів АПФ. АРА II можна також призначати додатково до інгібіторів АПФ, хоча перевага завжди повинна віддаватися поєднанню інгібіторів АПФ з β -адреноблокаторами, і тільки при непереносимості останніх слід переходити до комбінації інгібіторів АПФ з АРА II [3, 5, 12].

Додаткові та допоміжні засоби лікування.

Статини. Підтвердження ефективності статинів у лікуванні хворих із ХСН ішемічної

етиології отримано у багатьох ретроспективних аналізах багатоцентрових досліджень.

У якості механізмів позитивної дії статинів у хворих із ХСН розглядаються плейотропні ефекти цієї групи препаратів, які супроводжуються поліпшенням функції серця при ХСН. Тому обговорюється питання про можливість застосування цього класу ліків у лікуванні хворих з ХСН не лише ішемічної етіології.

Для практичного використання рекомендується застосування терапевтичних доз аторвастатину, симвастатину та розувастатину.

У хворих із вираженою ХСН рівень холестерину може знижуватись, тому від застосування статинів необхідно утриматись. Крім того, у перші три місяці лікування статинами потрібний регулярний контроль печінкових трансаміназ та креатинфосфокінази [7, 8, 10].

Антитромбоцитарні препарати та антикоагулянти. Питання про застосування аспірину у хворих із ХСН залишається ще не до кінця вирішеним. Його призначення у схемі лікування ХСН веде до одночасного послаблення ефектів інгібіторів АПФ, діуретиків та β -адреноблокаторів з вазодилатуючими властивостями, зокрема карведилолу.

Аспірин має застосовуватись у хворих з ХСН ішемічної етіології та на тлі післяінфарктного кардіосклерозу в малих дозах (75–150 мг на добу).

Оральні непрямі антикоагулянти (синкумар, варфарин) обов'язкові для лікування хворих з миготливою аритмією, підвищеним ризиком виникнення тромбоемболій, аневризмом лівого шлуночка та мітральним стенозом [3, 5].

Антиаритмічні препарати. Аритмії є однією із серйозних проблем у пацієнтів з ХСН. Вони є небезпечним для життя ускладненням ХСН, що, у свою чергу, ускладнює її перебіг.

У якості препаратів вибору для лікування порушень ритму серця у хворих із ХСН виступають аміодарон (кордарон) та соталол. Вони є найбільш ефективними та відносно безпечними антиаритмічними препаратами для хворих із ХСН [3, 6, 9, 10].

На зниження ризику смертності та частоти госпіталізацій при ХСН можливо розраховувати лише при дотриманні досить жорстких стандартів її медикаментозної терапії. Проте медикаментозна терапія має межі своїх можливостей. Навіть у пацієнтів, що приймають правильне лікування ХСН, смертність залишається більш високою, ніж у інших категорій хронічних кардіологічних хворих. Даний факт є стимулом для подальшого вивчення та впровадження немедикаментозних методів, що впливають на показники виживання цих пацієнтів. До них, зокрема, належать ресинхронізуюча стимуляція серця та кардіовер-

тери-дефібрилятори, що імплантують. Вказані методи знаходять все більше розповсюдження в економічно розвинених країнах [29].

Зусилля дослідників у галузі кардіології в останні роки направлені не лише на підвищення ефективності терапії при ХСН, що допомагає подовжити життя хворих, а й на по-

шук нових методів, які здатні суттєво підвищити якість життя пацієнтів, запобігти новим випадкам госпіталізації, знизити ризик раптової смерті. Вкрай важлива подальша розробка алгоритму стратифікації ризику у хворих з ХСН та використання отриманих даних у повсякденній клінічній практиці.

Література

1. Амосова К. М. Діагностика та лікування хронічної серцевої недостатності. Головні положення рекомендацій Європейського кардіологічного товариства — 2005 / К. М. Амосова, Л. О. Ткаченко // Серце і судини. — 2006. — № 1. — С. 24–33.
2. Амосова К. М. Роль β -адреноблокаторів у сучасному лікуванні хворих з хронічною серцевою недостатністю // Терапія. — 2007. — № 10. — С. 58–64.
3. Малая Л. Т. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы / Л. Т. Малая, Ю. Г. Горб. — Харьков : Торсинг, 2002. — 768 с.
4. Воронков Л. Г. Зниження ризику смертності та регоспіталізацій з ХСН: чи достатньо засобів для досягнення мети? / Л. Г. Воронков // Здоров'я України. — 2008. — № 4. — С. 31.
5. Воронков Л. Г. Сучасні Європейські рекомендації при діагностиці та лікуванні хронічної серцевої недостатності: що нового / Л. Г. Воронков // Therapia. — 2006. — № 1. — С. 6–12.
6. Долженко М. М. Як лікувати хронічну серцеву недостатність сімейному лікарю (за матеріалами Рекомендацій по лікуванню ХСН Асоціації кардіологів України) / М. М. Долженко // Новини медицини та фармації. — 2008. — № 241. — С. 46–50.
7. Мареев В. Ю. Основные достижения в области понимания диагностики и лечения ХСН в 2003 г. (часть 1) / В. Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. — 2004. — № 5. — С. 25–31.
8. Швець Н. І. Сучасні стратегії діагностики та лікування хворих із хронічною серцевою недостатністю / Н. І. Швець, І. І. Мельник, Т. М. Бенца // Журнал практичного лікаря. — 2006. — № 1. — С. 13–20.
9. Терапия хронической сердечной недостаточности на рубеже нового тысячелетия / В. А. Алмазов, Е. В. Шляхто, М. Л. Гордеев, І. С. Бродська // Международ. мед. журн. — 2000. — № 2. — С. 5–11.
10. Беленков Ю. М. Принципы рационального лечения сердечной недостаточности / Ю. М. Беленков, В. Ю. Мареев. — М. : Медіа Медика, 2000. — 266 с.
11. Коц Я. И. COMPLAINTNESS как фактор повышения эффективности лечения больных с хронической сердечной недостаточностью / Я. И. Коц, И. С. Митрофанова // Российский медицинский журнал. — 2007. — № 4. — С. 4–7.
12. Жарінов О. Й. Місце антагоніста рецепторів до ангіотензину II в лікуванні хронічної серцевої недостатності / О. Й. Жарінов // Серце і судини. — 2006. — № 1. — С. 95–105.
13. Рачинський І. Д. До питання лікування хронічної серцевої недостатності: відображення ролі інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту у працях академіка Л. Т. Малої / І. Д. Рачинський, Мохамед Сід Ахмед, Н. В. Деміхова // Кровообіг та гемостаз. — 2006. — № 3. — С. 27–31.
14. Беленков Ю. М. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний / Беленков Ю. М., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. — М., 2001. — 86 с.
15. Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction / M. Flather, S. Yusuf, L. Kober [et al.] // Lancet. — 2000. — Vol. 355. — P. 1575–1581.
16. For the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high risk patients / S. Yusuf, P. Sleight, J. Pogue [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2000. — Vol. 342. — P. 145–153.
17. Cohn J. N. Heart failure: future treatment approaches / J. N. Cohn // Amer. J. Hypertens. — 2000. — Vol. 13. — P. 74–78.
18. Рудик Б. І. Блокатори бета-адренорецепторів у лікуванні хворих із хронічною серцевою недостатністю / Б. І. Рудик, Н. І. Ярема // Ліки України. — 2007. — № 110. — С. 71–73.
19. Рудик Ю. С. Хронічна серцева недостатність та блокатори бета-адренорецепторів: клінічні перспективи, невирішені питання / Ю. С. Рудик, С. М. Пивовар // Ліки України. — 2006. — № 102. — С. 68–73.
20. Зверев Я. Ф. Спіронолактон у комплексній терапії хронічної серцевої недостатності. Сучасні патогенетичні підходи / Я. Ф. Зверев, В. М. Брюханов // Клін. фармакологія та терапія. — 2000. — № 4. — С. 46–52.
21. Місце блокаторів альдостеронових рецепторів у лікуванні хронічної серцевої недостатності : лекція / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенський, І. А. Шарошина [та ін.] // Кардіологія. — 2005. — № 10. — С. 76–81.
22. Ефективність та безпека тривалого застосування спіронолактону у хворих з помірною та важкою серцевою недостатністю, що отримували оптимальну терапію / А. А. Скворцов, В. Ю. Мареев, С. М. Челмакіна [та ін.] // Кардіологія. — 2007. — № 10. — С. 12–23.
23. Перепеч Н. В. Полная нейрогуморальная блокада — что дальше? / Н. В. Перепеч // Сердечная недостаточность. — 2001. — Т. 2, № 2. — С. 1–12.
24. Місце пелльових та тіазидних діуретиків у лікуванні хронічної серцевої недостатності : лекція / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенський, І. А. Шарошина [та ін.] // Кардіологія. — 2005. — № 9. — С. 99–104.

25. Місце серцевих глікозидів у лікуванні хронічної серцевої недостатності. Клінічна фармакологія : лекція / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенський, І. А. Шарошина [та ін.] // Кардіологія. — 2005. — № 4. — С. 85–91.

26. Терещенко С. Н. Новый взгляд на инотропные препараты в лечении сердечной недостаточности / С. Н. Терещенко // Сердечная недостаточность. — 2001. — № 1. — С. 1–7.

27. Gheorghide M. Digoxin in the management of cardiovascular disorders / M. Gheorghide, K. F. Jr. Adams, W. S. Colucci // Circulation. — 2004. — Vol. 109. — P. 2959–2964.

28. Клинические, гемодинамические и нейрогормональные эффекты дигоксина у больных с ХСН / О. Ю. Нарусов, А. А. Скворцов, В. Ю. Мареев [и др.] // Сердечная недостаточность. — 2000. — Т. 6, № 1. — С. 26–30.

29. Ресинхронізація шлуночків при хронічній серцевій недостатності / Г. В. Книшов, А. С. Стичінський, В. П. Залевський, Б. Б. Кравчук // Серце і судини. — 2006. — № 1. — С. 8–11.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Ю.Г. Горб

Приведены данные, касающиеся современных средств фармакотерапии, тактики лечения и стандартов оказания квалифицированной помощи пациентам с хронической сердечной недостаточностью.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, средства фармакотерапии, современные стандарты лечения.

MODERN POINTS OF VIEW CHRONIC HEART FAILURE TREATMENT

Yu.G. Gorb

The date about modern facilities of pharmacotherapy, treatment tactics and the modern standards of the qualified help in patients with heart failure were presented.

Key words: heart failure, facilities of pharmacotherapy, modern treatment standards.

Поступила 13.11.08

РОЛЬ ГЕМОДИНАМІЧНИХ ТА ІМУНОЗАПАЛЬНИХ МЕХАНІЗМІВ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У РЕАЛІЗАЦІЇ ЕФЕКТІВ НЕЙРОМОДУЛЮЮЧОЇ ТЕРАПІЇ

Ю.А. Байбакова, О.М. Шелест

Харківський національний медичний університет

Вивчено зміни гемодинамічних показників і імунзапальних факторів під впливом терапії β -адреноблокаторами у хворих з постінфарктним кардіосклерозом і без інфаркту міокарда в анамнезі з різними формами перебігу хронічної серцевої недостатності. При хронічній серцевій недостатності II і III функціональних класів у хворих з постінфарктним кардіосклерозом у порівнянні з ішемічною хворобою серця без інфаркту міокарда істотноше збільшувались порожнина лівого шлуночка, маса міокарда і ставала тоншою його стінка, що вказує на значення перенесеного інфаркту міокарда у прискоренні дезадаптивного ремоделювання. На тлі тривалої терапії хронічної серцевої недостатності з включенням бісопрололу відбувалось вірогідне зменшення рівнів фактора некрозу пухлин- α і С-реактивного білка, при застосуванні карведилолу відмічена більш виражена динаміка вивчених показників (зниження рівня інтерлейкіну-1 β та співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-4). Застосування β -адреноблокаторів при хронічній серцевій недостатності приводить до зменшення концентрації трансдюсера екзогенного шляху активації системного апоптозу.

Ключові слова: *хронічна серцева недостатність, гемодинаміка, інтерлейкіни, карведилол, бісопролол.*

Хронічна серцева недостатність (ХСН) — це синдром, що розвивається в результаті різних патологічних змін серця, порушень нейрогуморальної регуляції і являє собою комплекс гемодинамічних реакцій внаслідок систолічної чи діастолічної дисфункції серця [1].

Серцева недостатність є наслідком багатьох серцево-судинних захворювань, серйозною причиною порушення працездатності та зменшення тривалості життя населення [2, 3]. Розповсюдженість ХСН у загальній популяції в Росії становить 1,5–2,0 %. Відмічено різке підвищення захворюваності на ХСН зі збільшенням віку хворих, яке веде до «постаріння» контингенту пацієнтів з ХСН у цілому. Так, якщо середня кількість вперше госпіталізованих до стаціонарів з приводу ХСН з 1968 до 1989 р. зросло з 2,0 до 2,5–2,7 %, то аналогічний показник у старшій віковій групі (старше 65 років) збільшився з 7,5 до 16,3 %. У Лондонському епідеміологічному дослідженні показано, що кількість госпіталізованих пацієнтів з ХСН до 65 років становила 0,06 %, у той час як частка хворих старше 65 років — 2,8 % [1, 4].

У проблемі патогенезу ХСН не існує загального механізму, який пояснював би її виникнення та особливо швидке прогресування. В її розвитку окрім міокардіальної дисфункції та порушень гемодинаміки зі зменшенням серцевого викиду і перфузії тканин приділяють велику увагу активації ренін-ангіотензин-альдостеронової, симпатичної систем та

цитокінів [5]. При цьому виявляється гіпертрофія міокарда з розвитком ішемії тканин і дефіцитом енергії, прогресуванням апоптозу та некротичних змін міокарда [6].

Патогенез ХСН являє собою складний каскад нейрогуморальних, гемодинамічних та імунологічних реакцій, кожна з яких, відіграючи окрему роль, взаємодіє з іншими та сприяє прогресуванню захворювання. Досягнення фундаментальної науки, які пов'язані з вивченням нових ланок патогенезу ХСН, розвитком молекулярної медицини, дозволяють удосконалювати фармакотерапевтичну тактику лікування цього тяжкого захворювання.

Метою нашого дослідження було вивчення гемодинамічних показників та імунзапальних факторів хронічної серцевої недостатності на тлі лікування антигіпертензивними препаратами — β -адреноблокаторами (карведилолом та бісопрололом).

Матеріал і методи. У відділеннях міської клінічної лікарні № 27 (м. Харків) було обстежено 76 пацієнтів з ішемічною хворобою серця (ІХС) з ХСН II–IV функціональних класів (34 чоловіки та 22 жінки), середній вік яких дорівнював (58,6 \pm 2,6) року. З обстежених 66 % хворих раніше перенесли Q-інфаркт міокарда, у 34 % хворих діагностовано ІХС без інфаркту міокарда. У роботі використана класифікація Нью-Йоркської асоціації серця (NYHA, 1964) з урахуванням рекомендацій Українського товариства кардіологів (2000).

Розподіл хворих за віком проводили відповідно до робочої класифікації вікових періодів, прийнятої на Міжнародному симпозиумі з проблем геронтології (Київ, 1972). Серед пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом (ПК) ХСН II ФК була діагностована у 51,4 % хворих, ХСН III ФК — у 41,8 % хворих, ХСН IV ФК — у 6,8 % . З числа хворих на дифузний кардіосклероз у 47,3 % діагностована ХСН II ФК, у 44,7 % — III ФК, у 7,8 % — IV ФК. Контрольну групу становили 18 хворих на ІХС без ознак ХСН, середній вік яких становив (52,1±3,8) року.

Всі пацієнти одержували стандартну терапію, що включала еналаприлу малеат (10–20 мг на добу), спіронолактон (25 мг на добу), аспірин (100–125 мг на добу), симвастатин (20 мг на добу), кандесар (8–16 мг на добу). При необхідності призначали дигоксин (0,125–0,25 мг на добу), фуросемід (40–80 мг на добу), ізосорбід динітрат (30–60 мг на добу). Лікування тривало протягом 3–4 тижнів.

Гемодинамічні показники й імунзапальні фактори хронічної серцевої недостатності вивчали стандартними методами. Отримані дані оброблені статистично.

Результати та їх обговорення. Морфофункціональні показники ішемічного ремоделювання міокарда були вивчені у 32 хворих на постінфарктний кардіосклероз і 24 пацієн-

тів з ІХС без інфаркту міокарда. У хворих на постінфарктний кардіосклероз з ХСН II ФК (табл. 1) показники КДР, КСР, ФВ, ММЛШ, 2Н/Д не відрізнялися від норми. Товщина задньої стінки лівого шлуночка (ТЗСЛШ) і міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШПд) достовірно перевищували контроль. При ХСН III ФК показники КДР, КСР, ФВ, ММЛШ, 2Н/Д достовірно відрізнялися від норми і таких при ХСН II ФК, а ТЗСЛШд і ТМШПд зменшувалися до рівня норми. У хворих на ІХС без інфаркту спостерігалася аналогічна закономірність, за винятком ТЗСЛШд і ТМШПд, які при ХСН II і III ФК практично не відрізнялись від норми. При зіставленні показників структури й функції міокарда у хворих з постінфарктним кардіосклерозом і ІХС без інфаркту міокарда при ХСН II ФК відмінності між КДР, КСР, ФВ, ТЗСЛШд, ТМШПд, ММЛШ, 2Н/Д відсутні. При ХСН III ФК у хворих з постінфарктним кардіосклерозом визначені вищі показники КДР ($p<0,05$), КСР ($p<0,05$), ММЛШ ($p<0,05$), ніж у хворих на дифузний кардіосклероз, й нижчий рівень 2Н/Д ($p<0,05$).

Одержані результати співпадають з літературними даними про те, що постінфарктне ремоделювання відрізняється від ішемічного ремоделювання без перенесеного інфаркту більш вираженою дилатацією порожнини ліво-

Таблиця 1. Показники ехокардіографії структури і функції лівого шлуночка при хронічній серцевій недостатності у хворих на постінфарктний кардіосклероз (ПК) і ІХС без інфаркту ($M\pm t$)

Показник	Контроль (n=18)	ПК з ХСН (n=32)		p	ІХС без інфаркту з ХСН (n=24)		p
		II ФК	III ФК		II ФК	III ФК	
КДР, см	4,92±0,14	5,10±0,35	6,70±0,34	$p_1>0,05$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$	4,75±0,32	5,64±0,31	$p_1>0,05$ $p_2<0,05$ $p_3<0,05$
КСР, см	3,83±0,16	3,90±0,27	5,60±0,28	$p_1>0,05$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$	3,82±0,15	4,45±0,37	$p_1>0,05$ $p_2<0,05$ $p_3<0,05$
ФВ, %	57,9±2,48	51,7±3,4	32,5±2,6	$p_1>0,05$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$	56,2±2,1	34,90±4,15	$p_1>0,05$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$
ТЗСЛШ в діастолу, см	1,17±0,08	1,30±0,07	1,12±0,07	$p_1>0,05$ $p_2>0,05$ $p_3<0,05$	1,23±0,19	1,28±0,07	$p_1>0,05$ $p_2>0,05$ $p_3>0,05$
ТМШП в діастолу, см	1,02±0,04	1,25±0,08	1,08±0,07	$p_1<0,05$ $p_2>0,05$ $p_3<0,05$	1,16±0,08	1,03±0,16	$p_1>0,05$ $p_2>0,05$ $p_3>0,05$
ММЛШ, г	218,7±11,9	273,6±18,3	388,1±12,3	$p_1>0,05$ $p_2<0,01$ $p_3<0,01$	258,2±10,8	318,6±13,4	$p_1>0,05$ $p_2<0,01$ $p_3<0,05$

Примітка. Достовірно при порівнянні показника: p_1 — при ХСН II ФК з контролем; p_2 — при ХСН III ФК з контролем; p_3 — при ХСН II і III ФК.

го шлуночка збільшенням маси міокарда з відносним зменшенням товщини його стінок [6, 7].

Головними складовими постінфарктного ремоделювання є дилатація лівого шлуночка і гіпертрофія неуражених сегментів. У процесі ремоделювання залучені міокардіоцити самої ділянки інфаркту міокарда, а також приграничної зони й інтактних відділів міокарда, ендотеліальні та гладеньком'язові клітини інтрамуральних коронарних судин, фіброласти й колагеновий матрикс. Ішемічне ремоделювання на відміну від ішемії і зон ризику ішемії відрізняється від постінфарктного меншою протяжністю зон асинергії, меншою вираженістю шлуночкової дилатації зі зміною ТСЛШ.

Проведений аналіз показників ремоделювання міокарда залежно від статі й віку хворих. Аналіз результатів свідчить про достовірно більш виражену дилатацію лівого шлуночка, збільшення ММЛШ у чоловіків з постінфарктним кардіосклерозом і ІХС без інфаркту міокарда порівняно з показником у жінок. При порівнянні ЕхоКГ-показників у хворих на постінфарктний кардіосклероз і ІХС без інфаркту міокарда встановлені достовірно нижчі показники ФВ у чоловіків ($p < 0,01$) і жінок ($p < 0,05$) і вищі ММЛШ ($p < 0,05$). З віком хворих збільшувався ступінь дилатації лівого шлуночка (КДР, КСР), ММЛШ, зменшувалась функція систоли міокарда (ФВ) як у хворих з постінфарктним кардіосклерозом, так і у хворих з ІХС без інфаркту міокарда, відмінності достовірні при порівнянні груп хворих 44–59 років і більше 60 років за всіма

вказаними показниками. У пацієнтів з постінфарктним кардіосклерозом у всіх вікових групах визначалися більші розміри камери лівого шлуночка і ММЛШ, ніж у пацієнтів з ІХС без інфаркту міокарда: у віці 44–59 років достовірно відрізнялися КДР ($p < 0,05$), КСР ($p < 0,05$), ФВ ($p < 0,01$), ММЛШ ($p < 0,05$); у віці більше 60 років — КДР ($p < 0,05$), КСР ($p < 0,05$), ФВ ($p < 0,01$), ММЛШ ($p < 0,05$), 2Н/Д ($p < 0,01$).

Вивчено гемодинамічні показники у хворих під впливом терапії β -адреноблокаторами (табл. 2). У хворих, що приймали карведилол, виявлено вірогідне зниження систолічного артеріального тиску (САТ) відносно початкових значень на $(15,7 \pm 3,0) \%$ ($p < 0,05$) та показника у групі хворих, які приймали бісопролол, — на $(15,7 \pm 3,0)$ проти $(6,9 \pm 1,2) \%$ ($p < 0,001$). Подібна закономірність виявлена і для рівня діастолічного артеріального тиску (ДАТ).

У процесі терапії в обох групах виявлено вірогідне збільшення дистанції, що проходили хворі за період 6-хвилинного тесту, по відношенню до початкових значень на $(20,5 \pm 4,7) \%$ при $p < 0,05$ і на $(30,8 \pm 4,2) \%$ при $p < 0,05$ для бісопрололу і карведилолу відповідно. Значущих відмінностей між групами не виявлено.

Крім того, вивчали вплив β -блокаторів карведилолу та бісопрололу на імунзапальні фактори ХСН (табл. 3). На тлі тривалої терапії бісопрололом відбувалося вірогідне зменшення рівней ФНП- α і СРБ у крові. При терапії карведилолом відмічалась більш виражена динаміка указаних показників, зменшення рівня ІЛ-1 β та співвідношення ІЛ-1 β /ІЛ-4 (табл. 3).

Таблиця 2. Гемодинамічні показники у хворих під впливом лікування різними β -адреноблокаторами

Показник	Бісопролол (n=24)	Карведилол (n=22)	p
Середньодобова терапевтична доза препарату, мг	6,8 \pm 0,8	36,5 \pm 5,7	–
Тривалість прийому препарату, міс	15,7 \pm 2,4	14,7 \pm 2,0	>0,05
Динаміка ЧСС (А), %	–19,5 \pm 2,3*	–13,3 \pm 1,9*	<0,05
Динаміка САТ (А), %	–6,9 \pm 1,2	–15,7 \pm 3,0 [#]	<0,01
Динаміка ДАТ (А), %	–4,6 \pm 0,9	–17,9 \pm 4,2 [#]	<0,01

Примітка. p — достовірно при порівнянні показників у групах хворих, що отримували бісопролол і карведилол; * $p < 0,05$; [#] $p < 0,01$; при порівнянні з показником до лікування.

Таблиця 3. Динаміка рівнів цитокінів і СРБ під впливом різних β -адреноблокаторів

Показник	Бісопролол (n=24)	Карведилол (n=22)	p
ІЛ-1 β , пг/мл	–7,58 \pm 1,12	–9,19 \pm 1,21	>0,05
ІЛ-4, пг/мл	3,13 \pm 0,71	4,34 \pm 0,91	>0,05
ІЛ-1 β /ІЛ-4, од	–0,09 \pm 0,01	–0,25 \pm 0,07	<0,05
ФНП- α , пг/мл	–11,01 \pm 2,24	–16,46 \pm 2,13	>0,05
СРБ, мг/л	–2,42 \pm 0,20	–3,94 \pm 0,35	<0,05

Отримані результати свідчать про те, що обидва β -адреноблокатори справляють схожий вплив на клінічний перебіг ХСН, маючи пізні фармакологічні властивості («Карведилол» більшою мірою знижує АТ, «Бісопролол» — препарат з вираженою негативною хронотропною активністю). Препарати приводять до регресу патологічного ремоделювання міокарда (більшою мірою карведилол) [8, 9].

На тлі тривалої терапії ХСН з включенням бісопрололу відбувалось вірогідне зменшення рівня ФНП- α та СРБ у сироватці крові. При застосуванні карведилолу відмічена більш виражена динаміка вказаних показників (зниження рівня ІЛ-1 β та відношення ІЛ-1 β /ІЛ-4). Використання β -адреноблокаторів при ХСН приводить до зменшення концентрації трансдюсера екзогенного шляху активації системного апоптозу.

Література

1. Дядык А. И. Хроническая сердечная недостаточность / А. И. Дядык, А. Э. Багрий. — Донецк: Регион, 2005. — 549 с.
2. Воронков Л. Г. Первичная профилактика сердечной недостаточности — один из приоритетов современной кардиологии / Л. Г. Воронков // Укр. кардиол. журн. — 2004. — № 4. — С. 9–13.
3. Sattar N. Insulin resistance and metabolic syndrome as predictors of cardiovascular risk: where are me now? / N. Sattar // *Minerwa endocrinol.* — 2005. — Vol. 30. — P. 121–138.
4. Гуревич М. А. Артериальная гипертензия и хроническая сердечная недостаточность — единство патогенеза и принципов лечения / М. А. Гуревич // Рос. кардиол. журн. — 2005. — № 6. — С. 56–60.
5. Коваленко В. Н. Обоснование и методические подходы к диагностике сердечной недостаточности с учетом геометрии сокращения левого желудочка / В. Н. Коваленко // Укр. тер. журн. — 2001. — № 3. — С. 65–68.
6. Heart failure and left ventricular remodeling after reperfused acute myocardial infarction in patients with hypertension / G. Parodi, N. Carrabba, G. M. Santoro [et al.] // *Hypertension.* — 2006. — Vol. 4. — P. 706–710.
7. Гавриш А. С. Морфогенез гипертрофии сердца при хронической коронарной недостаточности / А. С. Гавриш // Укр. кардиол. журн. — 2005. — № 5. — С. 100–106.
8. Серкова В. К. Вміст цитокинів та С-реактивного протеїну у хворих з хронічною серцевою недостатністю / В. К. Серкова, О. В. Майко // Укр. кардиол. журн. — 2006. — № 3. — С. 64–67.
9. Inflammation, cytokines and anti-inflammatory therapies in heart failure / J. Y. Tabet, M. E. Lopes, S. Champagne [et al.] // *Arch. Mal. Coeur.* — 2002. — № 95. — P. 204–212.

РОЛЬ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ И ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ МЕХАНИЗМОВ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В РЕАЛИЗАЦИИ ЭФФЕКТОВ НЕЙРОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ

Ю.А. Байбакова, А.Н. Шелест

Изучены изменения гемодинамических показателей иммуновоспалительных факторов в динамике лечения β -адреноблокаторами у больных постинфарктным кардиосклерозом и без инфаркта миокарда в анамнезе с разными формами течения хронической сердечной недостаточности. При хронической сердечной недостаточности II и III функциональных классов у больных с постинфарктным кардиосклерозом в сравнении с ишемической болезнью сердца без инфаркта миокарда достовернее увеличивалась полость левого желудочка, масса миокарда, истончалась его стенка, что указывает на значение перенесенного инфаркта миокарда в ускорении дезадаптивного ремоделирования. При длительном лечении хронической сердечной недостаточности с использованием бисопролола достоверно уменьшались уровни фактора некроза опухолей- α и С-реактивного белка, при применении карведилола отмечалась более выраженная динамика изучаемых показателей (снижение уровня интерлейкина-1 β и соотношения ІЛ-1 β /ІЛ-4). Применение β -адреноблокаторов при хронической сердечной недостаточности приводит к уменьшению концентрации трансдюсера экзогенного пути активации системного апоптоза.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, гемодинамика, интерлейкины, карведилол, бисопролол.

THE ROLE OF HEMODYNAMIC AND IMMUNOINFLAMMATORY MECHANISMS OF CHRONIC HEART FAILURE IN THE REALIZATION OF NEUROMODULATING THERAPY EFFECTS***Yu.A. Baybakova, A.N. Shelest***

The changes of hemodynamic and immunoinflammatory data were studied at patients with postinfarction cardiosclerosis and without myocardium infarction in the anamnesis with different forms of chronic heart failure course who were treated by β -adrenoblockers. An patients with myocardium infarction in the anamnesis in comparison with patients without myocardium, infarction the left ventricular cavity became apparently hypertrophic, and the myocardium mass became increased. A decreased in immunoinflammatory agents was recorded in prolonged treatment with bisoprolol.

Key words: *chronic heart failure, hemodynamic, interleukines, carvedilol, bisoprolol.*

Поступила 04.11.08

ВИКОРИСТАННЯ КЛОПІДОГРЕЛЮ З АСПІРИНОМ ПРИ ГОСТРОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST У ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ ПІСЛЯ ФІБРИНОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ: ЗМІНИ СУДИННО-ТРОМБОЦИТАРНОГО ТА ГЕМОКОАГУЛЯЦІЙНОГО ГЕМОСТАЗУ

В.В. Батушкін

Міська клінічна лікарня № 5, м. Київ

З метою оцінки ефективності раннього призначення клопідогрелю в складі комбінованої антитромбінової терапії на покращання раннього прогнозу перебігу гострого інфаркту міокарда шляхом змін судинно-тромбоцитарного та гемокоагуляційного гемостазу було обстежено 202 хворих на гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST віком (74,6±6,2) року. Показано, що використання клопідогрелю з аспірином після фібринолітичної терапії на 39,1 % ($p=0,0299$) зменшує кількість несприятливих подій (смерть + реінфаркт + післяінфарктна стенокардія + серцева недостатність) протягом першого місяця лікування. Призначення клопідогрелю в навантажувальній дозі 300 мг перед фібринолітичною терапією приводить до більш частого та більш повного відкриття інфаркт-залежної коронарної артерії за динамікою зниження максимального та сумарного значення сегмента ST на 90-й хвилині фібринолізу, що узгоджується з достовірним пригніченням спонтанної та індукованої АДФ агрегації тромбоцитів. Потужний антишемічний ефект проявляється в достовірному зменшенні випадків післяінфарктної стенокардії майже вдвічі. Зменшення абсолютного ризику розвитку ускладнень гострого інфаркту міокарда у групі хворих, які застосовували клопідогрель з аспірином, дозволяє прогнозувати збереження 1 життя від смерті або реінфаркту при лікуванні 9,9 хворих на гострий інфаркт міокарда у віці старше 65 років. Тривала антитромбінова терапія навіть з попереднім по відношенню до фібринолітичної терапії призначенням клопідогрелю добре переноситься хворими похилого та старечого віку та безпечна у плані виникнення геморагічних ускладнень.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда з елевацією сегмента ST у хворих похилого віку, ендотеліальна дисфункція, порушення тромбоцитарного та гемокоагуляційного гемостазу, клопідогрель з аспірином після фібринолітичної терапії.

Існуюча терапія гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST (ГІМзST) направлена на раннє та повне відновлення коронарного кровотоку, що забезпечує нормальну міокардальну перфузію [1–4]. Загальні показники, що ґрунтуються на результатах останніх великих проспективних досліджень, демонструють покращання виживаності після ГІМ більш ніж на 30 % за рахунок впровадження фібринолітичної терапії (ФЛТ) [5, 6]. Однак ступінь реканалізації інфарктзалежної коронарної артерії, що відповідає ТІМІ 3, після введення стрептокінази спостерігається тільки у 40 % хворих [4]. На додаток, незважаючи на успішний попередній тромболізис, у 20 % хворих зовсім немає феномена реперфузії, ще у 4–6 % хворих розвивається рецидування ГІМ [7].

Антитромбінова терапія є важливим ад'ювантним доповненням реперфузійної терапії ГІМ, що зменшує кількість ішемічних ускладнень у інфарктних хворих [1, 7]. Аспірин частково пригнічує активацію та агрегацію

тромбоцитів. Клопідогрель також інгібує тромбоцитарну агрегацію, особливо АДФ-залежну [8]. Коли ці два антитромбоцитарні препарати поєднати, посилений пригнічуючий ефект можна досягти в активації та агрегації тромбоцитів [1, 2, 9]. Закономірність призначення комбінації клопідогрелю та аспірину у хворих з ГІМ після тромболізису з метою попередження протромботичних ускладнень у майбутньому затверджена в останніх рекомендаціях АНА/ACC, ESC 2008 р. У дослідженнях показано, що призначення клопідогрелю в комбінації з гепарином після ФЛТ безпечно у плані розвитку геморагій [2, 7–9]. Однак немає повідомлень щодо ефективності та безпечності додавання клопідогрелю разом з аспірином в ранній термін ФЛТ у хворих похилого та старечого віку.

Матеріал і методи. З метою оцінки ефективності раннього призначення клопідогрелю у складі комбінованої антитромбінової терапії на покращання раннього та віддаленого прогнозу перебігу ГІМ шляхом змін судинно-

тромбоцитарного та гемокоагуляційного гемостазу було обстежено 202 хворих на ГІМзСТ, які були госпіталізовані в клініку у перші 6 годин від початку захворювання. Діагноз інфаркту був встановлений з клінічними, електрокардіографічними та біохімічними показниками (рекомендації комітету експертів ВООЗ та Європейської спілки кардіологів 2008 р.). Всім хворим, що мали показання, була проведена ФЛТ згідно з протоколом лікування ГІМ [1].

Функціональну активність ендотелію резистивних артеріол досліджували флоуметричним методом за допомогою тесту реактивної гіперемії. Венозна оклюзивна флоуметрія характеризувалась вимірюванням об'ємної швидкості кровотоку до та на піці реактивної гіперемії з визначенням індексу реактивності (ІР) за оригінальною методикою (патент на корисну модель № 7425 7 А61В8/06 від 15.06.05) [10].

Стан тромбоцитарного гемостазу оцінювали за динамікою рівнів спонтанної та індукованої індукторами агрегації тромбоцитів. Дослідження проводили на двохканальному лазерному аналізаторі агрегації тромбоцитів

230LA БІОЛА (Росія) турбідиметричним методом.

Серед хворих переважали особи чоловічої статі віком від 63 до 86 років, середній вік становив $(72,0 \pm 9,6)$ року (табл. 1). За локалізацією вогнища ушкодження переважали хворі на задній інфаркт міокарда. ФЛТ проводили стрептокіназою за загальноприйнятою методикою. В залежності від тривалої антитромбінової терапії всі хворі були розподілені на дві групи: 1-ша — 84 пацієнти, яким разом з аспірином призначали клопідогрель; 2-га (контрольна) — 118 хворих, що після ФЛТ приймали аспірин. За віком, статтю, анамнестичними даними хворі не розрізнялись (табл. 1).

Як видно з даних табл. 1, у половини хворих визначали попередню стенокардію тривалістю від 2 місяців до 9 років, у 10 % — післяінфарктний кардіосклероз. Цукровий діабет визначали майже в кожного п'ятого хворого. На момент ГІМ палили майже 10 % хворих.

Необхідно звернути увагу на досить активну супутню терапію з перших годин захворювання: бета-блокатори та інгібітори АПФ отримували близько 90 % хворих. Близько 2/3 пацієнтів вживали статини (табл. 2).

Таблиця 1. Загальна характеристика обстежених хворих

Антропологічні та анамнестичні характеристики	Група		Достовірність розбіжностей поміж групами	
	1-ша (n=84)	2-га (n=118)	χ^2	p
	Вік, років	64,4±9,6	58,6±8,8	2,04
Стать (чоловіки)	78 (92,9 %)	101 (85,6 %)	2,57	0,1092
Стенокардія у минулому	43 (51,2 %)	60 (50,8 %)	0	0,9717
ГІМ у минулому	9 (10,7 %)	15 (12,7 %)	0,60	0,4399
Гіпертензія	62 (73,8 %)	98 (83,0 %)	2,54	0,1107
Цукровий діабет	16 (19,0 %)	21 (17,8 %)	0,05	0,8208
Паління	8 (9,5 %)	10 (8,5 %)	0,07	0,7964
Гіперхолестеролемія в минулому	17 (20,2 %)	27 (22,9 %)	0,20	0,6537
Час з моменту ГІМ до надходження в клініку, год	5,4±0,6	5,6±0,4	0,44	0,2563
Локалізація ГІМ (передня)	33 (39,2 %)	54 (45,7 %)	0,84	0,3595

Таблиця 2. Характеристика супутньої терапії у хворих на ГІМ похилого та старечого віку після ФЛТ у залежності від призначення клопідогрелю

Супутня терапія	Група				Достовірність розбіжностей поміж групами	
	1-ша (n=84)		2-га (n=118)		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Гепарин/НМГ	84	100	118	100	0	0
Бета-блокатори	78	92,8	104	88,1	1,23	0,2681
Інгібітори АПФ	72	85,7	110	93,2	3,10	0,0783
Статини	64	76,1	78	66,1	2,39	0,1220

Супутня антитромбінова терапія включала 350 мг аспірину на догоспітальному етапі, потім 100 мг 1 раз на добу. Антикоагулянтна терапія включала 5 тис. гепарину болюсно доведено під час надходження, далі 1000 Од/кг маси за годину. Протягом гострого періоду хворі отримували гепарин внутрішньовенно або низькомолекулярний гепарин еноксапарин (доза 0,1 мг/кг маси двічі на добу). Тривалість антикоагулянтної терапії становила 3–5 днів.

Результати та їх обговорення. При аналізі госпітальної летальності (табл. 3) встановлено, що вона була недостовірно меншою у 1-й групі (3,6 % проти 5,1 %). Причинами смерті хворих в групі осіб, які приймали клопідогрель, були: у 2 випадках — тяжка серцева недостатність, в 1 — рецидивуюча шлуночкова тахікардія.

Таблиця 3. Частота несприятливих подій у хворих на ГІМ після ФЛТ протягом 30 днів при лікуванні різними режимами антитромбінової терапії

Несприятлива подія	Група				p
	1-ша (n=84)		2-га (n=118)		
	абс.	%	абс.	%	
Смерть	3	3,6	6	5,1	0,6074
Реінфаркт	2	2,4	7	5,9	0,2279
Післяінфарктна стенокардія	6	7,1	17	14,4	0,1092
Серцева недостатність	7	8,3	12	10,2	0,1032
Смерть + реінфаркт + післяінфарктна стенокардія + серцева недостатність	18	21,4	42	35,6	0,0299

У 2-й групі померло вдвічі більше за абсолютними цифрами хворих, однак, як вказувалося, достовірних змін набути не вдалося, можливо, внаслідок невеликої кількості смертей. Частота реінфарктів протягом 30 днів з моменту ГІМ за абсолютними значеннями та у відсотковому визначенні була вищою в групі хворих, які приймали аспірин [2 (2,4 %) та 7 (5,9 %) відповідно; $p=0,22$]. Дуже важливим, на наш погляд, є факт зменшення абсолютно ризику випадків смерті та реінфаркту (майже вдвічі) в групі хворих, де до аспірину додавали клопідогрель (6,0 % проти 11,0 %; $p=0,21$).

Післяінфарктна стенокардія також відмічалась майже вдвічі частіше в групі, де використовували тільки аспірин. Це підтверджує думку ряду авторів про опосередковану антиішемічну дію клопідогрелю у поєднанні з аспірином у хворих старших вікових груп [1, 4, 9].

Необхідно вказати, що кількість хворих з ранніми проявами серцевої недостатності за абсолютними цифрами у 1-й та 2-й групах була однаковою та у відсотковому значенні майже не розрізнялась.

За сукупністю досліджуваних критеріїв ефективності при використанні клопідогрелю в комбінації з аспірином у гострому періоді ГІМ після ФЛТ достовірно зменшується абсолютний ризик розвитку випадків смерть + реінфаркт + післяінфарктна стенокардія + серцева недостатність на 39,1 % ($p=0,0299$) протягом перших 30 днів з моменту ГІМ (рис. 1).

З даних рис. 1 видно, що основна частка летальних випадків та рецидивування ГІМ (3 смерті та 5 реінфарктів, 4 випадки гострої лівошлуночкової недостатності) спостерігалась протягом саме перших 2–4 днів з моменту проведення ФЛТ. Тому проведення ранньої, більш агресивної антитромбінової терапії може бути виправданим з позиції скорішого відновлення судинно-тромбоцитарних порушень. Призначення клопідогрелю у складі комбінованої антитромбінової терапії сприяло зменшенню

частоти несприятливих подій та покращання перебігу ГІМ в одномісячний термін. Вазоактивні та коагуляційно-тромбоцитарні зміни в гемостазі у хворих досліджуваних груп в одномісячний термін наведені нижче.

Одномісячні результати потікзалежної лазерної флоуметрії в ході виконання тесту реактивної гіперемії показали достовірно більший приріст об'ємної швидкості кровотоку (ПОШК) та індекс реактивності судин (ІР) у 1-й групі, що свідчить про активне відновлення синтезу ендотеліальних вазоактивних сполук у хворих старечого віку в ранньому періоді ГІМ. Проаналізувавши дані рис. 2, ми встановили, що збільшення ПОШК у 1-й групі на 31,8 % ($p=0,012$) відмічалось вже через 24 години від початку лікування. У подальшому цей показник продовжував зростати, однак більш повільно. На думку В.Ю. Лішневської, О.В. Коркушко зі співавт. (2001), ці зміни асоціюються з покращанням виділення NO, зростом стабільності мРНК-моноцитарного хемотаксичного фактора. Чим вищі ці показники, тим краще відновлення попередньо порушеної функції ендотелю [11].

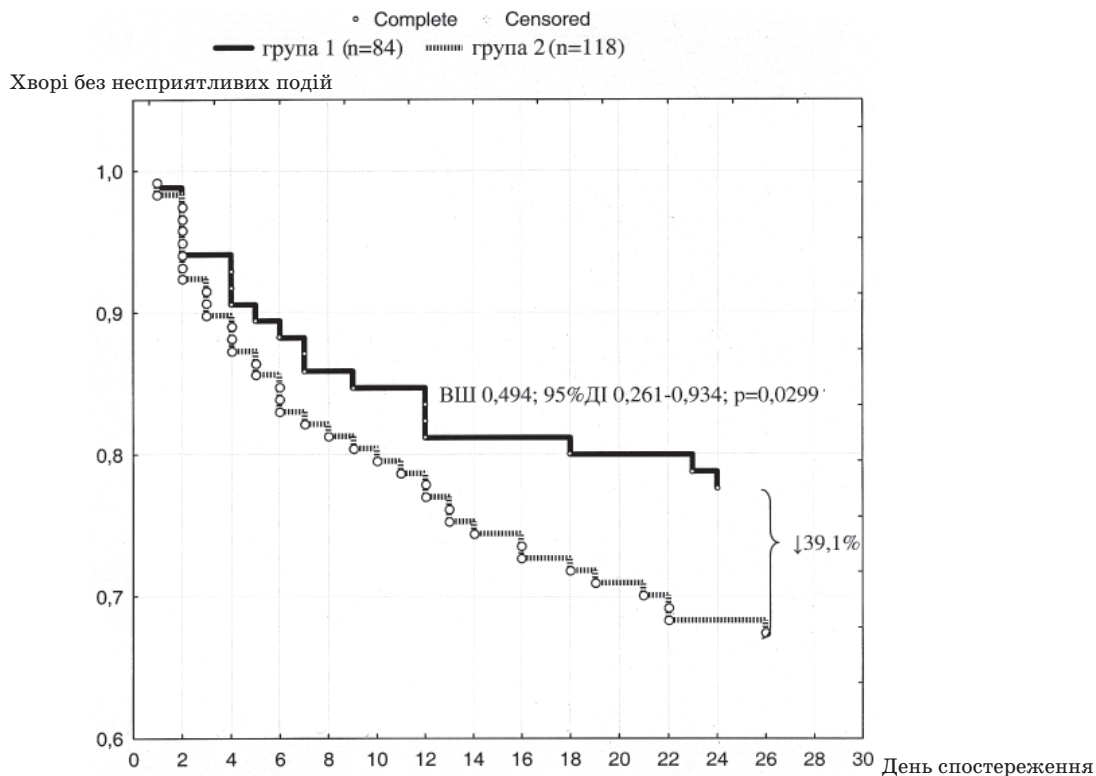


Рис. 1. Зменшення частоти несприятливих подій протягом 30 днів у хворих на ГІМ похилого віку під впливом терапії клопідогрелем з аспірином: ВШ — відношення шансів

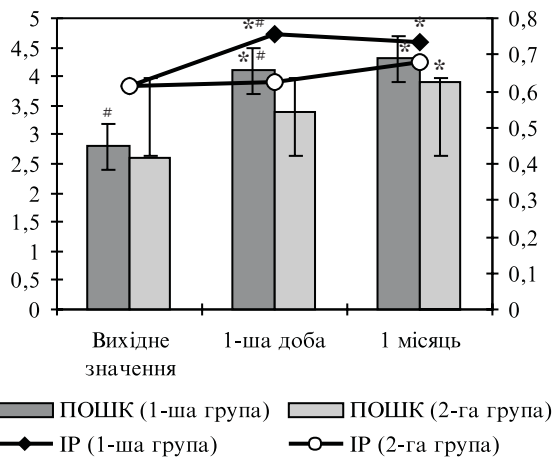


Рис. 2. Динаміка показників функції ендотелію у хворих на ГІМ похилого та старечого віку в залежності від лікування клопідогрелем протягом 1 місяця після ФЛТ. $p < 0,05$; достовірно при порівнянні з показником: * на 1-шу добу; # 2-ї групи.

При аналізі показників тромбоцитарної ланки гемостазу в ході лікування (табл. 4) було визначено, що в групі хворих, які отримували клопідогрель з аспірином, спонтанна та індукована агрегація достовірно пригнічувалась значно сильніше, ніж в групі хворих, що отримували аспірин. Вірогідні розбіжності визначалися лише в показниках АДФ-індукованої агрегації, які у 1-й групі у першу добу

були на 30,1 % ($p=0,042$) зменшеними по відношенню до вихідного рівня. Аналогічний показник у 2-й групі був на 20,2 % вищим, ніж у 1-й групі.

Достовірні зміни тромбоцитарного гемостазу під впливом раннього призначення клопідогрелю хворим похилого та старечого віку і збільшення ПОШК, ймовірно, пов'язані нелінійно, тоді, як відомо, тенденція до покращання ендотеліальної функції з перших діб розвитку ГІМ має виключно важливе прогностичне значення [2, 9, 12].

Наші результати узгоджуються з висновками дослідження COMPELL (2005 р.), що засвідчує клінічну ефективність комбінованої антитромбінової терапії у 46 тис. хворих з ГКС з підйомом сегмента ST, призводить до достовірного 9 % зниження ризику смерті, реінфаркту та інсульту в групі хворих, які отримували комбіновану антитромбінову терапію, у склад якої входить клопідогрель.

Динаміка показників гемокоагуляційного гемостазу подана в табл. 5. Зміни коагуляційно-плазмового гемостазу протягом одномісячної терапії клопідогрелем показали відсутність вірогідних відмінностей в досліджуваних групах. Зменшення рівнів фібриногену з 3-го дня лікування може свідчити, скоріше, про певний протизапальний ефект тіенопїрїдину. Тенденція до скорочення фібринолі-

Таблиця 4. Порівняльна оцінка показників спонтанної та індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ГІМ після ФЛТ у залежності від використання клопідогрелю у складі комбінованої антитромбінової терапії, од

Показник агрегації	Термін спостереження, доба	Група	
		1-ша (n=84)	2-га (n=118)
Ступінь спонтанної агрегації	Вихідний стан	18,4±1,8	17,8±1,2
	1-ша	17,7±1,7	18,1±1,7
	7-ма	12,5±1,1 [#]	14,3±1,2 [#]
	30-та	15,2±2,1	13,6±1,2 [#]
АДФ-індукована агрегація (0,5 мМ)	Вихідний стан	60,5±4,6	58,4±4,4
	1-ша	42,7±2,8 ^{*#}	52,6±4,2
	7-ма	36,2±3,1 ^{*#}	48,3±3,6
	30-та	34,2±3,0 ^{*#}	46,8±3,6 [#]
Адреналініндукована агрегація	Вихідний стан	51,3±6,3	48,3±6,8
	1-ша	49,4±4,1	47,7±3,6
	7-ма	48,9±3,8	48,6±3,6
	30-та	44,8±6,2 [#]	46,6±5,4

Примітка. p<0,05; достовірно при порівнянні: * з аналогічним показником 2-ї групи; # з вихідним показником.

Таблиця 5. Коагуляційні показники та зміни фібринолітичної системи у хворих на ГІМ похилого віку після одномісячного лікування клопідогрелем з аспірином

Показник плазмового гемостазу	Група		Розбіжність поміж групами	
	1-ша (n=84)	2-га (n=118)	%	p
Час згортання, хв	6,27±0,07	6,03±0,06	4,0	0,62
Гематокрит	44,2±4,1	47,3±4,2	7,3	0,43
ЧАТЧ, с	36,0±3,4	38,4±2,8	6,4	0,28
Тромбіновий час, с	17,3±1,7	19,9±2,9	11,3	0,16
Фібриноген, г/л	2,6±0,1	3,2±0,2	34,4	0,052
Фібринолітична активність еуглобуліну плазми, хв	118,0±11,3	134,2±14,0	12,0	0,086
Толерантність плазми до гепарину, хв	7,6±0,7	7,8±0,8	3,6	0,64
Час рекальцифікації плазми, с	136,3±14,4	128,3±20,0	6,3	0,13
Антитромбін III, %	46,6±4,7	54,2±5,5	14,8	0,104
Антиплазмін, %	92,8±9,4	96,1±9,7	4,2	0,28

тичної активності еуглобуліну плазми через місяць лікування супроводжувалась зменшенням рівнів АТІІІ, що також не носило достовірного характеру.

Важливим, на наш погляд, є аналіз перебігу ГІМ у залежності від режиму призначення клопідогрелю. З цією метою серед хворих 1-ї групи було виділено 40 осіб, яким давали 300 мг клопідогрелю перед проведенням ФЛТ з подальшим прийомом 75 мг на добу, — 1а група. Інші 44 особи приймали клопідогрель в дозі 75 мг на добу з першого дня ГІМ, однак тільки після ФЛТ, — 1б група.

Частота несприятливих подій протягом 30 днів у залежності від режиму використання клопідогрелю подана в табл. 6.

Як видно з даних табл. 6, у 1а групі випадків смерті протягом 30 днів не спостерігалось, тоді як в групі, де клопідогрель призначали одразу після ФЛТ (як і в групі аспірину), вона відмічалась в 3 хворих (6,8 %). Післяінфарктна стенокардія вдвічі частіше відмічалась в групі хворих на ГІМ з попереднім ФЛТ прийомом навантажувальної дози. Однак у зв'язку з невеликою кількістю пацієнтів з несприятливими подіями протягом 30 днів з моменту

Таблиця 6. Частота несприятливих подій у хворих на ГІМ після ФЛТ протягом 30 днів при лікуванні різними режимами клопідогрелю у поєднанні з аспірином

Несприятлива подія	Досліджувана група				p
	1a (n=40)		1b (n=44)		
	абс.	%	абс.	%	
Серцево-судинна смерть	0	0	3	6,8	0,0926
Реінфаркт	1	2,5	1	2,3	0,9456
Післяінфарктна стенокардія	2	5,0	4	9,1	0,4672
Серцева недостатність	3	7,5	4	9,1	0,7922
Смерть + реінфаркт + післяінфарктна стенокардія + серцева недостатність	6	15,0	12	27,3	0,1710

ІМ отримати достовірні результати не вдалося. Кількість хворих з ознаками серцевої недостатності в 1a та 1b групах була однаковою. За сукупною кінцевою точкою смерть + реінфаркт + післяінфарктна стенокардія перевага спостерігалась саме в 1a групі — 15,0 % проти 27,3 % ($p=0,17$). Цікаво, що сукупна точка в 1a групі мала зменшення саме за рахунок відсутності випадків смерті та зниження кількості випадків реінфарктів, а також післяінфарктної стенокардії.

З метою оцінки ступеня відкриття інфарктзалежної вінцевої артерії крім клінічних методів дослідження реперфузійного синдрому всім хворим виконували моніторинг ЕКГ з визначенням максимального значення інтервалу ST (в мм), сумарного значення ST, розрахованого за відведеннями I, AVL, V1–V6 для переднього ГІМ, та у відведеннях II, III, AVF і, можливо, V5, V6 — для заднього за методикою K. Schroder et al. (2001). Протягом ФЛТ (максимально до 90-ї хвилини з початку процедури) ми аналізували зміни цих показників, що давало нам уяву про ступінь ефективності відновлення кровотоку у інфарктзалежній вінцевій артерії. Ряд авторів підтверджує високу специфічність та прогностичне значення цієї методики в ході проведення паралельних ангіографічних досліджень [7–9].

При аналізі зниження (резольції) максимального та сумарного сегмента ST в ході про-

ведення ФЛТ зменшення цих показників більш ніж на 70 % вважалось повним, 30–70 % — частковим, менш ніж на 30 % — незначним [12].

Зниження як максимального, так і сумарного рівнів сегмента ST частіше визначалось в групі хворих, які отримували клопідогрель (рис. 3), однак середнє зниження цих показників залежало від терміну прийому та дози тієнопіридину.

При використанні дози 300 мг клопідогрелю, що передувало проведенню ФЛТ, більш ніж на 70 % максимальне зниження ST спостерігалось у 27,3 % хворих, що було майже вдвічі вищим ($p=0,042$), ніж у 2-й групі. Іншими словами, реканалізація (за резолюцією сегмента ST) інфарктзалежної вінцевої артерії під впливом попередньої (навантажувальної) дози клопідогрелю 300 мг на 90-й хвилині ФЛТ спостерігалась майже в кожного третього пацієнта. При використанні 75 мг клопідогрелю відразу після ФЛТ цей показник майже не відрізнявся від контрольного (14,3 та 16,7 % відповідно). Цей факт підтверджувався динамікою сумарного сегмента ST. Помірне (30–70 %) зменшення максимального значення ST по групах було майже однаковим і коливалось у межах 50,2 та 58,0 %. У разі резолюції сумарного значення ST більше 30 % (рис. 3) кількість хворих з цією ознакою не розрізнялась (72, 75 та 78 %

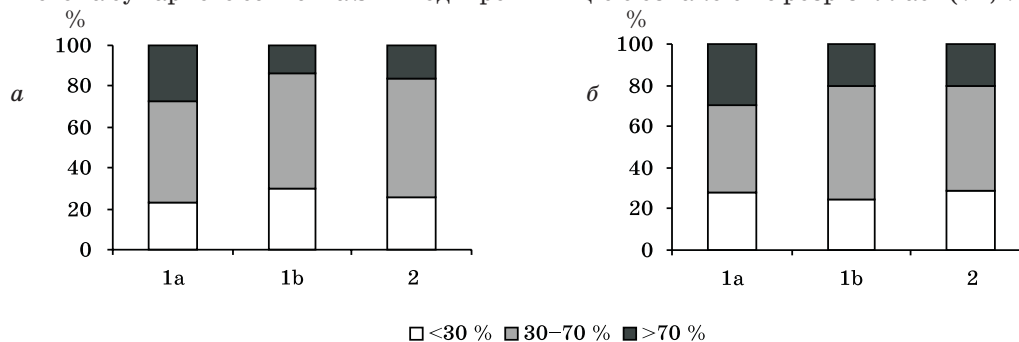


Рис. 3. Зміни показників максимального (а) та сумарного (б) значення елевачії сегмента ST на 90-й хвилині ФЛТ у залежності від режиму комбінованої антитромбінової терапії

відповідно) по групах. Цікаво, що незначна реакція зниження сумарного значення ST (менше 30 %) спостерігалась майже в кожного третього пацієнта, що приймали тільки аспірин.

Наведені факти, співставлені з кількістю негативних подій (смерть або реінфаркт, або стенокардія, або серцева недостатність) протягом госпітального періоду, підтверджують думку про додатковий позитивний ефект клопідогрелю в дозі 300 мг, призначеного попередньо до ФЛТ. Для обґрунтування цієї думки ми провели дослідження спонтанної та АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів, результати якого подані в табл. 7.

При аналізі даних табл. 7 встановлено, що вихідні значення спонтанної та АДФ-залежної агрегації тромбоцитів у хворих похилого та старечого віку вказували на значну акти-

ранньої смерті, рецидуванні ГІМ та ранньої післяінфарктної стенокардії в цих хворих. Разом з тим сама ФЛТ достовірно не впливає на індуковану агрегацію тромбоцитів.

Частота геморагічних ускладнень (кровотеч) в обох групах була невисокою (табл. 8).

В 1-й групі у 27 (32,1 %) хворих і у 2-й — у 35 (29,7 %) спостерігались гематоми в місцях ін'єкцій, кровоточивість ясен, незначне зниження рівня гемоглобіну тощо. Лише в 1 хворого, що приймав клопідогрель з аспірином, на 3-му тижні післяінфарктного періоду спостерігалась виражена гематурія з анемією та циркуляторними розладами, що вимагала повторних гемотрансфузій.

Не було відмічено негативного впливу комбінованої антитромбінової терапії на кількість тромбоцитів (рис. 4).

Таблиця 7. Зміни показників агрегації тромбоцитів у хворих на ГІМ похилого та старечого віку після ФЛТ у залежності від режиму призначення клопідогрелю

Агрегація тромбоцитів	Термін спостереження	Група	
		1a (n=40)	1b (n=44)
Спонтанна	Вихідний стан	18,3±1,8	17,9±1,8
	1-ша доба	12,7±1,2* [#]	17,5±1,4
	Через 7 діб	14,5±1,2	16,2±1,6
	Через 30 діб	13,1±1,2*	14,3±1,3
АДФ-індукована, %	Вихідний стан	58,3±15,7	54,3±13,6
	1-ша доба	31,5±13,2* [#]	48,6±14,4
	Через 7 діб	37,2±11,7*	35,6±12,2*
	Через 30 діб	34,8±11,3	36,0±12,3

Примітка. $p < 0,05$; достовірно при порівнянні: * з вихідним показником; # з показником 1b групи.

вацію тромбоцитів у відповідь на гостру ішемію. Протягом 1-ї доби з моменту ФЛТ навантажувальна терапія клопідогрелем сприяла пригніченню спонтанної агрегації на 30,7 % ($p=0,015$), АДФ-індукованої агрегації майже вдвічі (на 46 %; $p=0,006$). Цей результат узгоджується з загальною думкою про недостатнє гальмування АДФ-залежних рецепторів активованих тромбоцитів у 1-шу добу ГІМ призначенням стандартної дози 75 мг. На кінець 7-ї доби в 1a групі показники агрегації співпадали з аналогічними в групі, де антитромбінова терапія клопідогрелем мала менш агресивний режим. Необхідно зазначити, що показники АДФ-залежної агрегації тромбоцитів залишались зменшеними в обох групах на 36,2 % ($p=0,034$) та 34,5 % ($p=0,041$) відповідно по відношенню до вихідних.

При екстраполяції наведених результатів на час розвитку основних несприятливих подій у хворих на ГІМ після ФЛТ можна зробити припущення, що активовані тромбоцити відіграють важливу роль у розвитку

Кількість тромбоцитів у 1a групі у 1-шу добу (після ФЛТ) була дещо меншою, ніж в 1b та 2-й групах, однак за абсолютними значеннями знаходилась у межах норми.

В [7, 9] вказувалось на певну небезпеку у використанні декількох антитромбогенних препаратів. Зокрема, повідомлялось про 12 % частоту кровотеч, серед них 2 тяжкі, що скінчилися смертю пацієнтів, серед інфарктних хворих, що приймали t-РА, гепарин разом з клопідогрелем [12, 13]. Безперечно, частка малих геморагій у нашому дослідженні була вищою, ніж у попередніх дослідженнях [8, 10], і пов'язана, насамперед, з проведенням попередньої ФЛТ. В цілому, поява їх не вимагала відміни препарату або спеціальних методів корекції гемостазу.

В літературі широко дискутується питання підбору ефективної й однозначно безпечної антитромбінової терапії хворих на ГІМ. Результати досліджень COMMIT/CCS-2 та CLARITY-TIMI 28, проведених у близько 50 000 хворих, не довели достовірного збіль-

Таблиця 8. Частота випадків побічної дії та ускладнень при використанні клопідогрелю в складі комбінованої антитромбінової терапії

Ускладнення	Група				Достовірність розбіжностей	
	1-ша (n=84)		2-га (n=118)		χ^2	p
	абс.	%	абс.	%		
Кровоточивість ясен	6	7,1	8	6,8	0,01*	0,9295
Гематоми в місці ін'єкції	10	11,9	13	11,0	0,04	0,8448
ШКК	0	0	0	0	—	—
Геморагічний інсульт	0	0	0	0	—	—
Носові кровотечі	0	0	1	0,8	—	—
Ано-генітальні кровотечі	0	0	0	0	—	—
Макрогемарурія	1	1,2	0	0	—	—
Зниження Нв нижче 100 г/л	4	4,8	6	5,1	0,05*	0,8251
Всього	21	25,0	28	23,7	0,04	0,8352

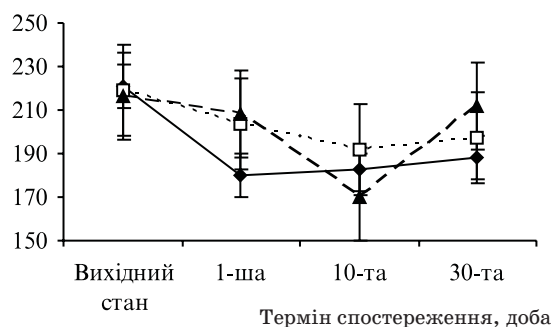
* χ^2 — з поправкою Йетса.

Рис. 4. Динаміка рівня тромбоцитів у залежності від режиму призначення клопідогрелю з аспірином хворим на ГІМ похилого та старечого віку

шення значних геморагій при використанні клопідогрелю [5, 12]. Навпаки, призначення антитромбоцитарних препаратів інших груп і зокрема інгібіторів глікопротеїнових рецепторів Пв/Ша в якості додаткової реперфузійної терапії, хоч і достовірно зменшує кількість подальших ішемічних подій протягом госпітального періоду, однак підвищує кількість геморагічних ускладнень без зменшення 30-денної летальності [3, 5, 14]. В цілому, геморагічні ускладнення можуть сягати 35 % і тромбоцитопенія визначається частіше серед хворих, що отримали абсіксимаб в комбінації з ретельплазою [7, 12].

Таким чином, ФЛТ суттєво не впливає на пригнічення активованих тромбоцитів (за результатами індукованої агрегації тромбоцитів) у хворих на ГІМ, тому використання тіенопіридинів, а саме клопідогрелю в комбінації з аспірином, в ранній термін інфаркту з ФЛТ у хворих похилого та старечого віку патогенетично виправдане.

Висновки

1. Використання клопідогрелю в складі комплексної антитромбінової терапії (аспірин + гепарин/НМГ) на 39,1 % ($p=0,0299$) зменшує кількість несприятливих подій (смерть + реінфаркт + післяінфарктна стенокардія + серцева недостатність) протягом першого місяця лікування.

2. Призначення клопідогрелю в навантажувальній дозі 300 мг з аспірином 100 мг перед фібринолітичною терапією приводить до більш частого та більш повного відкриття інфаркт-залежної коронарної артерії за динамікою зниження максимального та сумарного значення сегмента ST на 90-й хвилині фібринолізу, що узгоджується з достовірним пригніченням спонтанної та індукованої АДФ агрегації тромбоцитів протягом першої доби лікування.

3. Потужний антишемічний ефект клопідогрелю з аспірином протягом госпітального періоду гострого інфаркту міокарда з елевациєю ST після фібринолітичної терапії у хворих похилого віку проявляється у достовірному зменшенні випадків післяінфарктної стенокардії майже вдвічі.

4. Зменшення абсолютного ризику розвитку ускладнень гострого інфаркту міокарда у хворих, які приймали клопідогрель з аспірином, дозволяє спрогнозувати збереження 1 життя від смерті або реінфаркту при лікуванні 9,9 хворих на гострий інфаркт міокарда у віці старше 65 років.

5. Тривала антитромбінова терапія навіть з попереднім по відношенню до фібринолітичної терапії призначенням клопідогрелю добре переноситься хворими похилого та старечого віку та безпечна в плані виникнення геморагічних ускладнень.

Література

1. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction — Executive summary // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2007. — Vol. 44. — P. 671–719.
2. Пархоменко А. Н. Патофизиология острых тромбозов венечных артерий сердца. Представление о патогенезе острых коронарных синдромов / А. Н. Пархоменко // *Укр. кардіол. журн.* — 2002. — № 3. — С. 4–14.
3. DeLemos J. A. Thrombosis in myocardial infarction. Early noninvasive detection of failed epicardial reperfusion after fibrinolytic therapy / J. A. DeLemos, D. A. Morrow, C. M. Gibson // *Am. J. Cardiol.* — 2001. — Vol. 88. — P. 353–358.
4. Gibson C. M. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in AMI / C. M. Gibson, C. P. Cannon, S. A. Murphy // *Circulation.* — 2002. — Vol. 105. — P. 1909–1913.
5. WHO MONICA Project Principal Investigators. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration // *J. Clin. Epidemiol.* — 2007. — Vol. 41. — P. 105–114.
6. Anderson R. D. Predicting outcome after thrombolysis in AMI according to ST-segment resolution at 90 minutes: A substudy of the GUSTO III trial / R. D. Anderson, H. D. White, E. M. Ohman // *Am. Heart J.* — 2003. — Vol. 144. — P. 81–88.
7. Members of the Statistics Committee and Stroke Statistics. Heart disease and stroke statistics — 2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee / T. Thom, N. Haase, W. Rosamond [et al.] // *Circulation.* — 2006. — Vol. 113. — P. e85–e151.
8. Батушкін В. В. Особливості порушення судинно-тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу при гострому коронарному синдромі у хворих похилого віку та шляхи його корекції / В. В. Батушкін // *Лабораторна діагностика.* — 2007. — № 4. — С. 7–14.
9. Yusuf S. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. The clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators / S. Yusuf, F. Zhao, S. R. Mehta // *N. Engl. J. Med.* — 2001. — Vol. 345. — P. 494–505.
10. Сочетанное применение надропарина кальция и клопидогреля в остром периоде Q-инфаркта миокарда в предупреждении ранних осложнений / В. В. Батушкін, В. Л. Мальчевский, Т. Ю. Пучкова, Н. П. Ченцова // *Укр. кардіол. журн.* — 2002. — № 5. — С. 67–72.
11. Роль функционального состояния эндотелия и тромбоцитов в патогенезе ишемии миокарда у пациентов пожилого возраста с ишемической болезнью сердца / В. Ю. Лишневская, О. В. Коркушко, К. Г. Саркисов, Г. В. Дужак // *Укр. кардіол. журн.* — 2001. — № 2. — С. 37–40.
12. Effect of clopidogrel plus aspirin on tissue perfusion and coronary flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: a new reperfusion strategy / A. Dogan, M. Ozgul, M. Ozaudin [et al.] // *Am. Heart J.* — 2005. — Vol. 149 (6). — P. 1037–1042.
13. Bassand J. P. Clopidogrel-rtPA-heparin combination in the treatment of AMI / J. P. Bassand, R. Cariou, G. Grollier // *Semin. Thromb. Hemost.* — 1999. — Vol. 25. — P. 69–75.
14. Schroder K. Extend of ST-segment deviation in the single ECG lead 90 min after thrombolysis as a predictor of medium term mortality in AMI / K. Schroder, K. Wegschaider, U. Zeymer // *Lancet.* — 2001. — Vol. 358. — P. 1479–1486.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КЛОПИДОГРЕЛЯ С АСПИРИНОМ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА С ЭЛЕВАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ST У ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА ПОСЛЕ ФИБРИНОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ: ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДИСТО-ТРОМБОЦИТАРНОГО И ГЕМОКОАГУЛЯЦИОННОГО ГЕМОСТАЗА
В.В. Батушкін

В целях оценки эффективности раннего назначения клопидогреля в составе комбинированной антитромбиновой терапии на улучшение раннего прогноза протекания ОИМ путем изменения сосудисто-тромбоцитарного и гемоккоагуляционного гемостаза было обследовано 202 больных с ОИМ с элевацией сегмента ST в возрасте (74,6±6,2) года. Показано, что использование клопидогреля в составе комплексной антитромбиновой терапии на 39,1 % (p=0,0299) уменьшает количество неблагоприятных событий (смерть + реинфаркт + послеинфарктная стенокардия + сердечная недостаточность) на протяжении первого месяца лечения. Назначение клопидогреля в нагрузочной дозе 300 мг перед фибринолитической терапией приводит к более частому и более полному открытию инфарктзависимой коронарной артерии по динамике снижения максимального и суммарного значения сегмента ST на 90-й минуте фибринолиза, что согласуется с достоверным угнетением спонтанной и индуцированной АДФ агрегации тромбоцитов. Мощный антиишемический эффект проявляется в достоверном снижении случаев послеинфарктной стенокардии почти вдвое. Уменьшение абсолютного риска развития осложнений острого инфаркта миокарда в группе больных, принимавших клопидогрель с аспирином, позволяет спрогнозировать сохранение 1 жизни от смерти или реинфаркта при лечении 9,9 больных с острым инфарктом миокарда в возрасте старше 65 лет. Длительная антитромбиновая терапия даже с предшествующим по отношению к фибринолитической терапии назначением клопидогреля хорошо переносится и безопасна в плане возникновения геморрагических осложнений.

Ключевые слова: острый инфаркт миокарда с элевацией сегмента ST у больных пожилого возраста, эндотелиальная дисфункция, нарушения тромбоцитарного и гемоккоагуляционного гемостаза, клопидогрель с аспирином после фибринолитической терапии.

USING OF CLOPIDOGREL WITH ASPIRIN AT ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION WITH SEGMENT ST ELEVATION IN ELDERLY AGE PATIENTS AFTER FIBRINOLYTIC THERAPY: CHANGES OF VESSEL-PLATELET AND HEMOCOAGULATIVE HEMOSTASIS**V.V. Batushkin**

With the purpose an estimation of effectiveness early purpose clopidogrel in structure of combined antiplatelet therapies on improvement of the early outcome acute myocardial infarction by improving vessel-platelet and hemocoagulative hemostasis 202 patients with acute myocardial infarction with segment ST elevation in the age of (74,6±6,2) year have been surveyed. It was shown, that use zilt in structure of complex antiplatelet therapies on 39,1 % ($p=0,0299$) reduces quantity of adverse events (death + reinfarction + postinfarction angina + heart failure) during the first month of treatment. Purpose of clopidogrel in a loading doze of 300 mg before fibrinolytic therapy infarction-dependent coronary artery on dynamics reduction in the maximal and total value of segment ST on 90th minute fibrinolysis leads to more frequent and more full opening, that is coordinated with authentic depression spontaneous and ADP-induced aggregation of platelets. The powerful antiischemic effect is shown in authentic decrease in cases postinfarction angina almost twice. Reduction of absolute risk of development of complications acute myocardial infarction in group of clopidogrel with aspirin allows to predict preservation of 1 life from death or reinfarction at treatment of 9,9 patients with acute myocardial infarction in the age after 65 years. Long antiplatelet therapy even with previous fibrinolysis purpose clopidogrel is well carried and is safe by way of occurrence hemorrhagic complications.

Key words: acute myocardium infarction at patients in elderly age, endothelial dysfunction, infringements of platelets and hemocoagulative hemostasis, clopidogrel.

Поступила 02.12.08

ВПЛИВ ПОРУШЕННЯ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА РЕОЛОГІЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ КРОВІ НА ФОРМУВАННЯ НЕФРОПАТІЇ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2-ГО ТИПУ

О.В. Граніна

*Харківський національний медичний університет
Харківська обласна клінічна лікарня*

При обстеженні 75 хворих на цукровий діабет 2-го типу виявлені зміни вуглеводного обміну, функціонального стану нирок та реологічних властивостей крові, які викликають структурно-функціональні зміни стінок судин нирок та сприяють формуванню діабетичної нефропатії.

Ключові слова: цукровий діабет 2-го типу, діабетична нефропатія, вуглеводний обмін, реологічні властивості крові.

Друга половина ХХ сторіччя характеризується значним розповсюдженням цукрового діабету (ЦД) 2-го типу. Поширеність ЦД 2-го типу зростає дуже швидко як у чоловіків, так і у жінок. У різних частинах світу ЦД 2-го типу входить до трійки нозологій, що зумовлюють найвищу інвалідизацію та смертність [1]. При цьому слід пам'ятати, що хворих на ЦД 2-го типу становлять близько 85–90 % усіх хворих на діабет [2]. Цей тип ЦД може включати перевагу інсулінорезистентності з відносним дефіцитом інсуліну або перевагу секреторного дефекту з інсулінорезистентністю [3].

Найбільшу загрозу життю хворих на ЦД становлять ураження нирок — діабетична нефропатія (ДН) [4–6]. ДН — специфічне, прогресуюче, одне з найнебезпечніших судинних ускладнень ЦД. Слід зазначити, що у 30 % хворих на ЦД вже в дебюті захворювання може виявлятися мікроальбумінурія [7]. Чинниками, що сприяють ураженню нирок при ЦД, є інфекція та обструкція сечовивідних шляхів, дія нефротоксичних субстанцій, метаболічних порушень, артеріальної гіпертензії та протеїнурії [8–10]. Серед патогенетичних аспектів у розвитку ДН важливу роль відіграють зміни реологічних властивостей крові. У доступній літературі є окремі повідомлення про порушення коагулограми при ЦД, але без впливу цих порушень на розвиток ДН. Вивчення всіх аспектів дозволить розширити уявлення про формування ДН при ЦД 2-го типу.

Мета роботи — визначити стан реологічних властивостей крові у хворих з ДН та їх кореляційний зв'язок з функціональними показниками нирок та вуглеводного обміну.

Матеріал і методи. Обстежено 75 хворих на ЦД 2-го типу. Діагноз формулювався відповідно до класифікації ЦД (ВООЗ, 1985, 1999).

Діагноз встановлювали за наявності одної з таких умов: клінічні симптоми ЦД у поєднанні з рівнем глюкози у венозній (капілярній) крові у невизначений час (без урахування часу та прийняття їжі), більшим або рівним 11,1 ммоль/л; рівень глюкози у венозній (капілярній) крові натще (голодування не менше 8 годин) більший або рівний 6,1 ммоль/л; рівень глюкози у венозній (капілярній) крові через 2 години після навантаження глюкозою (75 г) більший або рівний 11,1 ммоль/л. Серед обстежених були виділені хворі з ДН відповідно до класифікації С.Е. Могенсен (1983). Всі обстежені були розподілені на групи за доклінічними ступенями ДН: 1-ша група — 21 хворий з ДН I ступеня; 2-га — 32 хворих з ДН II ступеня; 3-тя — 22 хворих з ДН III ступеня.

Хворі усіх груп скаржилися на сухість у роті (47 хворих), поліурію (50), полідипсію (49), необґрунтовану втрату маси тіла (39). Контрольну групу склали 20 здорових донорів. Серед обстежених були чоловіки і жінки віком від 20 до 65 років.

Тривалість захворювання обстежених дорівнювала: до 1 року — 1 хворий; 2–5 років — 19; 6–10 років — 21; понад 10 років — 34 хворих. Основні клінічні ознаки у хворих на ЦД залежали від стану компенсації вуглеводного обміну, ступеня тяжкості та наявності пізніх ускладнень ЦД.

В обстежених хворих були діагностовані: компенсований ЦД — у 5 хворих, субкомпенсований ЦД — у 60, декомпенсований ЦД — у 10, тяжкий перебіг — у 61 хворого, середньої тяжкості — у 13, легкий перебіг — у 1, ретинопатія — у 66, нефропатія — у 75 хворих.

Показники ультразвукового сканування нирок та сечовивідних шляхів були такими: нефромегалія (об'єм нирок понад 170 см³):

при ДН I ступеня — у 3 хворих, при ДН II ступеня — у 8, при ДН III ступеня — у 18; ущільнення чашечно-мискового комплексу: при ДН II ступеня — у 4 хворих, при ДН III ступеня — у 8; розширення порожнини нирок: при ДН I ступеня — у 3, при ДН II ступеня — у 12, при ДН III ступеня — у 15; ущільнення паренхіми нирок: при ДН I ступеня — у 2, при ДН II ступеня — у 6, при ДН III ступеня — у 12; асиметричне підвищення ехогенності нирок вогнищового характеру: при ДН I ступеня — у 3, при ДН II ступеня — у 13, при ДН III ступеня — у 16; асиметричне підвищення ехогенності нирок дифузного характеру: при ДН I ступеня — у 1, при ДН II ступеня — у 1, при ДН III ступеня — у 2 хворих.

Збільшення розмірів нирок у окремих хворих може бути ознакою тривалої гіперфункції нирок, що характерно для пацієнтів з тривалим незадовільним станом компенсації вуглеводного балансу, високим рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}).

ДН діагностували з урахуванням показників швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), екскреції альбумінів із сечею (ЕМА), рівня креатиніну та сечовини у сироватці крові. У групу обстежених включали хворих із доклінічними ступенями ДН (С.Е. Mogensen, 1983), для яких характерними були ознаки гіперфункції, ранніх структурно-функціональних змін нирок та проявів ДН, які зростали при ДН II ступеня і стабілізувалися при ДН III ступеня.

Встановлені такі основні клінічні та антропологічні ознаки в обстежених хворих на ЦД: астения (у 52 хворих), епізоди гіпоглікемії (у 51 хворого), епізоди кетоацидозу (у 42 хворих), індекс маси тіла (ІМТ) — $(29,4 \pm 0,26)$ кг/м²; ОТ/ОС — $0,97 \pm 0,02$; ЧСС — $(87,9 \pm 2,6)$ уд./хв; САТ — $(183,4 \pm 7,0)$ мм рт. ст.; ДАТ — $(103,9 \pm 3,7)$ мм рт. ст.; інсулінотерапія (у 63 хворих), добова доза інсуліну — $(47,9 \pm 2,8)$ ОД/кг. Велике значення при обстеженні хворих на ЦД мало визначення ІМТ та відношення ОТ/ОС, що дозволяло розрахувати ступінь розвитку ожиріння та особливості його клінічного вираження.

Збільшення ІМТ, показників відношення ОТ/ОС, андрогенний тип накопичення жирової клітковини можуть бути віднесені до факторів ризику при ДН.

Для верифікації діагнозу ДН при ЦД у обстежених хворих здійснювали комплекс лабораторних, біохімічних та інструментальних методів дослідження.

Лабораторні дослідження включали клінічний аналіз крові та сечі, дослідження сечі за Зимницьким, Нечипоренком, визначення ШКФ, концентрації сечовини та креатиніну в сироватці крові.

Для оцінки стану вуглеводного обміну досліджували добовий глікемічний профіль з

визначенням рівня глюкози натще, до та через 90 хвилин після сніданку, обіду та вечері, а також о 24-й та 3-й годині. Глюкозу крові досліджували глюкозоксидазним методом. Для моніторингу вуглеводного обміну застосовували такі показники: ГКН — середній добовий вміст глюкози натще; ГКП — середня постпрандіальна глікемія; ГКА — середня амплітуда коливань глікемії протягом доби. Як інформативний метод характеристики довгострокового глікемічного контролю використовували визначення HbA_{1c} за допомогою набору «Діабет-тест». Вміст кетонових тіл у сечі визначали за методом Ланге. Концентрацію імунореактивного інсуліну визначали з використанням набору реактивів Інституту біоорганічної хімії Національної академії наук Білорусії (Мінськ) — рио-ИНС-ПГ-125J, рекомендованого для дослідження імунореактивного інсуліну в сироватці крові методом радіоімунологічного аналізу. Для уточнення чутливості тканин до інсуліну використовували показник НОМА-IR, який розраховували за формулою $[\text{інсулін натще (мкОД/мл)} \times \text{глюкоза натще (ммоль/л)}] / 22,5$. Показники протромбінового індексу (ПТИ) визначали уніфікованим методом, вміст фібриногену в сироватці крові — уніфікованим колориметричним методом, вміст фібронектину — за допомогою набору реагентів для імуноферментного визначення ЗАТ «НВО Иммунотех» (Москва).

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою розробленої карти для тематичних хворих, адаптованої до обробки одержаних показників за допомогою програми Microsoft Excel.

Результати та їх обговорення. При дослідженні стану вуглеводного обміну виявлені такі зміни (табл. 1): достовірне підвищення рівня глюкози натще в усіх хворих на ЦД 2-го типу; рівень постпрандіальної глікемії був вірогідно підвищений; амплітуда добових коливань глікемії мала лише тенденцію до підвищення; показники HbA_{1c} , вірогідно прогресуючи, збільшувалися паралельно формуванню ДН у всіх групах хворих. Зростаюча інсулінова недостатність перебігала з вірогідно прогресуючим індексом чутливості до інсуліну (індекс НОМА-IR), який вірогідно переважав при ДН II та III ступенів у хворих на ЦД 2-го типу.

Функціональний стан нирок змінювався відповідно до зростаючої глікемії, а також відповідно до рівня креатиніну, сечовини, ЕМА, ШКФ та наявності СРП. Рівень креатиніну та сечовини у сироватці крові вірогідно збільшувався відповідно до зростаючого рівня ЕМА та СРП. Рівень креатиніну був менш ніж 125 мкмоль/л з переважанням у 2-й та 3-й групах. Характерні зміни встановлено і з боку

Таблиця 1. Показники вуглеводного обміну та функціонального стану нирок у хворих на ЦД 2-го типу з ДН

Показник	Контрольна група	Хворі на ЦД 2-го типу з ДН		
		I ступеня (n=21)	II ступеня (n=32)	III ступеня (n=22)
ГКН, ммоль/л	3,85±0,18	8,27±0,18*	10,60±0,20*	13,40±0,18*
ГКП, ммоль/л	4,79±0,24	9,77±0,17*	13,20±0,26*	14,90±0,16*
ГКА, ммоль/л	1,46±0,32	1,99±0,15	5,00±0,13*	4,90±0,14*
HbA _{1c} , %	4,72±0,34	8,89±0,16*	9,80±0,19*	11,80±0,17*
Інсулін, мкОД/мл	11,00±0,62	7,90±0,17*	7,40±0,15*	6,60±0,22*
Креатинін, мкмоль/л	91,80±2,00	92,80±1,33	105,30±0,50*	121,00±0,40*
Сечовина, ммоль/л	6,10±0,50	7,80±0,27*	9,70±0,52*	9,90±0,20*
ШКФ, мл/хв	118,90±3,40	150,40±0,75*	138,40±0,40*	110,50±0,70*
ЕМА, мг на добу	15,00±0,31	22,80±0,45*	100,30±1,00*	307,30±1,20*
СРП, мг/мл	2,60±0,09	3,94±0,17*	5,32±0,15*	8,22±0,18*
ГЧІ (НОМА-IR)	1,88±0,11	2,90±0,13*	3,48±0,16*	3,92±0,17*

* $p < 0,05$; достовірно при порівнянні з контролем. Тут і в табл. 2.

показників ШКФ, які вірогідно підвищувались при ДН I і II ступенів, а також вірогідно знижувались при ДН III ступеня. Крім того, встановлено вірогідне збільшення ЕМА із сечею у хворих на ДН I, II, III ступенів при ЦД 2-го типу. Результати дослідження показують, що порушення функціонального стану нирок у хворих на ЦД 2-го типу прогресувало з паралельним формуванням ДН I, II, III ступенів. У цих хворих встановлено також вірогідне зниження базального рівня інсуліну в сироватці крові та підвищення показників інсулінорезистентності (критерій НОМА-IR).

Виявлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем HbA_{1c} та ГКН і ГКП, які змінювались залежно від ступеня ДН при кожному типі ЦД по-різному. При цьому у хворих на ЦД 2-го типу позитивний кореляційний зв'язок між рівнем HbA_{1c} та ГКН, ГКП, навпаки, зі зростанням ступеня ДН зменшувався ($r=0,14$; $0,76$; $0,84$ для ГКН; $r=0,21$; $0,89$; $0,96$ при ГКП).

Виявлені кореляційні особливості, напевно, пов'язані з особливостями інсулінозалежності, інсулінорезистентності та феномена глюкозотоксичності, які формуються залежно від етіологічних факторів кожного типу захворювання. Відмічено негативний кореляційний зв'язок рівня HbA_{1c} з інсуліном. Рівень HbA_{1c} мав деякі особливості у змінах залежно від ступеня ДН. При ЦД 2-го типу зі зростанням ступеня ДН негативний кореляційний зв'язок збільшувався ($r=-0,11$; $-0,24$; $-0,35$), але при ДН III ступеня був на однаковому рівні ($r=-0,35$).

Результати досліджень підтверджують гіпотезу про те, що гіперглікемія підвищує активність протеїнази С у ендотеліальних

клітинах, внаслідок чого може збільшуватись утворення судинозвужувальних фракцій простагландинів і ендотеліну. Встановлено також, що гіперглікемія порушує утворення матриксу ендотеліальними клітинами, внаслідок чого збільшується товщина основної мембрани. Крім того, гіперглікемія збільшує синтез колагену IV типу та фібронектину ендотеліальними клітинами з підвищенням активності ферментів, які беруть участь у синтезі колагену [11].

Відомо, що при дефіциті інсуліну глюкогенез стимулюється глюкагоном, це спричиняє використання амінокислоти аланіну для синтезу глюкози у печінці та підсиленому розпаду тканинного білка, який є джерелом цієї амінокислоти.

Доклінічні форми ДН I, II і III ступенів при ЦД 2-го типу супроводжувались також змінами стану системи коагуляції крові (табл. 2), що проявлялось вірогідним прогресуючим збільшенням показників ПТТ, фібриногену та фібронектину. Підвищення показників системи коагуляції крові збільшувалось при кожному наступному ступені ДН і відображало ознаки коагулопатії, що формувалася. Вірогідно найвираженіші зміни рівня ПТТ, фібриногену, фібронектину в сироватці крові спостерігались при ДН III ступеня. Показники фібриногену та фібронектину можуть бути прогностичними маркерами ДН.

Встановлено, що показники системи коагуляції крові знаходились у залежності від кореляційного впливу HbA_{1c} залежно від ступеня ДН у хворих на ЦД 2-го типу. Певна закономірність у зростанні показників кореляції спостерігалась під впливом HbA_{1c} на рівень фібронектину ($r=0,45$; $0,71$; $0,85$). Подіб-

Таблиця 2. Показники коагулограми у хворих на ЦД 2-го типу з ДН

Показник	Контрольна група	Хворі на ЦД 2-го типу з ДН		
		I ступеня (n=21)	II ступеня (n=32)	III ступеня (n=22)
ПТТ, %	89,40±0,30	92,50±0,35*	103,70±2,00*	104,60±1,40*
Фібриноген, г/л	3,70±0,36	4,14±0,21	4,92±0,16*	4,83±0,12*
Фібронектин, мкг/мл	340,50±8,00	380,60±9,70*	412,30±8,20*	473,40±3,20*

на закономірність спостерігалась також внаслідок прямого кореляційного впливу фібрoneктину на ГКП, що зростав зі збільшенням ступеня ДН ($r=0,38; 0,76; 0,79$), що може свідчити про те, що підвищення рівня фібрoneктину протягом тривалого часу сприяє збереженню високого рівня глікемії.

Доведено, що фібрoneктин є маркером ендотеліальної дисфункції, а також враження ендотелію і судин у хворих на ЦД у цілому. Фібрoneктин плазми може відображати рівень ураження матриксу базальної мембрани судин при ЦД. Незадовільний глікемічний контроль призводить до «васкулотоксичного» ефекту ЦД зі зниженням ендотеліального шару судин, спричиняє експресію фібрoneктину та формування діабетичних мікроангіопатій.

Висновки

1. Розвиток доклінічних ступенів діабетичної нефропатії перебігає на тлі прогресу-

уючої хронічної гіперглікемії, інсулінорезистентності, високого рівня глікозильованого гемоглобіну та проявляється порушенням функції нирок зі змінами швидкості клубочкової фільтрації, зростаючою екскрецією альбумінів із сечею, помірним підвищенням вмісту креатиніну та С-реактивного протеїну, зростаючим рівнем фібрoneктину у хворих на цукровий діабет.

2. Порушення реологічних властивостей крові у хворих на цукровий діабет негативно впливає на структурно-функціональні зміни стінок судин та сприяє формуванню діабетичної нефропатії.

3. Встановлені кореляційні зв'язки між показниками вуглеводного обміну та реологічних властивостей крові у хворих на цукровий діабет, які розширюють наші уявлення про патогенетичні аспекти доклінічних ступенів діабетичної нефропатії.

Література

1. Катеренчук В. І. Цукровий діабет типу 2. Діагностика та лікування на стадії предіабету / В. І. Катеренчук // Міжнар. ендокринолог. журн. — 2007. — № 2 (8). — С. 52–56.
2. Боднар П. М. Проблеми терапії цукрового діабету II типу / П. М. Боднар // Міжнар. ендокринолог. журн. — 2005. — № 1. — С. 42–45.
3. Калининский А. В. Применение комбинированной терапии в коррекции углеводного обмена при сахарном диабете 2-го типа / А. В. Калининский // Міжнар. ендокринолог. журн. — 2006. — № 4 (6). — С. 36–40.
4. Воронцов А. В. Диабетическая нефропатия: патогенез и лечение / А. В. Воронцов, М. В. Шестакова // Проблемы эндокринологии. — 1996. — Т. 42, № 4. — С. 37–42.
5. Синеченко О. В. Поверхностное натяжение крови и мочи при диабетической нефропатии / О. В. Синеченко, В. Н. Казаков, В. Б. Фанейрман // Нефрология. — 2003. — Т. 7, № 1. — С. 40–47.
6. Парциальные функции почек у больных диабетической нефропатией / Ж. Д. Семидоцкая, И. А. Чернякова, Е. А. Красовская, А. Е. Березовский // Эксперим. і клін. медицина. — 2002. — № 1. — С. 54–56.
7. Порівняльна ефективність різних груп гіпотензивних препаратів у хворих на цукровий діабет, ускладнений початковою нефропатією / Н. В. Пасечко, Тон Тхі Мі Нгок, Л. П. Мазур [та ін.] // Міжнар. ендокринолог. журн. — 2005. — № 2. — С. 17–21.
8. Дедов И. И. Диабетическая нефропатия / И. И. Дедов, М. В. Шестакова. — М., 2000. — 238 с.
9. Barcis G. Hypertension and nephropathy / G. Barcis // Amer. J. Med. — 2002. — Vol. 115 (Suppl. 8A). — P. 49S–54S.
10. Nosadini R. Relationship between blood glucose control, pathogenesis and progression of diabetic nephropathy / R. Nosadini, G. Tonolo // J. Amer. Soc. Nephrol. — 2004. — Vol. 15 (Suppl. 10). — P. S1–S5.
11. Evans T. Endothelin receptor blockade presents augmented extracellular matrix protein component mRNA expression and capillary basement membrane thickening in the retina of diabetic and galactose fed rats / T. Evans, D.X. Deng, S. Chakrabarti // Diabetes. — 2000. — Vol. 49. — P. 662–666.

ВЛИЯНИЕ НАРУШЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И РЕОЛОГИЧЕСКИХ СВОЙСТВ КРОВИ НА ФОРМИРОВАНИЕ НЕФРОПАТИИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2-ГО ТИПА

Е.В. Гранина

При обследовании 75 больных сахарным диабетом 2-го типа обнаружены изменения углеводного обмена, функционального состояния почек и реологических свойств крови, которые вызывают струк-

турно-функциональные изменения стенок сосудов почек и способствуют формированию диабетической нефропатии.

Ключевые слова: сахарный диабет 2-го типа, диабетическая нефропатия, углеводный обмен, реологические свойства крови.

THE INFLUENCE OF DISTURBANCES IN CARBOHYDRATE METABOLISM AND RHEOLOGICAL PROPERTIES OF BLOOD ON THE FORMATION OF NEPHROPATHY IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS TYPE 2

E.V. Ghranyna

An examination of 75 patients with diabetes mellitus type 2 revealed changes in carbohydrate metabolism, functional state of the kidneys and rheological properties of blood, which caused structural-functional changes in the renal vessel walls and facilitate the formation of diabetic nephropathy.

Key words: diabetes mellitus type 2, diabetic nephropathy, carbohydrate metabolism, rheological properties of blood.

Поступила 02.10.08

ДИНАМІКА РІВНЯ БІЛКІВ ГОСТРОЇ ФАЗИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ВІРУСНИЙ ГЕПАТИТ С З НОРМАЛЬНОЮ ТА ПІДВИЩЕНОЮ АКТИВНІСТЮ АЛАТ

С.М. Граматюк

Харківський національний медичний університет

Вивчали динаміку рівня білків гострої фази у сироватці крові хворих на вірусний гепатит С з нормальною активністю АЛАТ. Обстежили 42 хворих на латентну форму хронічного вірусного гепатиту С з нормальними показниками АЛАТ та 22 хворих з підвищеним рівнем АЛАТ. Білки гострої фази — трансферин та гаптоглобін, а також білок церулоплазмін визначали на автоматичному спектрофотометрі з набором реактивів фірми «Реагент» (Україна). У хворих на хронічний гепатит С спостерігалось зниження рівня гаптоглобіну та трансферину в крові. Показники церулоплазмину були вищими за норму в обох групах хворих. Встановлено, що складний багатокомпонентний та різноспрямований характер змін у системі білків гострої фази у хворих на латентну форму хронічного гепатиту С є цільним інтегральним діагностичним показником функціонального стану печінки.

Ключові слова: вірусний гепатит С, білки гострої фази, активність аланінаміно-трансферази.

За статистичними даними у світі вірусом гепатиту С інфіковано 500 млн чоловік, тобто 10 % всієї популяції. Більшість з них є прихованими носіями [1, 2], у яких патологічний процес перебігає за типом повільної інфекції. У 85 % хворих на гепатит С розвивається хронічна НСV-інфекція. Для хронічного гепатиту С (ХГС) притаманним є малосимптомний перебіг та можливі нормальні показники АЛАТ і АсАТ, але при цьому гістологічні зміни в тканині печінки можуть призводити до цирозу печінки і первинної гепатокарциноми [1–3].

Завдяки успіхам у розробці методів діагностики та лікування хронічних захворювань печінки частка вірусного гепатиту С є досить високою, крім того, відмічається збільшення частки цирозів. Так, в Україні захворюваність на хронічний гепатит С у середньому збільшилась у 2,5 рази порівняно з 1992 р. [4]. На даний показник впливає те, що ураження печінки — органа, котрий відіграє центральну роль у метаболічних процесах, — призводить до дискоординації їх у самій печінці та організму в цілому, «метаболічної інтоксикації». Це відбивається на зміні хімічного складу крові та інших біологічних рідин [5–7]. Активність АЛАТ не завжди корелює з активністю патологічного процесу у печінці та рівнем вірусемії [3]. При гепатиті С активність АЛАТ не завжди є індикатором хвороби, іноді вона залишається нормальною. Важлива антиендотоксична функція в організмі людини належить білкам гострої фази (БГФ), які синтезуються у печінці та виконують транспортно-елементарні та детоксикуючі функції [1, 2]. Вміст БГФ зазнає значних коливань через різнома-

нітні екзо- і ендогенні впливи [1]. У функціональному відношенні серед багатьох БГФ найбільший інтерес викликають трансферин та гаптоглобін, а також церулоплазмін [3].

Важливим компонентом глобулінової фракції сироватки крові є трансферин. Присутній практично у всіх фізіологічних середовищах організму, трансферин транспортує залізо у тканини-депо (печінку, м'язи) та тканини-мішені. Цей білок є буфером для іонів заліза, зв'язуючи залізо, яке утворюється при розпаді гемоглобіну. Крім того, він бере участь в обміні й інших металів — Cu, Zn, Mn, Co, Al. Фізіологічним регулятором трансферину в сироватці крові є залізо печінки [8–10].

Рівень сироваткового гаптоглобіну є найбільш динамічною відповіддю гострої фази організму [11], тому що час напіврозпаду гаптоглобіну значно менший, ніж у інших БГФ. Коливання його рівня найбільш повно відображують функціональний стан печінки. Досліджено, що на відміну від трансферину рівень гаптоглобіну у сироватці крові людини у період фази гострої реакції різко зростає і досягає максимуму вже на кінець першої доби після дії причинного фактора [2].

Рівень БГФ у сироватці крові є цінним інтегральним діагностичним показником функціонального стану печінки [12–14], а також може відображати перебіг хвороби, динаміку інфекційного захворювання та ефективність лікування.

Незважаючи на те що вміст БГФ у сироватці крові відображає функціональний стан печінки, комплексного вивчення рівня трансферину, гаптоглобіну і церулоплазмину не проводилось.

Метою нашого дослідження є вивчення динаміки рівня БГФ у сироватці крові хворих на вірусний гепатит С з нормальними показниками АлАТ.

Матеріал і методи. Обстежили 42 хворих на латентну форму хронічного вірусного гепатиту С з нормальними показниками АлАТ та 22 хворих з підвищеним рівнем АлАТ з позитивним результатом ПЦР на НСV РНК. Середній вік хворих — (39,4±3,2) року. В контрольну групу ввійшло 25 здорових людей, які не мали в анамнезі захворювань печінки.

Хворих на латентну форму хронічного вірусного гепатиту С обстежували двічі: на момент звернення до гепатологічного кабінету (1-й період) і у період контрольного відвідування гепатологічного кабінету (2-й період).

Рівні білків гострої фази (трансферину та гаптоглобіну), а також білка церулоплазміну визначали на автоматичному спектрофотометрі з набором реактивів фірми «Реагент» (Україна), з вказівками фірми-виробника. Крім того, визначали залізо сироватки крові.

Результати. Підвищений рівень сироваткової АлАТ [норма 24–28 ммоль/(л·г)] реєструвався у 42 хворих з латентною формою ХГС та становив (33,70±0,71) ммоль/(л·г) (у 5–6 разів вище норми). У 22 пацієнтів рівень АлАТ знаходився у межах нормальних значень.

У обстежених хворих обох груп спостерігався досить низький рівень гаптоглобіну як у перший, так і у другий період спостереження, а також високий рівень церулоплазміну порівняно з нормою (табл. 1). Збільшення рів-

ня церулоплазміну у хворих з нормальними показниками АлАТ ускладнює скорочення діяльності процесів перекисного окиснення, які, вочевидь, пов'язані не тільки з прямим цитостатичним вірусним ефектом, а й з негативним ефектом суперокисних іонів на клітинній мембрані. Разом з цим у випадках вірусного ушкодження гепатоциту є зміни в синтезі й відновлюванні жовчних кислот, що призводять до їх збільшеного загального вмісту і накопичення в тканинах, які можуть також збільшити інтенсивність руйнування тканин печінки і є додатковим фактором сприянням інтенсифікації процесів перекисного окиснення. У обстежених хворих спостерігається одночасне зниження вмісту трансферину у крові та підвищення рівня заліза відносно показників контрольної групи.

Крім того, під час спостереження пацієнти з нормальними та підвищеними показниками АлАТ різнилися за динамікою клінічних симптомів (табл. 2). В групі хворих з підвищеними показниками АлАТ були більш виражені клінічні прояви захворювання як у перший, так і у другий період спостереження.

Таким чином, відмічалась різниця між групами хворих з нормальними і підвищеними показниками АлАТ за клінічною симптоматикою та спостерігались зміни показників БГФ. Одержані дані свідчать про те, що багатокomпонентний і різноспрямований характер змін у системі БГФ у хворих на ХГС є цільним інтегральним діагностичним показником функціонального стану печінки, під-

Таблиця 1. Вміст БГФ у сироватці крові хворих на латентну форму ХГС з різними показниками АлАТ

Показник	Період спостереження	Контроль (n=25)	Активність АлАТ	
			нормальна	підвищена
Гаптоглобін, г/л	1-й	0,335±0,065	0,211±0,026* [#]	0,224±0,012↓* [#]
	2-й		0,202±0,023* [#]	0,12±0,02↓* [#]
Трансферин, мг/л	1-й	3,5±0,5	2,11±0,26↓*	2,19±0,60↓*
	2-й		2,78±0,46↓* [#]	2,69±0,40↓*
Церулоплазмін, мг/л	1-й	0,30±0,03	0,687±0,010* [#]	0,49±0,03* [#]
	2-й		0,59±0,01* [#]	0,42±0,03* [#]

Примітка. Показники достовірно відрізняються при порівнянні: * з нормою; [#] з показником у інший період спостереження.

Таблиця 2. Динаміка клінічних проявів у хворих на вірусний гепатит С з різними показниками АлАТ у крові

Симптом	Активність АлАТ			
	підвищена		нормальна	
	абс.	%	абс.	%
Загальна слабкість	18	58,0	2	6,5
Зниження апетиту	20	64,5	2	6,5
Нудота	12	38,7	0	0
Тяжкість у підребер'ї	14	45,1	1	3,2
Жовтяниця	2	6,5	0	0
Підвищення температури	5	16,1	0	0

тверджує наявність значної ендотоксимії. Ступінь цих змін співпадає з клінічним пере-

бігом хвороби (ступінь тяжкості) та забезпечує пристосування організму до нових умов.

Література

1. Проблеми хронічного гепатиту С сьогодні / А. Д. Вовк, Л. А. Громашевська, Т. А. Сергеева [та ін.] // Вірусні хвороби. Токсоплазмоз. Хламідіоз : матеріали наук.-практ. конф. і пленуму Асоціації інфекціоністів України. — Тернопіль, 2004. — С. 32–34.
2. Вовк А. Д. Вірусні гепатити. Клінічні аспекти / А. Д. Вовк // СЕС. Профілактична медицина. — 2004. — С. 36–41.
3. Madsen M. CD163: A signal receptor scavenging haptoglobin-hemoglobin complexes from plasma / M. Madsen, J. Graversen Heilskov, K. Moestrup Soren // Int. J. Biochem. and Cell Biol. — 2002. — Vol. 34, № 4. — С. 309–314.
4. Regulation of plasma acute phase protein and albumin levels in the liver of scalded rats / L. Sevaljevic, M. Petrovic, S. Ivanovic-Matic [et al.] // Biochem. J. — 1989. — Vol. 58 (3). — P. 663–668
5. Возианова Ж. И. Хронические гепатиты: актуальность и особенности / Ж. И. Возианова, М. М. Городецкий // Фарм. новости. — 1998. — № 3–4. — С. 37–40.
6. Громашевская Л. Л. Вирусные гепатиты В и С как полиорганная, системная патология / Л. Л. Громашевская // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителя и их исходы. — К., 2001. — С. 97–101.
7. Соринсон С. Н. Вирусные гепатиты / С. Н. Соринсон. — СПб. : ТЕЗА, 1998. — 325 с.
8. Koj A. Definition and classification of acute-phase proteins / A. Koj, A. N. Gordon. — Amsterdam : El-sevier, 1995. — P. 139–144.
9. Вапцаров И. Диспротеинемия / Вапцаров И., Иолетов М., Саввов С. — София : Медицина и физкультура, 1988. — 127 с.
10. Назабеева К. М. Диагностическая ценность определения трансферрина в сыворотке крови / К. М. Назабеева, А. Булгакова // Лаб. дело. — 1987. — № 8. — С. 574–576.
11. Сорнина Д. А. Структурно-функциональные свойства белков / Д. А. Сорнина, И. Н. Залевская. — К. : Вища школа, 1990. — 254 с.
12. Macrophages expressing the scavenger receptor CD16: a link between immune alterations of the gut and synovial inflammation in spondyloarthritis / D. Baeten, P. Demetter, A. C. Cuvelier [et al.] // J. Pathol. — 2002. — Vol. 196, № 3. — P. 343–350.
13. Development of an ELISA to measure soluble CD163 in biological fluids / T. H. Sulahian, K. A. Hintz, K. Wardwell, P. M. Guyre // J. Immunol. Meth. — 2000. — Vol. 252, № 1–2. — С. 25–31.
14. Татарнина А. Н. Диагностическое и прогностическое значение показателей острофазной реакции и иммунологической реактивности при сальмонеллезе у детей раннего возраста : автореф. дис. на соискание науч. степени канд. мед. наук. : спец. 14.01.13 «Инфекционные болезни» / А. Н. Татарнина. — М., 1991. — 22 с.

ДИНАМИКА УРОВНЯ БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ С С НОРМАЛЬНОЙ И ПОВЫШЕННОЙ АКТИВНОСТЬЮ АЛАТ

С.Н. Граматюк

Изучали динамику уровня белков острой фазы в сыворотке крови больных вирусным гепатитом С с нормальной активностью АЛАТ. Обследовали 42 больных хроническим вирусным гепатитом С латентной формы с нормальной активностью АЛАТ и 22 пациента с повышенными показателями АЛАТ. Белки острой фазы — трансферрин и гаптоглобин, церулоплазмин определяли на автоматическом спектрофотометре с набором реактивов фирмы «Реагент» (Украина). У больных латентной формой хронического гепатита С наблюдалось снижение уровня гаптоглобина и трансферрина в крови. Показатели церулоплазмينا были выше нормы в обеих группах больных. Установлено, что сложный многокомпонентный и разнонаправленный характер изменений в системе белков острой фазы у больных с латентной формой хронического гепатита С является цельным интегральным диагностическим показателем функционального состояния печени.

Ключевые слова: вирусный гепатит С, белки острой фазы, активность аланинаминотрансферазы.

THE DYNAMICS OF ACUTE PHASE PROTEINS LEVEL AT PATIENTS WITH CHRONIC VIRAL HEPATITIS C WITH NORMAL AND INCREASED ALANINE AMINOTRANSFERASE ACTIVITY

S.M. Gramatyuk

The changes of the acute phase proteins (APP) level in the serum of patients with acute and chronic viral hepatitis C and normal alanine aminotransferase activity were investigated. 64 patients with chronic hepatitis C were inspected. APP (transferrin, haptoglobin) determined by the method of immunofluorescence with the «Reagent». The decrease of haptoglobin and transferrin levels in blood were noted at patients with latent form of chronic hepatitis C. The ceruloplasmin level was higher standard at all patients. A complicated multidirectional changes in APP in patients with acute or chronic hepatitis C is the whole integral diagnostic index of the functional state of liver.

Key words: acute viral hepatitis C, chronic viral hepatitis C, acute phase proteins, alanine aminotransferase activity.

Поступила 08.12.08

ПЕДІАТРІЯ

КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА
СОСТОЯНИЯ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ
С ХРОНИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

О.В. Николаева, М.В. Шапко, Н.В. Вергелис**

*Харьковский национальный медицинский университет
Харьковская областная детская клиническая больница

Обследовано 357 детей 6–14 лет с хронической патологией пищеварительной системы. Проведено клиническое, рео-, электро-, эхоэнцефалографическое и краниографическое исследования больных при ваго-, симпатико- и амфотоническом исходном вегетативном тоне. У большинства больных установлены разнообразные эмоциональные расстройства, характерологические и личностные особенности, дистония сосудов головного мозга, признаки нарушения ликвородинамики, неспецифические изменения электрической активности мозга, что свидетельствует о надсегментарном уровне поражения центральной нервной системы, обуславливающим дисрегуляцию вегетативно-висцерогормональных функций, направленных на обеспечение различных форм адаптивной деятельности организма.

Ключевые слова: хронические заболевания пищеварительной системы, нервная система, дети.

Хронические заболевания органов пищеварения у детей — одна из наиболее актуальных проблем современной педиатрии. Особенностью хронических заболеваний органов пищеварения в современных условиях является многофакторность и гетерогенность патогенеза, что обусловлено нарушением основных регулирующих систем организма [1, 2]. Одним из наиболее значимых факторов является влияние острых и хронических стрессовых ситуаций на организм ребенка. Именно нарушениями центральной и вегетативной нервной системы объясняется развитие так называемых психосоматических заболеваний пищеварительной системы и тесно связанных с ними нарушений гомеостаза [3]. Наряду с психосоматическими существуют и сомато-психические отношения. Поэтому эмоциональные расстройства у больных, как правило, являются «сплавом» исходных особенностей психики и эмоциональной реакции на болезнь [4]. Наличие измененной нервной системы отмечает ряд авторов, изучавших психосоматические аспекты хронических заболеваний пищеварительной системы у детей [5–7].

Целью настоящего исследования явилось совершенствование диагностики нарушений вегетативного гомеостаза на основании углуб-

ленного клинико-инструментального исследования состояния нервной системы, позволяющего уточнить доминирующие причины вегетативных расстройств у детей с хронической патологией органов пищеварения.

Материал и методы. Обследовано 357 детей 6–14 лет с хроническими заболеваниями пищеварительной системы. Верификацию диагноза проводили на основании тщательного клинического обследования больных и лабораторных и инструментальных исследований. Исходный вегетативный тонус (ИВТ) оценивали по таблице, разработанной в отделе вегетативной патологии I ММИ [4]. Состояние ЦНС исследовали путем изучения электрической активности мозга методом компьютерной энцефалографии (ЭЭГ) по программе ДХ-2000, тонуса мозговых сосудов методом реоэнцефалографии (РЕГ) на реографе РА-02 (Украина), а также путем выявления признаков внутричерепной гипертензии по данным одномерной эхоэнцефалографии (ЭЭГ) на эхоэнцефалоскопе ЭЭС-12 (Россия) и краниографии [8–10]. Полученные данные статистически обработаны.

Результаты и их обсуждение. При изучении общего ИВТ установлено, что у 231 (64,7 %) ребенка доминирует тонус парасим-

патического отдела ВНС (1-я группа), у 99 (27,7 %) — симпатического (2-я группа), у 27 (7,6 %) детей наблюдается амфотония (3-я группа). Количество мальчиков и девочек в 1-й и 3-й группах примерно равное — соответственно (50,2±3,3) и (49,8±3,3) % в 1-й группе и (51,9±9,8) и (48,1±9,8) % — в 3-й, лишь среди больных 2-й группы немного больше девочек — (54,5±5,0) % ($p>0,05$). В 1-й и 2-й группах большинство больных были старше 11 лет — (60,1±3,2) % ($p<0,001$) и (57,5±5,0) % ($p>0,05$); в 3-й группе незначительно преобладали дети младшего школьного возраста — (59,2±9,6) % ($p>0,05$).

В результате всестороннего углубленного обследования у большинства больных всех групп была установлена сочетанная патология пищеварительной системы (табл. 1). Наибольший удельный вес во всех группах составили больные с хроническим гастродуоденитом. Из сопутствующей патологии у больных наиболее часто наблюдались гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, хронический холецистохолангит, диспанкреатизм.

Среди жалоб детей с хронической патологией пищеварительной системы существенное место занимают жалобы на проявления со стороны нервной системы: в первую очередь это

цефалгии, головокружение, повышенная утомляемость, вялость, эмоциональная лабильность и др. (табл. 2).

Мы проанализировали характерологические, личностные особенности, эмоциональные расстройства, работоспособность и сон у 186 детей 1-й группы, у 76 детей 2-й группы и у 20 детей 3-й группы. Результаты представлены в табл. 3. У большинства больных всех групп наблюдается эмоциональная лабильность. У детей 1-й группы чаще, чем у детей-симпатикотоников, отмечается пугливость, апатия, мнительность, обидчивость, ипохондрические жалобы, стеснительность, коммуникабельность, дружелюбие, покладистость, сниженная физическая активность, низкая толерантность к физическим нагрузкам, хорошая способность к сосредоточению, низкая инициативность. Интересно, что ряд характерологических особенностей вопреки ожиданиям у больных с симпатико- и парасимпатикотоническим ИВТ встречался с одинаковой частотой: вспыльчивость, раздражительность, раскованность, замкнутость, упрямство, чрезмерная чувствительность к боли, рассеянность, быстрая отвлекаемость, высокая инициативность, а агрессивность и конфликтность у больных 1-й группы даже чаще, чем у

Таблица 1. Патология пищеварительной системы, диагностированная у больных, ($M\pm t$) % от количества детей

Патология	1-я группа (n=231)	2-я группа (n=99)	3-я группа (n=27)
Язвенная болезнь	10,7±4,3	7,1±2,6	3,7±3,3
Хронический гастродуоденит	51,6±3,3*	50,4±5,1*	44,5±9,7
Хронический гастрит	12,4±2,2	7,1±2,6	25,9±8,6
Хронический холецистохолангит	12,9±2,2	24,2±4,3 [#]	14,8±7,0
Хронический панкреатит	5,3±1,5	5,1±2,2	3,7±3,3
Дискинезия желчевыводящих путей	7,1±1,7	6,1±2,4	7,4±5,1

Примечание. * $p<0,001$ (внутригрупповое сравнение); [#] $p<0,05$ при сравнении с показателем 1-й группы.

Таблица 2. Основные жалобы больных со стороны различных органов и систем, ($M\pm t$) % от количества больных

Жалоба	1-я группа (n=231)	2-я группа (n=99)	3-я группа (n=27)
Повышенная утомляемость	36,4±3,2	22,2±4,2 ^{*1}	25,9±8,6
Слабость, вялость	17,7±2,5	16,2±3,7	3,7±3,7 ^{@1 #2}
Эмоциональная лабильность	78,0±3,1*	74,3±5,3*	65,0±9,4 [#]
Метеочувствительность	18,6±2,6	4,0±1,9 ^{*1}	3,7±3,7 ^{@1}
Цефалгии	72,3±3,0*	64,6±4,8*	55,6±9,7
Головокружение	48,9±3,3	27,3±4,5 ^{*1}	37,0±9,5
Ночной энурез	8,2±1,8	5,1±2,2	7,4±5,1

Примечание. * $p<0,001$; [#] $p<0,05$ при внутригрупповом сравнении; ^{*1} $p<0,001$; ^{@1} $p<0,01$; ^{#1} $p<0,05$ при сравнении с 1-й группой; ^{#2} $p<0,05$ при сравнении со 2-й группой.

Таблиця 3. Характерологічні, особистісні особливості, емоціональні розлади, здатність до роботи та сон у дітей з різним ІВТ, ($M \pm m$) % від кількості дітей

Характер відхилень	1-я група (n=184)	2-я група (n=76)	3-я група (n=20)
Емоціональна лабільність	78,2±3,2*	73,6±5,1*	65,0±10,9
Всплихчивість	46,2±3,7	46,1±5,8	40,0±11,3
Неврівноваженість	14,7±2,6	13,2±3,9	15,0±8,2
Темпераментність	20,1±3,0	31,6±5,4	30,0±10,5
Апатія, пугливість	38,6±3,6	19,7±4,6 ^{@1}	15,0±8,2 ^{#1}
Мнительність	22,8±3,1	7,9±3,1 ^{@1}	15,0±8,2
Розкованість	15,2±2,7* ^{#3}	11,8±3,7 ^{@3}	0
Стеснителісність	44,6±3,6	18,4±4,5* ^{#1}	40,0±11,3
Коммунікабельність	41,8±3,6	25,0±5,0 ^{@1}	30,0±10,5
Замкнутість	5,4±1,7	6,6±2,9	5,0±5,0
Конфліктність	7,6±2,0 ^{@3}	1,3±1,3 ^{@1}	0
Дружелюбие	42,4±3,7	15,8±4,2* ^{#1}	60,0±11,3* ^{#2}
Обидчивість	58,1±3,6 [@]	30,3±5,3* ^{#1}	40,0±11,3
Упрямство	13,6±2,5	11,8±3,7	5,0±5,0
Покладистість	19,6±2,9	6,6±2,9 ^{@1}	55,0±11,4 ^{@1 #2}
Чрезмерна чутливість до болю	20,7±3,0	23,7±4,9	25,0±9,9
Фізическа активність			
позвишена	26,6±3,3	46,1±5,8* ^{@1}	60,0±11,3* ^{@1}
знижена	47,3±3,7*	15,8±4,2* ^{#1}	10,0±6,9* ^{#1}
Низка толерантність до фізических навантажень	41,8±3,6* ^{#3}	10,5±3,5* ^{@1 #3}	0
Хороша здатність до концентрування	47,8±3,7	19,7±4,6* ^{#1}	40,0±11,3
Розсіяність, швидке відволікання	31,0±3,4	42,1±5,7	40,0±11,3
Ініціативність			
позвишена	11,4±2,3	17,1±4,3	10,0±6,9
знижена	36,4±3,6*	18,4±4,5 ^{@1}	25,0±9,9
Сон			
глибокий	69,6±3,4*	43,4±5,7* ^{#1}	80,0±9,2* ^{@2}
беспокойний	28,8±3,3	26,3±5,1	10,0±6,9 ^{#1}
повільний перехід до бодрствования	41,3±3,6	21,1±4,7* ^{#1}	25,0±9,9

Примечание. * $p < 0,001$; [@] $p < 0,01$ при внутрigrупповом порівнянні; *¹ $p < 0,001$; ^{@1} $p < 0,01$; ^{#1} $p < 0,05$ при порівнянні з 1-й grуппою; *² $p < 0,001$; ^{@2} $p < 0,01$ при порівнянні з 2-й grуппою; *³ $p < 0,001$; ^{@3} $p < 0,01$ при порівнянні з 3-й grуппою.

дітей з симпатикотонією ($p < 0,01$). На наш погляд, це може пояснюватися наявністю у хворих змішанного типу синдрому вегетативної дисфункції.

Глибокий сон у хворих 1-ї та 3-ї grуппи має місце достовірно чаще, ніж у дітей з симпатикотонією. Порухи сну у спостережуваних хворих проявлялися труднощами засипання, великою кількістю сновидінь, снохажінням, розмовою во сні, частим пробудженням вночі. Беспокойний сон відзначається

почти у 1/3 дітей 1-ї grуппи, у 1/4 дітей 2-ї grуппи та лише у 10 % дітей 3-ї grуппи. У хворих з парасимпатикотонією достовірно ($p < 0,001$) чаще, ніж у дітей з симпатикотонією, спостерігається повільний перехід після сну до активного бодрствования та підвищена сонливість вдень, в 2 рази чаще ($p > 0,05$) — погане настроєння після пробудження.

Наявність у значительного числа хворих вказаних емоціональних розладів, характерологіеских та особистісних особливостей

стей, изменений работоспособности и сна свидетельствует о дисфункции у них надсегментарных вегетативных структур (неспецифических систем мозга) лимбико-ретикулярного комплекса, которые являются центральным аппаратом координации при организации целесообразной адаптивной деятельности [4].

По данным РЭГ выявлено, что у подавляющего большинства обследованных больных (91 ребенок) всех групп имеются различные нарушения тонуса сосудов головного мозга (табл. 4). Тонус крупных и средних артериальных сосудов у подавляющего большинства

высокий удельный вес больных со сниженным тонусом вен во всех группах, особенно в 1-й.

Таким образом, данные РЭГ свидетельствуют об отсутствии специфических особенностей тонуса мозговых сосудов при различном ИВТ. Общепринятое мнение о преимущественном снижении тонуса мозговых сосудов при ваготонии и его повышении при симпатикотонии в наших исследованиях не подтвердилось. Более того, повышение тонуса артериальных сосудов и периферического сосудистого сопротивления немного чаще выявлено у больных с парасимпатикотоническим ИВТ

Таблица 4. Характеристика тонуса мозговых сосудов у больных по данным РЭГ, ($M \pm t$) % от количества детей

Изменение тонуса мозговых сосудов	1-я группа (n=53)	2-я группа (n=28)	3-я группа (n=10)
Тонус артериальных сосудов среднего и крупного калибра			
снижение	81,1±5,4*	85,7±6,7*	80,0±13,3*
повышение	11,3±4,4 ^{#2 #3}	0	0
Тонус артериальных сосудов мелкого калибра	45,3±6,9	50,0±9,6	20,0±13,3
снижение			
повышение	35,8±6,6* ³	28,6±8,7 ^{@3}	0
Сосудистое периферическое сопротивление			
повышено	18,9±5,4 ^{@2}	0	20,0±13,3
снижено	35,8±6,6	35,7±9,2*	60,0±16,3
Неустойчивость тонуса сосудов	45,3±6,9	42,9±9,5	20,0±13,3
Межполушарная асимметрия кровенаполнения	41,5±6,8* ³	50,0±9,6* ³	0
Гипотонус вен	67,9±6,5*	50,0±9,6	60,0±16,3
Затруднение венозного оттока	41,5±6,8* ³	50,0±9,6* ³	0

Примечание. * $p < 0,001$; @ $p < 0,01$ при внутригрупповом сравнении; @² $p < 0,01$; #² $p < 0,05$ при сравнении со 2-й группой; *³ $p < 0,001$; @³ $p < 0,01$; #³ $p < 0,05$ при сравнении с 3-й группой.

больных оказался сниженным; его повышение (одностороннее) отмечено только у небольшого числа больных 1-й группы. Дистония мелких артериальных сосудов выявлена у (81,1±4,3) % детей 1-й группы и у (78,6±8,7) % детей 2-й группы; у больных 3-й группы такие проявления отмечались существенно реже ($p < 0,001$). Немного чаще ($p > 0,05$) у больных наблюдалось снижение тонуса сосудов мелкого калибра и снижение периферического сосудистого сопротивления, чем их повышение. При этом повышение тонуса, как правило, было односторонним, а снижение — двусторонним. У больных 1-й и 2-й групп достоверно чаще, чем у детей с амфотонией, имелись межполушарная асимметрия кровенаполнения в пользу одного из полушарий головного мозга, затруднение венозного оттока, в 2 раза чаще ($p > 0,05$) — неустойчивость сосудистого тонуса. Обращает на себя внимание

(в 1-й группе). Данные РЭГ дают основания диагностировать у всех обследованных больных нейродилататорный синдром [11, 12].

ЭЭГ является наиболее распространенным методом тестирования неспецифических систем мозга. По данным ЭЭГ нормальная электрическая активность мозга у больных 1-й и 2-й групп отмечается в 3 раза реже, чем у больных 3-й группы (табл. 5). Наиболее часто у больных регистрировались диффузные изменения без признаков локальной патологии, диффузные ирритативные изменения, признаки дисфункции стволовых (вегетативных) структур, признаки пароксизмальной активности, у половины больных 1-й группы наблюдаются условно-эпилептиформные стволовые феномены. Характер изменений ЭЭГ, зарегистрированных у больных, свидетельствует о наличии у них надсегментарных вегетативных нарушений [10].

Таблица 5. Характеристика изменений электрической активности мозга по данным ЭЭГ, ($M \pm t$) % от количества детей

Изменения электрической активности мозга	1-я группа (n=26)	2-я группа (n=13)	3-я группа (n=9)
Норма	7,7±5,3	7,7±7,7	22,2±14,7
Низкая активность корковых процессов	7,7±5,3	7,7±7,7	0
Повышение возбудимости	7,7±5,3	0	0
Диффузные изменения без признаков локальной патологии	46,2±9,9	84,6±10,4* ^{#1}	44,4±17,6
Признаки пароксизмальной активности	30,8±9,2	23,1±12,2	22,2±14,7
Признаки полиморфной эпилептической активности	3,8±3,8	0	0
Диффузные ирритативные изменения	53,8±9,9	53,8±14,4	33,3±16,7
Ирритативные изменения в височно-теменной, затылочной области	7,7±5,3	0	0
Условно-эпилептиформные стволовые феномены	51,9±9,9* ^{#2} * ^{#3}	0	0
Признаки дисфункции стволовых (вегетативных) структур	57,7±9,8	53,8±14,4	33,3±16,7
Снижение активирующего влияния ретикулярной формации на средний мозг	11,5±6,4	15,4±10,4	11,1±11,1

Примечание. $p < 0,001$: * при внутригрупповом сравнении; *² при сравнении со 2-й группой; *³ при сравнении с 3-й группой; *¹ $p < 0,05$ при сравнении с 1-й группой.

Результаты одномерной эхоэнцефалографии (ЭхоЭГ), проведенной 90 больным, представлены в табл. 6. У большей части детей всех групп показатели ЭхоЭГ не выходили за пределы норматива. Из патологических проявлений наиболее часто регистрировались признаки умеренной ликворной гипертензии. Данный факт, с одной стороны, свидетельствует

об отсутствии серьезной органической патологии ЦНС и, с другой — дает основания считать, что вегетативные нарушения в значительной степени обусловлены дисфункцией надсегментарных вегетативных систем [10].

Рентгенография черепа была проведена у 61 больного (табл. 7). У большинства детей 1-й (у 80,0 %; $p < 0,001$) и 2-й групп (у 60,0 %;

Таблица 6. Характеристика изменений одномерной ЭхоЭГ у наблюдаемых больных, ($M \pm t$) % от количества детей

Изменения	1-я группа (n=53)	2-я группа (n=25)	3-я группа (n=12)
В пределах норматива	52,8±6,8	72,0±9,2*	66,7±14,2
Признаки расширения боковых желудочков	5,7±3,2	4,0±4,0	0
Признаки умеренной ликворной гипертензии	43,4±6,1	40,0±10,0	33,3±14,2
Множественные дополнительные сигналы сосудистого генеза	9,4±4,0* ^{#3}	8,0±5,5	0

Примечание. * $p < 0,001$ при внутригрупповом сравнении; *³ $p < 0,05$ при сравнении с 3-й группой.

Таблица 7. Патологические изменения, установленные у больных при краниографии, ($M \pm t$) % от количества детей

Патологические изменения	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=20)	3-я группа (n=11)
В пределах норматива	20,0±7,4	40,0±11,2	54,5±15,7
Усиление рисунка пальцевых вдавлений	73,3±8,2	50,0±11,5	27,3±14,1 ^{@1}
Усиление сосудистого рисунка свода черепа за счет вен	66,7±8,8	50,0±11,5	18,2±12,2 ^{@1}
Гиперостоз внутричерепной пластинки затылочной кости	20,0±7,4* ^{#3}	20,0±9,2* ^{#3}	0

Примечание. $p < 0,01$ при сравнении с 1-й группой; *³ $p < 0,05$ при сравнении с 3-й группой.

$p > 0,05$) на краниограмме отмечаются признаки повышения внутричерепного давления: усиление рисунка пальцевых вдавлений, усиление сосудистого рисунка свода черепа за счет вен, гиперостоз внутричерепной пластинки затылочной кости. Указанные изменения у больных 3-й группы наблюдались существенно реже. Полученные данные являются еще одним аргументом в пользу того, что одной из основных причин синдрома вегетативных дисфункций у наблюдаемых больных может быть дисфункция надсегментарных вегетативных систем.

Таким образом, в ходе клинического обследования и инструментального исследования ЦНС у больных хроническими заболеваниями пищеварительной системы выявлены разнообразные эмоциональные расстройства, характерологические и личностные особенности, изменения работоспособности и сна, дис-

тония сосудов головного мозга, признаки нарушения ликвородинамики, неспецифические изменения электрической активности мозга.

Выявленные изменения со стороны вегетативной и центральной нервной системы свидетельствуют о том, что у большинства больных имеет место надсегментарный уровень поражения вегетативной нервной системы, что приводит к дизрегуляции вегетативно-висцерогормональных функций, направленных на обеспечение различных форм адаптивной деятельности организма. Все изложенное обосновывает необходимость включения в терапевтический комплекс для коррекции нарушений вегетативного гомеостаза у детей с хронической патологией пищеварительной системы лекарственных средств, оказывающих терапевтическое воздействие на надсегментарном уровне.

Литература

1. Белоусов Ю. В. Кардиологические аспекты детской гастроэнтерологии / Ю. В. Белоусов // Таврич. медико-биолог. вестник. — 2006. — Т. 9, № 2. — С. 101.
2. Белоусов Ю. В. Синтропия и интерференция в детской гастроэнтерологии / Ю. В. Белоусов // Сучасна педіатрія. Проблеми та перспективи : Укр. наук.-практ. конференція : матеріали конф. — Харків, 2007. — С. 53–54.
3. Исаев Д. Н. Психосоматическая медицина детского возраста / Д. Н. Исаев. — СПб. : Спец. лит-ра, 1996. — 453 с.
4. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / [под ред. А. М. Вейна]. — М. : Мед. информ. агентство, 1998. — 752 с.
5. Клименко Е. Ф. Характеристика психовегетативного состояния больных с хроническими сочетанными заболеваниями органов пищеварения / Е. Ф. Клименко // Врач. дело. — 1997. — № 1. — С. 54–58.
6. Мороз О. Д. Профілактика та індивідуалізоване лікування хронічних захворювань гастродуоденальної зони у дітей з урахуванням стресогенних зрушень та особливостей ентеринної гормональної системи : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня д-ра мед. наук : спец. 14.01.10 «Педіатрія» / О. Д. Мороз. — К., 1998. — 38 с.
7. Миронычев Г. Н. Психосоматические аспекты язвенной болезни / Г. Н. Миронычев, А. Ф. Логинов, А. В. Калинин // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. — 1996. — Т. VI, № 3. — С. 35–39.
8. Егорова И. С. Электроэнцефалография / И. С. Егорова. — М. : Медицина, 1973. — 296 с.
9. Справочник по клинической нейровегетологии / [под ред. В. А. Берсенева, Г. П. Губы, О. А. Пятака]. — К. : Здоров'я, 1990. — 240 с.
10. Зенков Л. Р. Функциональная диагностика нервных болезней : [руководство для врачей] / Л. Р. Зенков, М. А. Ронкин. — М. : Медицина, 1991. — 640 с.
11. Майданник В. Г. Вегетативні дисфункції у дітей (Патогенетичні механізми та клінічні форми) / В. Г. Майданник // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 1998. — № 4. — С. 5–11.
12. Стан церебральної гемодинаміки у дітей з вегетативними дисфункціями / Н. М. Кухта, Л. П. Глебова, В. Г. Майданник [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. — 1999. — № 2. — С. 33–35.

КЛІНІКО-ІНСТРУМЕНТАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ

О.В. Ніколаєва, М.В. Шапко, Н.В. Вергеліс

Обстежено 357 дітей 6–14 років з хронічною патологією травної системи. Проведено клінічне, рео-, електро-, ехоенцефалографічне і краниографічне дослідження хворих при ваго-, симпатико- і амфотонічному вихідному вегетативному тонусі. У більшості хворих встановлені різні емоційні розлади, характерологічні особливості, дистонія судин головного мозку, ознаки порушення ліквородинаміки, неспецифічні зміни електричної активності мозку, що свідчить про надсегментарний рівень ураження центральної нервової системи, який зумовлює дизрегуляцію вегетативно-висцерогормональних функцій, спрямованих на забезпечення різних форм адаптивної діяльності організму.

Ключові слова: хронічні захворювання травної системи, нервова система, діти.

CLINICAL INSTRUMENTAL CHARACTERISTICS OF THE NERVOUS SYSTEM STATE IN CHILDREN WITH CHRONIC DIGESTIVE PATHOLOGY***O.V. Nikolayeva, M.V. Shapko, N.V. Vergelis***

The 357 children aged 6–14 year with chronic gastrointestinal pathology were study involved. Clinical, rheo-, electro-, echoencephalography and craniography were performed. In the majority of the patients various emotional disorders as well as character and personality peculiarities, brain vascular disorders, the signs of liquor dynamics disturbance, nonspecific changes in electrical activity of the brain were noted. This suggests suprasegmental level of the CNS lesion responsible for dysregulation of vegetative viscerohormonal functions directed to promotion of different forms of adaptive activity of the organism.

Key words: *chronic digestive system diseases, nervous system, children.*

Поступила 25.12.08

РОЛЬ ЕЛАСТАЗ У ФОРМУВАННІ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ НИРОК У ДІТЕЙ

*Н.І. Макєєва, Г.С. Сенаторова, Л.М. Самохіна**

Харківський національний медичний університет

**Державна установа «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України», м. Харків*

Вивчена активність еластаз та їх інгібіторів у дітей з початковою стадією хронічного захворювання нирок. Встановлено, що розвиток хронічного захворювання нирок у дітей пов'язаний з активацією еластази нейтрофільного походження і α -2-макроглобуліну, зменшенням рівня ендотеліальної еластази та відсутністю участі металоеластази макрофагального походження, що є проявом оксидативного стресу, одного з ключових моментів формування патології на початковій стадії захворювання.

Ключові слова: еластаза, металоеластаза, ендотеліальна еластаза, еластазоінгібіторна активність α -1-інгібітору протеїназ, α -2-макроглобулін, хронічне захворювання нирок, діти.

Однією з найсуттєвіших проблем клінічної нефрології є пошук шляхів, що дозволять загальмувати прогресування хронічного захворювання нирок (ХЗН) у бік хронічної ниркової недостатності (ХНН). Тому продовжується пошук більш чутливих маркерів ураження клітин та поступового зниження функції нирки [1]. Відомо, що незалежно від типу первинного ураження нирки зазнають адаптивних гемодинамічних, біохімічних, клітинних та молекулярних змін. Останні характеризуються «ендотеліальною травмою» і акумуляцією депозитів екстрацелюлярного матриксу у тубулоінтерстиції, що призводить до підвищення проникності мембран клубочків та ремоделювання тубулоінтерстиціальної тканини з можливим виходом у нефросклероз [2, 3]. Стан ендотелію, кількість екстрацелюлярного матриксу в інтерстиції залежать від співвідношення між продукцією та руйнуванням білків протеазами. Тому однією з причин нефросклерозу інтерстицію може бути порушення балансу протеїназа–інгібітор [4].

З цього зростає інтерес дослідників до вивчення ролі еластаз, що можна пояснити високою клініко-діагностичною інформативністю визначення цих протеїназ при багатьох патологічних процесах [5]. Еластази мають значну каталітичну активність по відношенню до широкого спектра білків, що зазнають протеоліз та втрачають свої біологічні властивості. Вони спроможні також гідролізувати колагени III, VI і VIII генетичних типів, протеоглікани, гемоглобін, велику кількість білків плазми крові, у тому числі й фактори гемокоагуляції, фібринолізу, комплементу та ін. Важливе значення для функціонування судинної стінки нирки та тубулоінтерстицію мають серинова еластаза нейтрофілів, металоеластаза

макрофагів і тіолова або цистеїнова еластаза ендотеліоцитів [5]. Регуляція активності еластаз відбувається за участю α -1-інгібітору протеїназ (α -1-ІП), при цьому змінюється його еластазоінгібіторна активність (ЕІА), та α -2-макроглобуліну (α -2-МГ), які відносяться до серпінів [6]. Роль еластаз у формуванні ХЗН у дітей залишається не дослідженою.

Мета дослідження — провести аналіз активності еластаз різного походження, еластазоінгібіторної активності α -1-ІП та α -2-МГ на початковій стадії ХЗН у дітей.

Матеріал і методи. Обстежено 30 дітей. Всіх обстежених було розподілено на дві групи. До 1-ї групи були включені 22 дитини (14 хлопчиків, 8 дівчаток), середній вік яких становив ($12,8 \pm 0,6$) року, з ХЗН I стадії (швидкість клубочкової фільтрації, ШКФ, >90 мл/хв) і різною нефрологічною патологією: хронічний гломерулонефрит, спадковий нефрит, хронічний обструктивний пієлонефрит на тлі уродженої аномалії органів сечовидних шляхів. Під час дослідження всі пацієнти мали ремісію або неповну ремісію основного захворювання. У дітей цієї групи ризик прогресування ХЗН у бік ХНН був великим: всі хворі мали перманентну мікроальбурію або протеїнурію, відсутній функціональний нирковий резерв, що є клінічним еквівалентом внутрішньоклубочкової гіпертензії. До 2-ї (контрольної) групи увійшло 8 здорових дітей того ж віку і статі, що і діти 1-ї групи.

Досліджували активність еластази нейтрофілів, еластази ендотеліоцитів, металоеластази макрофагів і ЕІА α -1-ІП, α -2-МГ у сироватці крові і сечі високочутливим (10^{-10} Од) ферментативним методом [7–9]. Принцип ферментативного методу засновано на використанні в якості субстрату протеолітичної ре-

акції імобілізованого на поверхні полістиролу маркерного ферменту (пероксидаза хрому), який наперед був кон'югований із субстратним білком. Субстратом слугував Ala-Ala, у якості контрольних зразків використовували еластазу активністю від 0,0005 до 0,5 Од/мг білка. Для визначення активності еластази ендотеліоцитів (тіолова, цистеїнова) перед протеолітичною реакцією окремо на титрувальній дошці проводили реакцію пригнічення активності серинової нейтрофільної еластази та металоеластази доданням 1:1 за об'ємом суміші 2 інгібіторів, а саме: фенілсульфонілфториду та етилендіамінтетраацетату (ЕДТА), інкубували 5 хв при 37 °С. Для визначення активності металоеластази макрофагів окремо на титрувальній дошці проводили реакцію пригнічення активності нейтрофільної й ендотеліальної еластази доданням 1:1 за об'ємом фенілсульфонілфториду та моноіодацетату, інкубували 5 хв при 37 °С. Для визначення ЕІА α -1-ІІІ окремо проводили реакцію зв'язування інгібітору з еластазою 0,5 Од/мл протягом 5 хв при 20 °С. Для визначення рівня α -2-МГ у якості субстрату протеолітичної реакції використовували протамінсульфат. Після проведення реакції утворення комплексу протеїназа-інгібітор протеїназ до реакційної суміші додавали 1:1 за об'ємом СІТ у концентрації 150 мкг/мл і інкубували 5 хв при 37 °С для зв'язування вільних протеїназ. Рівень α -2-МГ у досліджених зразках розраховували по залишковій

активності трипсину, зв'язаного з α -2-МГ. Після проведення протеолітичної реакції визначали залишкову активність маркерного ферменту за допомогою імуоферментного фотометра-аналізатора Humanreader N 2106-1709 фірми Human (Німеччина).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою статистичного пакета програми Statistica 7.0. Для ознак з розподілом, відмінним від нормального, визначали медіану й інтерквартильний розмах; під час оцінки відмінностей використовували критерій Манна-Уїтні та Краскела-Уоліса. Результати вважали статистично вірогідними при значеннях $p < 0,05$.

Результати. У сироватці крові у дітей з ХЗН І стадії відмічено вірогідне зростання активності еластази нейтрофілів і α -2-МГ, зменшення рівня еластази ендотеліоцитів відносно контролю. ЕІА α -1-ІІІ та рівень металоеластази макрофагів суттєво не відрізнялись від показників у здорових дітей (табл. 1).

Характер змін активності протеїназ та інгібіторів протеїназ у сечі був той самий, що і в сироватці крові (табл. 2), а саме: зростання активності еластази нейтрофілів і α -2-МГ, зменшення рівня еластази ендотеліоцитів та відсутність суттєвих змін ЕІА α -1-ІІІ, металоеластази макрофагів відносно показників здорових дітей. Відмінність характеру змін активності еластази (загальна активність) від ендотеліальної та металоеластази вказує на суттєвий вклад серинової еластази у прояв загальної активності.

Таблиця 1. Активність еластаз різного походження та еластазоінгібіторної активності α -1-ІІІ і α -2-МГ в сироватці крові обстежених дітей

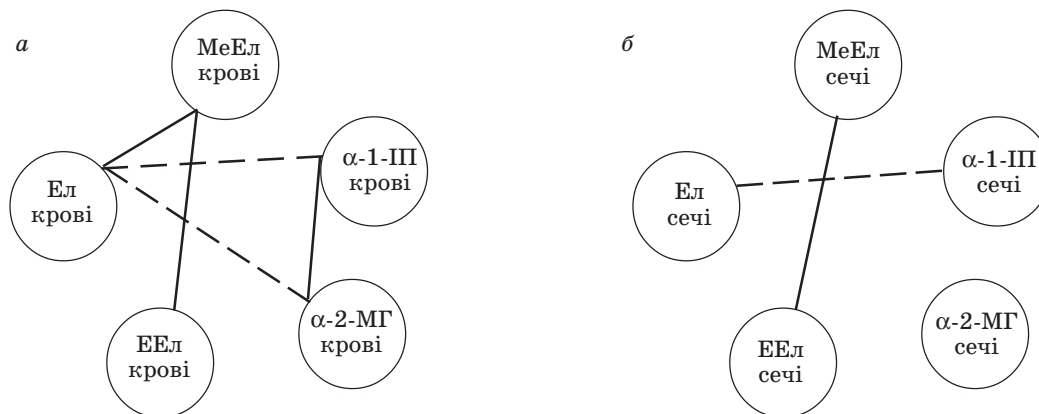
Показник	Діти з ХЗП	Контроль	p
Еластаза нейтрофілів, Од/мг білка	0,275 (0,179; 0,444)*	0,0825 (0,076; 0,1)	<0,001
Еластаза ендотеліоцитів, Од/мл білка	0,125 (0,055; 0,225)	1,1 (0,938; 1,2)	<0,001
Металоеластаза макрофагів, Од/мл білка	0,135 (0,055; 0,04)	0,105 (0,1; 0,131)	>0,05
ЕІА α -1-ІІІ, Од/мл	242,5 (242; 245,75)	244,5 (243,625; 245,55)	>0,05
α -2-МГ, г/л.год	0,42 (0,28; 0,5)	0,09 (0,0675; 0,12)	<0,001

* Медіана та інтерквартильний розмах. Тут і в табл. 2.

Таблиця 2. Активність еластаз різного походження та еластазоінгібіторної активності α -1-ІІІ у сечі обстежених дітей

Показник	Діти з ХЗН	Контроль	p
Еластаза нейтрофілів, Од/мг білка	0,0015 (0,0012; 0,0023)	0,0009 (0,0006; 0,001)	<0,001
Еластаза ендотеліоцитів, Од/мл білка	0,0016 (0,0011; 0,0022)	0,0073 (0,007; 0,0124)	<0,001
Металоеластаза макрофагів, Од/мл білка	0,0016 (0,001; 0,0024)	0,0015 (0,0011; 0,0025)	>0,05
ЕІА α -1-ІІІ, Од/мл	0,993 (0,9875; 0,9985)	0,996 (0,9885; 0,9975)	>0,05
α -2-МГ, г/л.год	2,1 (1,8; 2,34)	0,52 (0,36; 0,6)	<0,001

Обговорення результатів. У дітей з ХЗН спостерігається висока активність еластази нейтрофілів як у сироватці крові, так і в сечі. Даний факт є проявом оксидативного стресу, одного з ключових моментів формування ХЗН. Висока активність сериної еластази в сечі може свідчити про локальне ниркове накопичення нейтрофілів, які вивільняють цю протеїназу [5]. Крім того, однаковий характер змін активності еластази нейтрофілів у сироватці крові та сечі вказує на відсутність активного її видалення. Активація еластази нейтрофілів в організмі людини має прозапальний ефект. Прозапальні ефекти еластази нейтрофілів визначаються спроможністю посилювати запальні реакції, стимулювати ІЛ-6, ІЛ-8, фрагментувати α -1-ІІІ на хемоатрактанти, які збільшують приплив нейтрофілів до місця патологічної реакції. Еластаза нейтрофілів, яка вивільняється поліморфноядерними лейкоцитами, має високий позитивний заряд, й її катіонна природа може спричинити пошкодження тканин через зміни заряду клітинної поверхні або збільшення зв'язування з мембранами клітин, компонентами позаклітинного матриксу [5]. Еластаза також бере участь у природній деградації матриксних білків (еластину, колагену, фібронектину, ламініну, протеогліканів). Еластаза нейтрофілів є індуктором літичного потенціалу металоеластази макрофагів, яка вивільняється з макрофагів у неактивній формі. В групі обстежених дітей така дія еластази нейтрофілів відображена у помітному кореляційному зв'язку між її рівнем у сироватці крові і активністю металоеластази ($r=+0,672$) (рисунок, а).



Кореляційні зв'язки між показниками активності еластаз різного походження та їх інгібіторів у сироватці крові (а) та сечі (б) дітей з ХЗН: Ел — еластаза нейтрофілів; МеЕл — металоеластаза макрофагів; ЕЕл — еластаза ендотеліоцитів; безперервна лінія — позитивний зв'язок; пунктирна — негативний зв'язок

Еластаза нейтрофілів погіршує міжэндотеліальні зв'язки, розщеплюючи поверхневі протеїни. «Ендотеліальна травма» призводить до збільшення проникності гломерулярних судин. Це ілюструється помітним пози-

тивним кореляційним зв'язком між рівнем еластази нейтрофілів у сироватці крові й мікроальбуміном сечі у дітей з ХЗН ($r=+0,58$). Участь еластази нейтрофілів у деградації тубулярних клітин відображається в наявності позитивного помірного кореляційного зв'язку між рівнем цієї еластази в сечі і мікропротеїнурією ($r=+0,560$).

Ендотелій судин відіграє важливу роль у регуляції місцевих процесів гемостазу, проліферації, міграції клітин крові в судинну стінку [10]. Важливими характеристиками судин є розтягнутість або податливість, тобто здатність судин до зміни об'єму під впливом коливання тиску [11]. Слід зазначити, що еластаза ендотеліоцитів бере участь у регулюванні ендотеліозалежних процесів, які контролюють тонус, проникність судин тощо [12]. Зниження активності еластази ендотеліоцитів у обстежених дітей з ХЗН може бути пов'язано з розвитком структурних змін судин, зменшенням еластичності волокон, підвищенням жорсткості. Крім того, зменшення вивільнення еластази ендотеліоцитів може бути зумовлено порушенням цитоскелета ендотеліальних клітин судин, зниженням ендотеліозалежної вазорелаксації. У свою чергу, судинні ушкодження можуть призводити до порушень кровообігу нирок і, як наслідок, бути причиною гіпертензивних змін і прогресування ХЗН.

Відсутність змін активності металоеластази макрофагів на відміну від активності еластази нейтрофілів і еластази ендотеліоцитів вказує на те, що на даному етапі розвитку патологічного процесу участь еластази макро-

фагального походження пригнічена. Скоріше за все, це результат недостатньої активації реакцій лімітованого протеолізу, каталітичної спроможності протеолітичних ферментів, зумовлених повсякденною діяльністю у ви-

гляді активації регуляторних механізмів контролю за накопиченням екстрацелюлярного матриксу. Крім того, це пов'язано з властивостями самої металоеластази макрофагів (металопротеази 12), її здатністю брати участь у каскаді активації інших металопротеаз, за допомогою чого посилювати деградацію екстрацелюлярного матриксу [13].

Позитивний кореляційний зв'язок між активністю металоеластази макрофагів та еластази ендотеліоцитів (рисунок) у сироватці крові ($r=+0,561$) та сечі ($r=+0,429$) проявляється у відсутності їх активації на тлі збільшення рівня еластази нейтрофілів. Це може свідчити про активну участь у формуванні патологічного стану еластази нейтрофілів нейтрофільного походження та відсутність залучання до синтезу еластаз інших джерел її синтезу, а саме: ендотеліоцитів та макрофагів.

Інактивація еластаз проходить переважно завдяки α -1-ІІІ і частково α -2-МГ. Високий рівень еластази нейтрофілів у сироватці крові при відсутності ЕІА α -1-ІІІ ілюструє спроможність нейтрофілів виділяти оксиданти, що окислюють активний центр α -1-ІІІ, роблячи його функціонально неактивним [14]. Підтвердженням цього є також висока активність α -2-МГ у сироватці крові, що діє за умов вичерпаності резервів головного інгібітору еластази.

Високий рівень еластази нейтрофілів і α -2-МГ у сечі, можливо, пов'язано з пошкодженням тубулярних клітин, що демонструє «скидання» інгібітору з сечею. Зазначені зв'язки також відображені у негативних кореляційних зв'язках між активністю еластази нейтрофілів і α -1-ІІІ ($r=-0,64$), а також α -2-МГ ($r=-0,47$) у сироватці крові (рисунок, а). Негативний кореляційний зв'язок між активністю еластази нейтрофілів та ЕІА α -1-ІІІ ($r=-0,60$) у сечі вка-

зує на участь даного інгібітору у пригніченні надлишкової активності еластази нейтрофілів (рисунок, б).

Висновки

1. У дітей розвиток хронічного захворювання нирок І стадії пов'язаний з активацією еластази нейтрофільного походження і α -2-МГ, зменшенням рівня ендотеліальної еластази та відсутністю участі металоеластази макрофагального походження, що є проявом оксидативного стресу, одного з ключових моментів формування патологічного стану на початковій стадії захворювання.

2. Однаковий характер змін активності еластаз, α -1-інгібітору протеїназ і α -2-макроглобуліну у сироватці крові та сечі дітей з хронічним захворюванням нирок вказує на специфічність їх змін для даного патологічного стану.

3. Зниження активності ендотеліальної еластази є негативним фактором розвитку хронічного захворювання нирок, тому що може сприяти розвитку структурних змін судин, зменшенню еластичності волокон, підвищенню їх жорсткості.

4. α -1-інгібітор протеїназ бере участь у пригніченні надлишкової активності еластази нейтрофілів, але значну роль у регуляції її активності у дітей з початковою стадією хронічного захворювання нирок відіграє α -2-МГ.

Перспективи подальших досліджень. Подальше дослідження активності еластаз різного походження при прогресуванні хронічного захворювання нирок та на тлі лікування допоможе визначити нові підходи до діагностики та лікування різних стадій хронічного захворювання нирок та методи профілактики розвитку хронічної ниркової недостатності та серцево-судинних ускладнень.

Література

1. Смирнов А. В. Хроническая болезнь почек: на пути к единству представлений / А. В. Смирнов, А. М. Есаян, И. Г. Каюков // Нефрология. — 2002. — № 4. — С. 11–17.
2. Ремузи Д. Патофизиология прогрессирующих нефропатий (обзор) / Д. Ремузи, Т. Бертани // Междунар. мед. журн. — 2000. — № 2. — С. 78–85.
3. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease / Н. Kobori, М. Nangaku, L. G. Navar, А. Nishiyama // Pharmacol. Rev. — 2007. — Vol. 59, № 3. — Р. 251–287.
4. Calpain activation and secretion promote glomerular injury in experimental glomerulonephritis: evidence from calpastatin-transgenic mice / J. Peltier, А. Bellocq, J. Perez [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. — 2006. — Vol. 17, № 12. — Р. 3415–3423.
5. Белова Л. А. Биохимия процессов воспаления и поражения сосудов. Роль нейтрофилов / Л. А. Белова // Биохимия. — 1997. — Т. 62, № 6. — С. 659–669.
6. Forsyth K. D. Endothelial serpins — protectors of the vasculature? / K. D. Forsyth, V. Talbot, I. Beckman // Clin. Exp. Immunol. — 1994. — Vol. 95, № 2. — Р. 277–282.
7. Пат. 34208А Україна, МПК G 01 N 33/48, А 61 В 19/02. Набір для визначення активності нетрипсиноподібних протеїназ, хімази, еластазоінгібіторної активності α -1-інгібітора протеїназ та α -2-макроглобуліну в біологічних рідинах / Самохіна Л. М. — Опубл. 15.02.01, Бюл. № 1.
8. Пат. 45068А Україна, МПК G 01 N 33/48, А 61 В 19/02. Набір для визначення активності ендотеліальної еластази в біологічних рідинах / Самохіна Л. М., Максимова Н. А. — Опубл. 15.03.02, Бюл. № 3.

9. Пат. 44066А Україна, МПК G 01 N 33/48. Набір для визначення активності або концентрації катепсину G в біологічних рідинах / Самохіна Л. М., Кравченко Н. О., Максимова Н. А. — Опубл. 15.01.02, Бюл. № 1.

10. Панина И. Ю. Вазомоторная форма эндотелиальной дисфункции при хронической болезни почек / И. Ю. Панина // Нефрология. — 2006. — Т. 10, № 2. — С. 33–37.

11. Растяжимость аорты при артериальной гипертензии / А. И. Мартынов, О. Д. Остроумова, В. Е. Силицын [и др.] // Кардиология. — 2001. — № 2. — С. 59–65.

12. Меншутина М. А. Сравнительная оценка реактивности сосудов как формы дисфункции эндотелия у больных атеросклерозом и хронической болезнью почек / М. А. Меншутина // Нефрология. — 2004. — Т. 8, № 3. — С. 56–61.

13. Protein remodeling of extracellular matrix in rat myocardium during four-day hypoxia: the effect of concurrent hypercapnia / J. Kukacka, J. Vibova, H. Ruskoaho, V. Pelouch // Gen. Physiol. Biophys. — 2007. — Vol. 26, № 2. — P. 133–142.

14. Аверьянов А. В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / А. В. Аверьянов // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6, № 4. — С. 3–8.

РОЛЬ ЭЛАСТАЗ В ФОРМИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Н.И. Макеева, А.С. Сенаторова, Л.М. Самохіна

Изучена активность эластаз и их ингибиторов у детей с начальной стадией хронического заболевания почек. Установлено, что развитие хронического заболевания почек у детей сопровождается активацией нейтрофильной эластазы и α -2-макроглобулина, уменьшением уровня эндотелиальной эластазы и отсутствием участия макрофагальной металлоэластазы, что является проявлением оксидативного стресса, одного из ключевых моментов формирования патологического состояния на начальной стадии заболевания.

Ключевые слова: эластаза, металлоэластаза, эндотелиальная эластаза, эластазоингибиторная активность α -1-ингибитора протеиназ, α -2-макроглобулин, хроническое заболевание почек, дети.

ELASTASE PARTICIPATION IN CHRONIC KIDNEY DISEASE FORMATION IN CHILDREN

N.I. Makieieva, G.S. Senatorova, L.M. Samokhina

The elastase activity, elastase-inhibitory activity of α -1-proteinase inhibitor, α -2-macroglobulin in children with I stage of chronic kidney disease were studied. It was determined, that the chronic kidney disease development is accompanied by high neutrophilic elastase and α -2-macroglobulin activity, endothelial elastase decreased level and lack of metalloelastase participation. These changes are features of oxidative stress, which is one of main moments of pathologic formation.

Key words: elastase, metalloelastase, endothelial elastase, elastase-inhibitory activity of α -1-proteinase inhibitor, α -2-macroglobulin, chronic kidney disease, children.

Поступила 10.12.08

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

КЛИНИКО-ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ
СОСТОЯНИЯ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ
ЛЕТУЧИМИ ОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ У ДЕТЕЙ
И ПОДРОСТКОВ С ПАРОКСИЗМАЛЬНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ
И ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В АНАМНЕЗЕ*В.И. Пономарёв, В.Л. Гавенко**Харьковский национальный медицинский университет*

Обследовано 45 лиц мужского пола. Изучали происходящую в динамике формирования ингаляционной токсикомании трансформацию клинико-психопатологической картины острой интоксикации летучими органическими соединениями у детей и подростков с пароксизмальными расстройствами и черепно-мозговой патологией в анамнезе. По результатам исследования можно констатировать как клиническую реальность комплекс однотипно повторяющихся (алгоритмизированных) клинических ситуаций посттравматического генеза, коморбидных с острой интоксикацией летучими органическими соединениями, которые можно рубрицировать по фазам развития. Данная констатация станет основой для выделения клинико-терапевтического раздела, предусматривающего создание специфических дифференцированных программ лечения, психокоррекции и реабилитации детей и подростков с синдромом зависимости от летучих органических соединений.

Ключевые слова: *клинико-психопатологические особенности, синдром зависимости, аддиктивное поведение, дети и подростки, ингаляционная токсикомания, летучие органические соединения.*

Среди многочисленных проблем современной наркологии существенное место занимает клинический феномен злоупотребления средствами бытовой химии, в частности летучими органическими соединениями (ЛОС) — ингалянтами, вдыхаемыми в целях достижения эффектов опьянения. Как свидетельствуют научные публикации и повседневные клинические наблюдения, в качестве ингаляционных средств опьянения наиболее часто применяют различные синтетические клеи, которые объединяет совершенно очевидный факт поражения исключительно лиц детского и подросткового возраста [1, 2].

Относительная «популярность» ЛОС обусловлена низкой стоимостью, многообразием форм выпуска, отсутствием строгого учета, легкостью применения, наступлением быстрого эффекта опьянения, короткой продолжительностью действия, скорым исчезновением признаков употребления.

Изучение социально-демографических характеристик лиц, злоупотребляющих ингалянтами, свидетельствует о том, что среди них

чаще встречаются лица мужского пола детского и подросткового возраста, воспитывающиеся в среде с низким социальным статусом и материальным достатком. Основную группу составляют подростки 12–15 лет. Среди лиц более старшего возраста уровень потребления ингалянтов снижается и среди людей зрелого возраста фактически не встречается или регистрируется как факт наркоэкслюзива. По данным [3–5], удельный вес девочек среди злоупотребляющих составляет примерно 2–3 %.

Согласно МКБ-10 острая интоксикация летучими растворителями (F 18.0) является преходящим состоянием, возникающим после употребления ингалянтов, которое вызывает изменения и нарушения функций и реакций в психических и поведенческих сферах деятельности человека. Принято считать, что легкая степень интоксикации ингалянтами проявляется в основном психическими нарушениями, средняя степень приводит к серьезным психическим и неврологическим расстройствам, при тяжелой степени происходит

серьезное нарушение психической деятельности, угнетение двигательной и рефлекторной активности, подавление функционирования жизненно важных органов и систем. Острая интоксикация ЛОС в любой форме и дозе характеризуется воздействием ингалянта прежде всего на психические функции, которые нарушаются раньше других и являются ведущими клиничко-диагностическими критериями. На течение и прогноз острой интоксикации ЛОС в клинике сформировавшегося синдрома зависимости у детей и подростков существенное влияние оказывает наличие у них пароксизмальных расстройств и черепно-мозговой патологии в анамнезе.

В таких наблюдениях у пациентов с проблемами ингаляционной зависимости в состоянии интоксикации утяжеляются расстройства психических функций, а именно: памяти, мышления, внимания, эмоций и поведения, а состояние характеризуется повышенной умственной и физической истощаемостью, ослаблением интеллектуальной деятельности, трудностью сосредоточения, уменьшением объема активного внимания. Ведущим признаком являются эмоциональные расстройства, больные становятся раздражительными, подавленными, ворчливыми, злобыми или беспечными, дурашливыми, безразличными. Снижаются волевые качества, сужается круг интересов, тяжело переносятся стрессовые ситуации. Пароксизмальные расстройства у детей и подростков приобретают в процессе формирования ингаляционной зависимости сложную природу, достаточно часто на фоне острой интоксикации протекают в виде безудорожных эквивалентов с кратковременной потерей сознания, а также на фоне сохранного сознания. У детей и подростков эпилептиформные пароксизмы характеризуются появлением неприятного запаха и вкуса, ползания мурашек, зрительными и слуховыми нарушениями. Нередко психические расстройства протекают с явлениями страха, гнева, агрессивности, тяжелых дисфорий. Как правило, после припадка появляется заторможенность, сонливость, чувство разбитости, больные становятся раздражительными, угрюмыми, гневливыми [6–9].

В связи с этим целью настоящей работы явилось описание происходящей в динамике формирования ингаляционной токсикомании трансформации клиничко-психопатологической картины острой интоксикации ЛОС у детей и подростков с пароксизмальными расстройствами и черепно-мозговой патологией.

Материал и методы. Исследование проводилось на основе изучения самоотчетов больных о субъективных ощущениях в момент ингаляции ЛОС, а также на основе анализа оп-

роса подростков о поведенческих и психических нарушениях, которые они наблюдали у своих сверстников в период острой интоксикации ингалянтами. Полученные данные заносили в разработанный нами протокол, где фиксировали клиничко-психопатологические особенности состояния острой интоксикации у детей и подростков.

Обследовано 45 лиц мужского пола, злоупотреблявших ЛОС в целях одурманивания, которые были госпитализированы для обследования и лечения в ХОКПБ № 3 по направлению детских приютов г. Харькова в связи с наличием выраженных психических и поведенческих расстройств. Средний возраст обследованных составлял $(11,50 \pm 0,75)$ года. Длительность злоупотребления ЛОС колебалась от 2–4 месяцев до 5 лет и в 47,36 % случаев не превышала 1 года. Больные преимущественно вдыхали пары разных клеев («Момент», «Супермомент», «Квинтол»), а также ацетона. У всех больных в прошлом имели место черепно-мозговые травмы, которые были зафиксированы в сопроводительной медицинской документации. При электроэнцефалографическом обследовании лиц с зависимостью от ЛОС в результате качественного визуального анализа электрической активности биопотенциалов мозга выявлено преобладание дезорганизованной активности с пароксизмальными проявлениями. Органический регистр расстройств у больных оценивали ретроспективно (анамнестически) по интегративному показателю, который вычисляли по сумме баллов, отражающих следующие параметры: патологическая беременность (0 — нет, 1 — есть); перинатальная патология (0 — нет, 1 — есть); постнатальная патология (0 — нет, 1 — есть); черепно-мозговые травмы (0 — нет, 1 — легкая, 2 — средняя, 3 — тяжелая); нейроинфекции (0 — нет, 1 — есть); поражение ЦНС интоксикационного генеза (0 — нет, 1 — есть); общие тяжелые инфекционные заболевания (0 — нет, 1 — есть); прочие тяжелые болезни (0 — нет, 1 — есть). Во внимание принималось также наличие до формирования зависимости от ЛОС пароксизмальных проявлений, психосенсорных расстройств, общемозговых явлений (головных болей, непереносимости жары), а также неврологической микросимптоматики, если о последней имелись сведения. Все обследованные пациенты набрали 3 балла и более. Таким образом, группа обследованных больных характеризовалась нарастающей тяжестью проявлений органических расстройств от легкой к тяжелой степени.

Результаты и их обсуждение. В результате острой интоксикации ЛОС достаточно быстро, практически в первые 1–2 минуты после ингаляции, развивался психотропный эф-

фект, который затем трансформировался и проходил ряд клинических фаз, имевших специфическую психопатологическую картину и динамику и определенную специфичность для контингента обследованных больных с черепно-мозговой патологией в анамнезе.

В первой фазе интоксикации, возникающей после нескольких вдохов ЛОС, собственно психотропное действие их было практически нивелировано, а отмечались преимущественные соматоневрологические расстройства. Они были представлены мучительной головной болью, головокружением, тошнотой, слабостью, нарушением координации движений. Однако пациенты обращали внимание на гамму дискомфортных вегетативных расстройств, которые фактически затмевали общемозговую симптоматику и были обусловлены местно-раздражающим действием ЛОС (слезотечение, ощущение комка в горле, чувство резкого болезненного жжения по ходу трахеи и бронхов). Последние ощущения в ряде наблюдений были столь значительны, что не давали возможности сделать глубокий вдох. Это позволяло рассматривать описанный комплекс соматоневрологических нарушений как защитную реакцию организма у пациентов с посттравматическими нарушениями. Указанные расстройства отчетливо проявлялись у детей и подростков на начальных стадиях формирования зависимости и на этапе эпизодического злоупотребления ЛОС.

У большинства больных эйфория как первая фаза собственно психотропного действия ЛОС возникала только во время 3-й или 4-й ингаляции, когда выраженность защитных и местных реакций ослабевала. Наши наблюдения позволяли выделить в эйфорической фазе два последовательно сменяющих друг друга этапа: возбуждение и заторможенность. Этап возбуждения характеризовался повышенным настроением, беспричинным смехом, дурашливой веселостью, двигательным возбуждением, субъективным ощущением ускорения темпа течения мыслей и повышения сообразительности. Особенностью данной фазы были приступы немотивированной агрессии по отношению к подросткам, как правило, совершавшим совместную ингаляцию. Указанные ощущения постепенно ослабевали, и на смену им приходили заторможенность, благодущие и безразличное довольство, когда все неприятные переживания постепенно вытеснялись из сознания. Вместе с тем и на этом этапе трансформации картины острой интоксикации были выявлены эпизоды резких дисфорий с раздражительностью, капризностью, гневливостью и резкими перепадами настроения.

Примерно у 30 % обследованных клинико-психопатологические нарушения при ин-

токсикации ЛОС ограничивались фазой эйфории. В этих случаях уход от действительности, «выключение сознания» (по терминологии обследованных) являлись целью ингаляции. Регулируя глубину интоксикации изменением интенсивности ингаляции ЛОС, подростки могли поддерживать эйфорическую фазу на этапе заторможенности в течение нескольких часов только при первых пробах ингалянтов. В последующем массивность и интенсивность ингаляции достаточно быстро нарастала, что приводило к усилению заторможенности и оглушенности, затем фаза эйфории переходила в глубокий сон, который обычно продолжался у начинающих токсикоманов не более 2–3 минут.

Расстройства восприятия в эйфорической фазе интоксикации ЛОС обычно незначительны, проявлялись слуховыми иллюзиями и тактильными галлюцинациями, локализованными, как правило, в полости рта. Больные отмечали появление монотонного шума, напоминающего гудение проводов, звука льющейся воды. В ряде случаев имел место своеобразный феномен многократного повторения отдельных громких звуков. В полости рта иногда ощущалось наличие инородного тела («куска хлеба», «холодного металла» и др.).

Отмеченные психические расстройства были характерны для начального периода злоупотребления ЛОС, который проявлялся эпизодическими фактами интоксикации. У 65 % обследованных лиц через 1–2 недели злоупотребления в ходе интоксикации ЛОС вслед за эйфорической фазой возникала следующая, психотическая фаза, ее галлюцинаторный этап. Длительность эйфорической фазы в динамике развития злоупотребления у этих больных сокращалась. Так, у подростков-токсикоманов со стажем злоупотребления более 3 месяцев галлюцинации появлялись после 4–6 глубоких вдохов ЛОС. Со слов больных они видели пульсирующие линии, точки, цветные пятна, простые геометрические фигуры, ощущали сочетание легкости, невесомости, что создавало у подростка впечатление стремительного полета, направление которого постепенно менялось. Первоначально психотическая фаза была представлена зрительными галлюцинациями, возникающими только при закрытых глазах, которые легко исчезали при появлении посторонних лиц, прерывавших наркотизацию. Данная фаза также имела свои особенности, которые характеризовались появлением спустя 2–3 часа «пульсообразной» головной боли, состоянием «прострации» и «невесомости», на что указали более 80 % обследованных пациентов.

В динамике развития токсикомании элементарные зрительные расстройства сменя-

лись сложными, которые сначала были представлены динамично трансформирующимися сюжетными галлюцинациями, словно возникшими на экране. На том же уровне помрачения сознания у больных с более значительной длительностью злоупотребления происходило развитие онейроидоподобного синдрома, который характеризовался обилием зрительных галлюцинаций фантастического содержания. Больные оказывались в различных ситуациях, схожих с их любимыми мультфильмами, где они выступали либо сторонними наблюдателями, либо активными участниками событий, хотя при этом видели себя со стороны. Острые галлюцинаторные нарушения легко возникали в темноте, при закрытых и открытых глазах. Помимо зрительных галлюцинаций в структуре онейроидоподобного синдрома начинали появляться слуховые галлюцинации, как правило, комментирующего характера. Нами было отмечено, что у больных с тяжелыми черепно-мозговыми травмами, сопровождавшимися кратковременной или долговременной потерей сознания, острые слуховые галлюцинаторные эпизоды достаточно часто носили императивный характер, под влиянием которых больные становились агрессивными, приходили в состояние психомоторного возбуждения.

Содержание психотических переживаний в рамках онейроидоподобного синдрома было весьма разнообразно, но тематика галлюцинаций у каждого больного обычно определялась кругом его интересов. Больные самоиндуцировали себя на просмотр фантастических видений определенного содержания, когда некий сюжет развивался на протяжении периода интоксикации. При дальнейшем нарастании интоксикации в психотической фазе одурманивания помрачение сознания углублялось и возникала делириозная симптоматика с полной дезориентировкой во времени и месте, обильными тактильными, слуховыми и зрительными галлюцинациями устрашающего характера, которые переставали быть чуждыми, аффектом страха и неупорядоченным поведением. Поведение больных полностью определялось психотическими переживаниями, они пытались спрятаться от окружающих, становились беспокойными, тревожными, делали попытки защитить себя от окружающих.

При дальнейшем углублении интоксикации психотическая фаза сменялась фазой глубокого помрачения сознания, включающей развитие сопорозного состояния, в том числе с трансформацией в коматозный статус. Длительность потери сознания, возникающей после психотической фазы, обычно составляла 10–15 минут, и в 3 наблюдениях данное со-

стояние требовало оказания urgentной помощи в условиях специализированного лечебного учреждения.

Постинтоксикационная фаза, длительность которой в наших наблюдениях составляла 6–8 часов, характеризовалась спонтанно возникающими неврологическими расстройствами и нарушениями когнитивной деятельности. Особенностью постинтоксикационной фазы у наших пациентов было наличие симптомов тяжелых цефалгий, головокружений, которые манифестировали на фоне дисфорических состояний с раздражительностью, грубым отношением к близким, циничной лексикой. Нами описан своеобразный феномен двойника, когда больные воспринимали свое отражение в зеркале или блестящих предметах, как совершенно чуждое. По словам больных, это отражение могло оставаться на месте или начинало самостоятельно перемещаться по комнате. Больными оно воспринималось как собственный двойник, вызывало у них дополнительную тревогу и беспокойство. Длительность существования этого клинического постинтоксикационного феномена не превышала 2–3 минут.

Таким образом, в клинической картине острой интоксикации ЛОС у пациентов с пароксизмальными расстройствами и черепно-мозговой патологией в анамнезе при значительной длительности злоупотребления ими можно выделить пять фаз трансформации состояний опьянения: фазу защитных местных реакций; эйфорическую с дисфорическими включениями; психотическую с сумеречными расстройствами сознания; глубокого помрачения сознания; постинтоксикационную с психопатическими нарушениями. Эйфорическая фаза была представлена этапами возбуждения и заторможенности, психотическая — галлюцинаторным, онейроидоподобным и делириозным этапами, фаза глубокого помрачения сознания — этапами сопора и комы.

Особенностью клинико-феноменологической характеристики острой интоксикации ЛОС у детей и подростков в клинике ингаляционной токсикомании является абсолютная хаотичность возникновения у одного и того же пациента сумеречных помрачений сознания, дисфорических состояний, психомоторных, психосенсорных и аффективных расстройств. Регистр специфических характерологических изменений при зависимости от ЛОС также весьма значителен и колеблется от сравнительно нерезких психопатических особенностей на начальных этапах заболевания до симптомов слабоумия на финальных стадиях зависимости. По мере течения болезни основными чертами психики ингаляционного токсикомана становятся эксплозивность, аффек-

тивная взрывчатость, импульсивность, злобность, брутальность, агрессивность, которые являются патогномичными для данного вида зависимости. Подобная палитра психопатологических нарушений в клинике, казалось бы, моноэтиологического заболевания наводит на размышления о многоплановом иммунотоксическом действии ЛОС на мозговые структуры и отсутствии специфической церебральной анатомической мишени в виде определенного локализационного очага. Значительную роль, очевидно, играет стаж интоксикации ЛОС и индивидуальная переносимость средних, высоких и сверхвысоких дозировок суточного приема данного токсиканта, наличие в анамнезе органической цереброваскулярной недостаточности, психосоматической и соматоформной патологии.

Продуктивная психотическая симптоматика при интоксикации ЛОС своеобразна. Зрительные галлюцинации на начальном этапе злоупотребления возникают, словно на экране, больные осознают их чуждость и отграничивают от объективной реальности. Для онейроидоподобного синдрома характерно появление слуховых галлюцинаций.

Кроме того, необходимо отметить, что в процессе формирования токсикомании усложнялись психотические нарушения, наблюдаемые во время интоксикации: эйфория

сменялась сначала простыми, а потом сложными зрительными галлюцинациями, а онейроидоподобный и делириозный синдромы появлялись после достаточно длительного периода злоупотребления. Это позволяет считать усложнение продуктивной психотической симптоматики в периоде острой интоксикации ЛОС следствием своеобразной адаптации церебральных структур к хроническому воздействию токсиканта.

Следовательно, как клиническую реальность можно констатировать комплекс однотипно повторяющихся (алгоритмизированных) клинических ситуаций посттравматического генеза, коморбидных с острой интоксикацией ЛОС, которые можно рубрифицировать по фазам развития. Данная констатация станет основой для выделения клинко-терапевтического раздела, предусматривающего создание специфических дифференцированных программ лечения, психокоррекции и реабилитации детей и подростков с синдромом зависимости от ЛОС. Выявленная специфика острой интоксикации ЛОС у детей и подростков с посттравматическими проблемами, ее вариативность, непредсказуемость диктуют необходимость рассматривать данную патологию в рамках неотложных состояний, требующих в каждом конкретном случае обязательного комплекса терапевтических интервенций.

Литература

1. Нейробиология патологических влечений: алкоголизма, токсико- и наркоманий / Т. М. Воробьева, П. В. Волошин, С. Н. Гарбузова [и др.]. — Харьков : Основа, 1994. — 176 с.
2. Злоупотребление психоактивными веществами (общая и судебно-психиатрическая практика) / Т. Б. Дмитриева, А. Л. Игонин, Т. В. Клименко [и др.]. — М. : ГНЦС и СП им. В. П. Сербского, 2000. — 300 с.
3. Оценка наркоситуации в среде детей, подростков и молодежи / под ред. Е. Е. Чепурных. — М., 2003. — 125 с.
4. Бохан Н. А. Наркологическая ситуация и психическое здоровье населения: региональные тренды десятилетия / Н. А. Бохан, В. Я. Семке, А. И. Мендель // Психическое здоровье. — 2006. — № 1. — С. 32–38.
5. Сосін І. К. Епідеміологічна ситуація з наркоманіями в Україні. Нові форми патологічної залежності у клінічній наркології / І. К. Сосін // Питання профілактики розповсюдження наркоманії у м. Харкові : міська наук.-практ. конф., 5 жовтня 2001 р. : матеріали конф. — Харків, 2001. — С. 10–11.
6. Пятницкая И. Н. Подростковая наркология / И. Н. Пятницкая, Н. Г. Найденова. — М. : Мед. информ. агентство, 2008. — 256 с.
7. Иванец Н. Н. Современные проблемы наркологии / Н. Н. Иванец // Наркология. — 2002. — № 6. — С. 2–8.
8. Руководство по психиатрии : в 2 т. / А. С. Жиганов, А. В. Снежневский, Д. Д. Орловская [и др.] ; под ред. А. С. Тиганова. — Т. 2. — М. : Медицина, 1999. — 784 с.
9. Иванов А. А. Влияние злоупотребления летучими растворителями на формирование коморбидной патологии / А. А. Иванов, Е. А. Нейфельд, В. В. Корнев // Современные достижения наркологии : междунар. конф. : материалы конф. — М., 2005. — С. 54.

КЛІНІКО-ПСИХОПАТОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СТАНУ ГОСТРОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ ЛЕТКИМИ ОРГАНІЧНИМИ СПОЛУКАМИ У ДІТЕЙ ТА ПІДЛІТКІВ З ПАРОКСИЗМАЛЬНИМИ РОЗЛАДАМИ ТА ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ПАТОЛОГІЄЮ В АНАМНЕЗІ

В.І. Пономарьов, В.Л. Гавенко

Обстежено 45 осіб чоловічої статі. Вивчали трансформацію клініко-психопатологічної картини гострої інтоксикації леткими органічними сполуками у дітей та підлітків з пароксизмальними розладами та черепно-мозковою патологією в анамнезі, яка відбувається в динаміці формування інгалаційної токсикоманії. За результатами обстеження можна констатувати як клінічну реальність ком-

плекс клінічних ситуацій посттравматичного генезу, які однотипно повторюються (алгоритмізовані), коморбідні з гострою інтоксикацією леткими органічними сполуками, котрі можна рубрикувати по фазах розвитку. Дана констатація стане основою для виділення клініко-терапевтичного розділу, який передбачає створення специфічних диференційованих програм лікування, психокорекції та реабілітації дітей та підлітків з синдромом залежності від летких органічних сполук.

Ключові слова: клініко-психопатологічні особливості, синдром залежності, адиктивна поведінка, діти та підлітки, інгаляційна токсикоманія, леткі органічні сполуки.

CLINICAL PSYCHOPATHOLOGICAL PECULIARITIES OF ACUTE INTOXICATION'S STATE CAUSED BY VOLATILE ORGANIC COMPOUNDS OF CHILDREN AND TEENS SUFFERING FROM PAROXYSMAL

V.I. Ponomarev, V.L. Gavenko

The 45 male persons were investigated. The clinical structure of acute intoxication, caused by volatile organic compounds consumption by children and teens, suffering from paroxysmal disorders and having cranial brain pathology in anamnesis, while formation of inhalant toxicomania is permanently changing was studied. The complex of typical clinical situations caused by trauma, combining with acute intoxication of volatile organic compounds, can be divided by stages of its development. This fact is going to be a base for the formation of clinical therapeutical direction, in which specific differentiated programs of treatment and rehabilitation of children and teens suffering from syndrome of volatile organic compounds dependence will be developed.

Key words: *clinical psychopathological peculiarities, syndrome of dependence, additional behavior, children and teens, inhalant toxicomania, volatile organic compounds.*

Поступила 04.12.08

ПОЛОРОЛЕВАЯ ФОРМА ПЕРВИЧНОЙ СЕКСУАЛЬНОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ У ЖЕНЩИН С НЕВРОТИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ

Н.В. Гавенко

Харьковский национальный медицинский университет

Изучены причины возникновения, условия формирования и варианты течения первичной (анозогенной) полоролевой сексуальной дезадаптации у женщин с невротическими расстройствами. Разработан комплекс методов всестороннего и полного исследования первичной полоролевой сексуальной дезадаптации. Под нашим наблюдением находились 250 сексуально дезадаптированных супружеских пар, жены в которых страдали невротическим расстройством. Контрольную группу составили 100 психически и соматически здоровых супружеских пар без сексуальной дезадаптации. Изучены психотравмирующие факторы, приводящие к возникновению невротического расстройства. Определены патогенные сочетания сексуальных партнеров в супружеской паре. Сформулированы четкие диагностические критерии данного нарушения сексуального здоровья.

Ключевые слова: *первичная (анозогенная) полоролевая сексуальная дезадаптация, диагностические критерии.*

Современные классификации МКБ-10 и DSM-IV, фиксируя патологическое состояние психосексуальной сферы, оставляют в стороне широкую часть спектра полоролевого поведения, которая может быть значимой для возникновения поведенческих и личностных проблем [1]. Тем не менее еще в 1983 г. В.М. Масловым, И.Л. Ботневой, Г.С. Васильченко [2] были описаны патологические и непатологические нарушения стереотипа полоролевого поведения, а в 1996 г. А.С. Кочаряном [3] изучен симптомокомплекс маскулинности/феминности в норме и патологии. В 1999 г. Б.Е. Алексеевым [1] предложена модель уровневой организации поведения человека как представителя пола и доказано существование акцентуаций полоролевого поведения, имеющих клиническое значение.

Отсутствие в МКБ-10 адекватного клинического диагностического инструмента приводит к тому, что многие случаи, относящиеся к категории патологических и пограничных полоролевых проявлений, не учитываются, не распознаются и недооцениваются специалистами, что делает многомерный функциональный диагноз больного неполным и наносит ущерб комплексности лечебных психокоррекционных мер. В связи с этим особое значение приобретают исследования, в которых освещается специфика полоролевого несоответствия в контингентах здоровых и больных людей, вопросы диагностики полоролевого конфликта при сексуальном взаимодействии, особенности сексуальной адаптации мужчин и женщин с некомплементарными полоролевыми поведенческими стереотипами, а также

роль полоролевого несоответствия в генезе невротического расстройства. Полоролевая дезадаптация в гетеросексуальных парах как отдельная клиническая форма первичной сексуальной дезадаптации была выделена и описана представителями научной школы профессора В.В. Криштала [4–7].

Целью настоящего исследования явилась оптимизация диагностического процесса и терапии у женщин с невротическим расстройством, пребывающим в сексуально дезадаптированном супружестве, на основе интегративного анализа сексуальной дезадаптации.

Материал и методы. Объектом исследования явилась первичная (анозогенная) полоролевая сексуальная дезадаптация у женщин с невротическим расстройством.

Под нашим наблюдением находились 250 сексуально дезадаптированных супружеских пар, жены в которых страдали невротическим расстройством. Контрольную группу составили 100 психически и соматически здоровых супружеских пар без сексуальной дезадаптации.

Первичная (анозогенная) полоролевая сексуальная дезадаптация, обусловленная некомплементарным сочетанием полоролевых поведенческих паттернов брачных партнеров, была установлена у 60 (24 %) супружеских пар. Наибольший процент полоролевой сексуальной дезадаптации (12 %) был установлен в контингенте замужних женщин с диссоциативным (конверсионным) расстройством, наименьший (4 %) — с обсессивно-компульсивным расстройством. Первичная полоролевая сексуальная дезадаптация не отмечалась в

контингенте женщин с ипохондрическим расстройством. Все обследованные супруги с первичной полоролевой формой дезадаптации были в молодом, активном возрасте (18–35 лет).

В ходе исследования использовали следующие методы исследования: клинико-анамнестический, клинико-психопатологический, клинико- и экспериментально-психологический, специальный сексологический, математико-статистический. Невротическое расстройство у женщин верифицировали в соответствии с клиническими критериями МКБ-10 [8], а полоролевою форму первичной сексуальной дезадаптации в супружеской паре — в соответствии с диагностическими принципами, предложенными В.В. Кришталем [4].

Результаты. При изучении добрачного периода установлено, что у всех мужчин и женщин с невротическим расстройством имелся добрачный сексуальный опыт. Все обследованные брачные пары имели максимальный брачный стаж 2 года, т. е. находились на первом этапе жизненного цикла семьи. Доминирующим мотивом вступления в брак у супругов с первичной полоролевой формой дезадаптации была любовь. Давность невротического расстройства в среднем по группе не превышала 6 месяцев, а сексуальной дезадаптации — 1 года. Во всех случаях сексуальная дезадаптация предшествовала развитию невротического расстройства.

Изучив психотравмирующие факторы, которые привели к развитию у женщин невротического расстройства, мы выявили, что у всех женщин с невротическим расстройством неблагополучие в сексуальной сфере являлось основной психотравмой. Результаты клинического обследования супругов показали, что их общее физическое и психическое развитие соответствовало в основном возрастным нормам. Никто из них не перенес соматических заболеваний, которые могли бы нарушить сексуальную функцию. Актуальный психический статус обследованных нами женщин всецело определялся симптомами невротического регистра. У двух мужчин была выявлена невротическая депрессия.

Исследованием установлено в группе супружеских пар с полоролевой первичной (анозогенной) сексуальной дезадаптацией у одного или обоих супругов нарушение стереотипа полоролевого поведения [9, 10]. Во всех супружеских парах имели место два основных типа некомплементарных сочетаний полоролевых поведенческих паттернов: нормативного и нарушенного либо двух нарушенных. Нарушение стереотипа полоролевого поведения во всех случаях квалифицировалось в рамках его непатологического варианта (по типологии В.М. Маслова, И.Л. Ботневой, Г.С. Васильченко [2]).

В супружеских парах, в которых пациентки страдали диссоциативным расстройством, имели место следующие некомплементарные полоролевые партнерские сочетания: трансформация полоролевого поведенческого стереотипа у жен и гиперролевая акцентуация полоролевого поведенческого стереотипа у мужей; трансформация полоролевого стереотипа у мужей и гиперролевая акцентуация полоролевого поведенческого стереотипа у жен.

В супружеских парах, в которых пациентки страдали обсессивно-компульсивным расстройством, некомплементарным полоролевым сочетанием были: феминный (нормативный) полоролевой поведенческий стереотип у жен и гиперролевой акцентуированный (непатологический) полоролевой поведенческий стереотип у мужей.

В супружеских парах, в которых пациентки страдали неврастенией, некомплементарным полоролевым сочетанием было кроссполоролевой акцентуированный полоролевой поведенческий стереотип у жен и гиперролевой акцентуированный (непатологический) полоролевой поведенческий стереотип у мужей.

У всех женщин и мужчин отмечалось правильное половое самосознание и гетеросексуальная направленность либидо [11]. Правильная сексуальная ориентация сочеталась у всех гиперролевых мужчин и женщин с особой гетеросексуальностью, которая отмечена всеми стигмами периода половой сегрегации: гипертрофированным чувством превосходства и пренебрежительным отношением к лицу противоположного пола; агрессивно-конкурентным восприятием лиц противоположного пола.

Сексуальное поведение у полоролевых акцентуанток и у женщин с трансформацией полоролевого стереотипа было частично похоже на поведение гиперролевых мужчин, а именно: инструментальной направленностью сексуальности (секс как средство самоутверждения) и ориентацией на количественные показатели генитального секса (у партнеров ценятся размеры гениталий, качество эрекции, длительность сношения, возможность совершать повторные половые акты, у себя — способность испытывать повторные оргазмы).

Сексуальное поведение у нормативно-феминных женщин характеризовалось восприятием мужчины как равноправного сексуального партнера; экспрессивной направленностью сексуальности (секс как источник положительных эмоций и взаимного удовольствия); ориентацией на качественные показатели генитального секса (качество оргазма, обоюдная психосексуальная удовлетворенность).

Сексуальное поведение у женщин с гиперролевой акцентуацией и мужчин с трансформацией полоролевого стереотипа было внеш-

не похоже на поведение нормативно-феминных женщин с ориентацией на качественные показатели генитального секса и экспрессивной направленностью сексуальности, но отличалось восприятием сексуального партнера как изначально неравноправного (партнер идеализировался, секс с ним рассматривался как источник его положительных эмоций и его удовольствия, важным было не обоюдное психосексуальное удовлетворение, а психосексуальная удовлетворенность партнера).

Характеризуя процесс психосексуального развития у супругов с полоролевой формой дезадаптации, можно отметить, что у нормативно-феминных и женщин с гиперролевой акцентуацией он протекал гармонично. У сексуально акцентуированных женщин и гиперролевых мужчин, а также у мужчин и женщин с трансформацией полоролевого стереотипа этот процесс был негармоничным. Негармоничность проявлялась разнообразными асинхрониями: выпадением фаз формирования эротического либидо и ранним началом половой жизни, а также задержкой на второй стадии психосексуального развития у всех мужчин и женщин с трансформацией полоролевого стереотипа, мужчин с гиперролевой и женщин с кроссполоролевой акцентуациями. Выражением проблемности половой социализации у женщин с сексуальной акцентуацией и трансформацией являлись также многочисленные половые связи и имевшее место в их ряду изнасилование.

Эрогенные зоны у всех мужчин и женщин с полоролевой формой первичной сексуальной дезадаптацией в соответствии с критериями М.В. Екимова [12] характеризовались как топически и функционально адекватные.

При исследовании индивидуальных сексуальных сценариев в соответствии с критериями Л.Б. Шнейдер [13] в парах с полоролевой формой первичной сексуальной дезадаптацией установлено, что по критерию сложности индивидуальный сексуальный сценарий у всех гиперролевых мужчин-акцентуантов характеризовался репертуарным примитивизмом; по критерию ригидности — был ригидным; по критерию конвенциальности — соответствовал принятым в обществе нормам поведения; по критерию самоприятия — оценивался как приемлемый и удовлетворяющий; по критерию реализованности — отличался низкой реализованностью: эротические фантазии гиперролевых мужчин были воплощены в сексуальной практике частично (стремление к доминированию в постели, принуждению жен к интимной близости, щипки, шлепки, грубое овладение и прочее встречало сопротивление со стороны брачных партнеров).

По критерию сложности индивидуальный сексуальный сценарий у всех кроссполороле-

вых акцентуанток и женщин с трансформацией полоролевого поведения также характеризовался репертуарным примитивизмом: пре- и посткоитальные ласки сознательно исключались из сценария, ласки со стороны партнера оценивались как избыточные. Женщины предпочитали доминирующую позу «наездницы». Любые формы паракоитальной активности (фелляция, кунилингус) исключались. Место, время проведения интимного контакта всегда были жестко регламентированы. По критерию ригидности сценарий характеризовался как ригидный: жестко и единообразно были запрограммированы содержание и последовательность действий в сексуальном контексте, любое отклонение от заданного поведенческого стереотипа вызывало прекращение интимной близости или агрессивную реакцию. По критерию конвенциальности индивидуальный сексуальный сценарий был гетеросексуальный, со стремлением занимать активную роль в сексуальном взаимодействии, индивидуальный сексуальный сценарий частично соответствовал принятым в обществе нормам поведения. По критерию приемлемости: всеми женщинами собственный сценарий оценивался как приемлемый и удовлетворяющий. По критерию реализованности сценарий у всех кроссполоролевых женщин и женщин с трансформацией отличался низкой реализованностью (их эротические фантазии воплощались в сексуальной практике частично). Все они желали доминировать в постели. Следует также отметить, что любые формы принуждения к интимной близости все женщины с кроссполоролевой акцентуацией и трансформацией воспринимали негативно. Попытки грубого овладения со стороны мужа однозначно и всегда пресекались.

Обобщая, можно отметить, что общим критерием, характеризующим как проблемный индивидуальный сексуальный сценарий у мужчин и женщин в группе с полоролевой сексуальной дезадаптацией, был критерий «реализованности». Ни в одной супружеской паре индивидуальные сексуальные сценарии по этому критерию не соответствовали друг другу.

Брачно-пронатальный идеалтипический сексуальный сценарий преобладал в группе мужчин с гиперролевой акцентуацией, а романтический — у мужчин с трансформацией полоролевого стереотипа. Сценарии воплощают в себе традиционные сексуальные представления, зафиксированные на территории стран СНГ [9, 14].

Идеалтипический сексуальный сценарий у большинства женщин с кроссполоролевой акцентуацией и трансформацией полоролевого стереотипа характеризовался как коммуникативный, реже встречался гедонистический.

Данные сценарии относятся к условно-нормативным, зафиксированным на территории стран СНГ [9, 14]. Деадаптирующих идеал-типических сценарных сочетаний в брачных парах ни в одном случае выявлено не было.

Все гиперролевы акцентуанты-мужчины, а также женщины с сексуальной акцентуацией и трансформацией в группе с полоролевой формой первичной сексуальной дезадаптации в соответствии с критериями С.С. Либиха [15] были отнесены к агрессивному типу. Средняя шкальная оценка М-Ф измерения в группе мужчин с гиперролевой акцентуацией, полученная с помощью «Методики диагностики кроссполовых акцентуаций полоролевого поведения» Б.Е. Алексеева [1], составляла 0,065 ($p < 0,05$), в группе трансформированных и женщин с кроссполоролевой акцентуацией — 0,611 ($p < 0,05$).

Все мужчины с трансформацией полоролевого стереотипа и женщины с гиперролевой акцентуацией в соответствии с критериями С.С. Либиха [15] были отнесены к «мазохистически ориентированному типу», а нормативно-феминные женщины — к психосексуальному типу «женщина-дочь». Средняя шкальная оценка М-Ф измерения в группе мужчин с трансформацией составляла 0,469 ($p < 0,05$), у женщин с гиперролевой акцентуацией и нормативно-феминных женщин — 0,168 ($p < 0,05$).

Общей, сквозной для большинства некомплементарных полоролевых типосочетаний в контингенте пациентов с невротическим расстройством особенностью было наличие у мужей гиперролевой акцентуации, которая рассматривается нами как абсолютно дезадаптогенная при развитии первичной полоролевой формы сексуальной дезадаптации.

Анализ копулятивного цикла выявил поражение одной или нескольких его стадий у всех женщин с невротическим расстройством и у части их брачных партнеров. Важным диагностическим критерием являлось также то, что нарушения копулятивного цикла у супругов при первичной форме полоролевой сексуальной дезадаптации предшествовали развитию невротического расстройства.

Первичный полоролевой конфликт во всех изученных нами случаях нарушал нормативное течение сексуального адаптогенеза: приспособительные процессы у брачных партнеров «останавливались» на этапе первичной адаптации и никогда не достигали этапа прогрессирующей сексуальной адаптации. Неблагополучие в сексуальной сфере проявлялось на первом этапе жизненного цикла семьи, детерминировало развитие невротического расстройства у одного или обоих брачных партнеров, провоцировало внебрачную сексуальную и бракоразводную активность супру-

гов. Результаты исследования позволили сформулировать следующие диагностические критерии полоролевой первичной (анозогенной) сексуальной дезадаптации в контингенте женщин с невротическим расстройством.

Критерий «А» (облигатный).

У одного или обоих супругов имеет место непатологическое нарушение стереотипа полоролевого поведения (кроссполоролевая/гиперролевая акцентуация или трансформация).

В супружеской паре имеет место некомплементарное (дезадаптогенное) сочетание нормативного полоролевого стереотипа и нарушенного (нормативно-феминного и акцентуированного гиперролевого) либо двух нарушенных (трансформированного у жен и акцентуированного гиперролевого у мужей; трансформированного у мужей и акцентуированного гиперролевого у жен; акцентуированного кроссполоролевого у жен и акцентуированного гиперролевого у мужей).

Критерий «В» (облигатный).

Наблюдается устойчивая и выраженная психосексуальная неудовлетворенность у одного или обоих супругов при взаимодействии с брачным партнером;

Выявляются симптомы нарушения одной, нескольких или всех фаз копулятивного цикла у одного или обоих супругов.

Один или оба брачных партнера реагируют на факт сексуальной дезадаптации фиксацией дезадаптивного стереотипа, редукцией половой активности, блокадой сексуальных отношений с формированием психологической, сексуальной или сексуально-психологической аверсии или без таковой; фантазированием на тему альтернативных (внебрачных) способов реализации полового влечения, реальной внебрачной сексуальной активностью.

Критерий «С».

Отмечается существование двух пунктов критерия «В» на протяжении последних 6 месяцев.

Критерий «Е» (исключения).

Клиническая реальность, фиксируемая критерием «В», детерминируется исключительно состоянием, фиксируемым критерием «А», т. е. полоролевая сексуальная дезадаптация первична (анозогенна) и не является следствием нарушения сексуальной функции у одного или обоих супругов, вызванного каким-либо соматическим или психическим заболеванием.

Критерий «Ж».

Отмечаются невротические расстройства у одного или обоих брачных партнеров, причинно-связанные с полоролевым конфликтом в паре.

Сексуальная дезадаптация предшествует развитию невротического расстройства.

Предложенные нами диагностические критерии полоролевой первичной сексуальной дезадаптации в контингенте пациенток с невротическим расстройством верифицируют расстройство сформированных сексуальных отношений и полоролевою некомплементарность брачной пары.

Критерий «А» фиксирует нарушения индивидуального стереотипа полоролевого поведения у сексуальных партнеров, лежащего в основе полоролевого конфликта, проявляемого при парном взаимодействии. Критерий «В» фиксирует супружескую и сексуальную гипо-

или афункциональность, выполняемость сексуально-эротической функции семьи, а также реактивные поведенческие стратегии супругов в условиях дезадаптивного сексуального функционирования. Критерий «С» фиксирует временную устойчивость дезадаптивного сексуального функционирования, критерий «Е» — его анозогенность, критерий «Ж» — реактивные невротические стратегии на факт некомплементарных, дезадаптивных сексуальных отношений с брачным партнером и их вторичность по отношению к первичному сексуальному неблагополучию.

Литература

1. Алексеев Б. Е. Полоролевое поведение и его акцентуации / Б. Е. Алексеев. — СПб. : Речь, 2006. — 75 с.
2. Маслов В. М. Нарушения психосексуального развития / В. М. Маслов, И. Л. Ботнева, Г. С. Васильченко // Частная сексопатология : руководство для врачей : в 2 т. / под ред. Г. С. Васильченко. — М. : Медицина, 1983. — Т. 2. — 1983. — С. 66–77.
3. Кочарян А. С. Личность и половая роль (симптомокомплекс маскулинности/феминности в норме и патологии) / А. С. Кочарян ; отв. ред. член.-кор. АПН Украины Л. Ф. Бурлачук. — Харьков : Основа, 1996. — 127 с.
4. Кришталь В. В. Сексология : учебное пособие / В. В. Кришталь, С. Р. Григорян. — М. : ПЕР СЭ, 2002. — 879 с.
5. Кришталь В. В. Сексуальная дезадаптация супругов: причины и классификация / В. В. Кришталь, Н. К. Агишева // Архив психиатрии. — 2002. — № 4 (31). — С. 126–128.
6. К вопросу о формах первичной сексуальной дезадаптации / В. В. Кришталь, М. В. Маркова, Н. К. Агишева // Сексология и андрология : [сб. трудов / под ред. проф. И. И. Горпинченко]. — К. : Институт урологии АМН Украины, 2002. — Вып. 6. — 291 с.
7. Кришталь В. В. Сексология : навчальний посібник : в 4 ч. / В. В. Кришталь, Є. В. Кришталь, Т. В. Кришталь. — Харків : Фолио, 2008. — 990 с.
8. Карманное руководство к МКБ-10. Классификация психических и поведенческих расстройств. С глоссарием и исследовательскими диагностическими критериями (ИДК) / [сост. и ред. Дж. Э. Купер; пер. с англ.]. — К. : Сфера, 2000. — 441 с.
9. Агарков С. Т. Основные этапы сексуальной адаптации супружеской пары / С. Т. Агарков // Мед.-психол. аспекты брака и семьи : обл. науч.-практ. конф. сексопатологов : тезисы докладов. — Харьков, 1985. — С. 57–58.
10. Ботнева И. Л. Шкала векторного определения половой конституции у женщин / И. Л. Ботнева // Сексопатология : [справочник / под ред. Г. С. Васильченко]. — М. : Медицина, 1990. — С. 77–81.
11. Васильченко Г. С. Конституциональные варианты норм половых проявлений / Г. С. Васильченко // Сексопатология : [справочник / под ред. Г. С. Васильченко]. — М. : Медицина, 1990. — С. 64–81.
12. Екимов М. В. Мастурбация и сексуальные дисфункции : учебное пособие / М. В. Екимов. — СПб. : ЗАО «ХОКА», 2006. — 128 с.
13. Шнейдер Л. Б. Семейная психология : [учебное пособие для вузов] / Л. Б. Шнейдер. — [2-е изд.]. — М. : Академ. проект ; Екатеринбург : Деловая книга, 2006. — 768 с.
14. Темкина А. Сценарии сексуальности и гендерные различия / А. Темкина // В поисках сексуальности / под. ред. Е. Здравомысловой и А. Темкиной. — СПб. : Дмитрий Буланин, 2002. — С. 559–587.
15. Краткая сексология: [руководство для врачей / под. ред. С. С. Либиха]. — СПб. : ООО «Ольга», 1998. — 148 с.

СТАТЕВОРОЛЬОВА ФОРМА ПЕРВИННОЇ СЕКСУАЛЬНОЇ ДЕЗАДАПТАЦІЇ У ЖІНОК З НЕВРОТИЧНИМ РОЗЛАДОМ

Н. В. Гавенко

Вивчено причини виникнення, умови формування і варіанти перебігу первинної (анозогенної) статево ролювої сексуальної дезадаптації у жінок з невротичними розладами. Був розроблений комплекс методів усебічного дослідження первинної статево ролювої сексуальної дезадаптації. Під нашим наглядом знаходилось 250 сексуально дезадаптованих подружніх пар, жінки в яких страждали на невротичний розлад. Контрольну групу становили 100 психічно і соматично здорових подружніх пар без сексуальної дезадаптації. Вивчено психотравмуючі фактори, що призводять до виникнення невротичного розладу. Встановлено патогенні поєднання сексуальних партнерів у подружжі. Сформульовано чіткі діагностичні критерії даного порушення сексуального здоров'я.

Ключові слова: первинна (анозогенна) статево ролюва сексуальна дезадаптація, діагностичні критерії.

SEX ROLE FORM OF PRIMARY SEXUAL DESADAPTATION OF WOMEN SUFFERING FROM NEUROTIC DISORDERS***N.V. Gavenko***

The reasons of appearance, conditions of formation and variants of primary (anosogenic) sex-role desadaptation of women suffering from neurotic disorders have been investigated. The complex method of complete investigation of primary sex-role desadaptation has been developed. We have observed 250 sexually desadapted married couples, in which wives have been suffering from neurotic disorder. The control group consists of 100 mentally and somatically healthy married couples without sexual desadaptation. The psychotraumatic factors which can lead to neurotic disorder have been studied. The pathogenic combinations of sexual partners in a couple have been defined. The diagnostic criteria of this disturbance of sexual health have been formulated.

Key words: *primary (anosogenic) sex-role desadaptation, diagnostic criteria.*

Поступила 10.12.08

КОРРЕЛЯЦИОННЫЙ АНАЛИЗ КЛИНИКО-ГОРМОНАЛЬНЫХ ВЗАИМООТНОШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ

Р.В. Капустин

*Харьковский национальный медицинский университет
Областная клиническая больница, г. Харьков*

Приведены данные о корреляционном взаимодействии клинических, инструментальных признаков дисциркуляторной энцефалопатии с гормональной дисфункцией, возникающей у этой группы больных. Показано, что эндокринная дисфункция играет важную роль в патогенезе дисциркуляторной энцефалопатии.

Ключевые слова: дисциркуляторная энцефалопатия, корреляционные плеяды, гормональная дисфункция, мнестические и когнитивные нарушения, скорость мозгового кровотока.

С патофизиологических позиций традиционно принято рассматривать нейроэндокринную дисфункцию как полиорганную патологию с неразрывной патогенетической связью различных звеньев гомеостатических систем (гормональной, медиаторной, элементной и др.) в процессе хронической цереброваскулярной недостаточности.

Можно считать доказанным тот факт, что наряду с диффузным и локальным повреждением головного мозга в условиях хронической гипоксии развивается универсальная генерализованная реакция организма, носящая черты стрессового повреждения. В связи с этим изучение отдельных систем, таких как сердечно-сосудистая, эндокринная, нейромедиаторная, микроэлементная и др., и последующее изучение их изолированного функционирования у больных с дисциркуляторной энцефалопатией представляется достаточно условным.

При изучении ранней нейроэндокринной дисфункции нами установлено, что не только между отдельными характеристиками гормонального гомеостаза, но и между различными гомеостатическими системами организма больного дисциркуляторной энцефалопатией существуют многочисленные связи, большинство из которых не представляется объяснить как причинно-следственные. В преобладающем большинстве они относятся к зависимостям, опосредованным структурой, в которую входят характеристики разных уровней единой биологической системы организма.

Цель исследования — установить характер внутрисистемных и межсистемных связей между различными показателями гомеостаза больных с дисциркуляторной энцефалопатией в целях получения функциональной системы как единицы интегративной деятельности

организма больного и закономерностей патофизиологических механизмов дисциркуляторной энцефалопатии.

Материал и методы. Проведено комплексное клиничко-инструментальное обследование 65 больных с дисциркуляторной энцефалопатией второй стадии, обусловленной сочетанием гипертонической болезни и атеросклероза, (32 мужчин и 33 женщин) в возрасте 45 лет.

Диагноз дисциркуляторной энцефалопатии верифицирован согласно классификации А.Э. Радзевича, Е.М. Бурцева [1–3], гипертоническая болезнь — согласно классификации экспертов ВОЗ, атеросклероз — согласно классификации И.М. Ганджи [4, 5].

В клинической картине всех больных с дисциркуляторной энцефалопатией диагностирован ряд клиничко-неврологических синдромов — ликворной гипертензии, стволово-мозжечковый, сенсорных и экстрапирамидных расстройств, мнестических и вегетативных нарушений.

Всем пациентам проведена ультразвуковая доплерография интракраниальных сосудов на аппарате сонограф ТС 2-64 фирмы ЕМЕ с датчиками 2 и 4 МГц. При этом определяли среднюю линейную скорость кровотока по всем сосудистым бассейнам. У всех пациентов наблюдалось снижение скорости кровотока в бассейне внутренней сонной артерии и вертебробазилярном бассейне.

Была проведена магнитно-резонансная томография на магнитно-резонансном томографе «Образ-1». При этом визуализировался МРТ-симптомокомплекс дисциркуляторной энцефалопатии — признаки внутренней и наружной гидроцефалии, явления перивентрикулярного свечения и единичные полушарные ишемические очаги.

В крови обследованных больных определяли концентрацию пролактина, соматотропного, аденокортикотропного, тиреотропного гормонов, прогестерона, эстрадиола, трийодтиронина, тироксина, кортизола, инсулина радиоиммунологическим методом с помощью стандартных наборов РИО. Кроме того, в крови определяли содержание триптофана, серотонина, тирозина, дофамина, ДОФА, норадреналина, адреналина методом высокоэффективной жидкостной хроматографии; концентрацию калия, натрия, кальция, магния, цинка, меди и марганца — методом пламенной фотометрии.

Статистический анализ изучаемых клинико-параклинически-биохимических показателей осуществляли методом корреляционных плеяд по П.В. Терентьеву с использованием модификации А.Н. Зосимова. В качестве индикатора взаимосвязей при нелинейной корреляции служило корреляционное отношение. Полученные корреляционные взаимоотношения между элементами изучаемой системы изображали графически в виде кружков с цифрами, соответствующими фиксированному цифровому индексу — номеру, присвоенному по единой многопараметрической таблице, и связывающих их линий. Линии указывают на наличие между изучаемыми признаками системы значимой связи ($p < 0,05$). Жирная линия выражает наличие сильной зависимости между признаками — коэффициент корреляции выше 0,7; одинарная линия — наличие средней связи (коэффициент корреляции 0,69–0,50); пунктирная — наличие слабой связи (коэффициент корреляции 0,49–0,20).

Определяли также средний корреляционный коэффициент, показатель корреляционных различий и коэффициент асимметрии плеяд [6].

Результаты и их обсуждение. Нами оценивалась структурно-функциональная организация интеграции. Корреляционные плеяды признаков у больных с дисциркуляторной энцефалопатией изучали в двух группах — пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией с преобладающей право- и левополушарной неврологической симптоматикой [7].

У обследованных больных с дисциркуляторной энцефалопатией прослеживается корреляционная взаимосвязь между снижением мнестических и когнитивных функций головного мозга и ранними эндокринными нарушениями (взаимосвязь с гипофизарно-тиреоидной, гипофизарно-надпочечниковой, инсулярной дисфункциями; средний корреляционный коэффициент равен 0,7).

Корреляционная взаимосвязь между мнестической, когнитивной дисфункциями и

ранними эндокринными нарушениями представлена в табл. 1. Полученные данные свидетельствуют о том, что снижение когнитивных и мнестических функций коррелирует со снижением содержания соматотропного гормона, тироксина и трийодтиронина в крови обследуемых пациентов (средний корреляционный коэффициент 0,6), а также с повышенной активностью тиреотропного и аденокортикотропного гормонов, а также инсулина (средний корреляционный коэффициент 0,8).

Таблица 1. Взаимосвязь между мнестической, когнитивной дисфункцией и ранними эндокринными нарушениями у больных дисциркуляторной энцефалопатией

Показатель	Контроль	Больные дисциркуляторной энцефалопатией
Мнестические функции, у. е.	10,0	9,1
СТГ, нг/мл	0,69	0,48
ТТГ, мкг/л	1,20	2,4
Т ₃ , нмоль/л	0,77	0,6
Т ₄ , нмоль/л	105,0	104,0
АКТГ, пг/мл	30,8	85,0
ИРИ, пмоль/л	90,6	329,0
Когнитивные функции, у. е.	23,5	21,5

В ходе математического анализа установлены корреляционные взаимоотношения между ранними эндокринными нарушениями и изменениями параметров нейромедиаторного гомеостаза (табл. 2).

Таблица 2. Показатели гормонального, нейромедиаторного гомеостаза и мозговой гемодинамики у больных дисциркуляторной энцефалопатией

Показатель	Контроль	Больные дисциркуляторной энцефалопатией
СТГ, нг/мл	20,4	27,4
АКТГ, пг/мл	30,6	38,6
Норадреналин, нмоль/л	5,1	4,8
Адреналин, нмоль/л	2,5	3,1
Серотонин, нмоль/л	0,32	0,49
Триптофан, нмоль/л	35,8	46,5
Кортизол, нмоль/л	466,1	1364,0
ССК, см/с	46,5	42,5

Показано, что параметры мозговой гемодинамики коррелировали с показателями эндокринного и нейромедиаторного гомеостаза.

Так, прослеживается корреляционная взаимосвязь между содержанием в крови обследованных больных адренкортикотропного гормона, кортизола, норадреналина и адреналина (средний корреляционный коэффициент 0,5), а также взаимосвязь между концентрациями соматотропного гормона, триптофана и серотонина (средний корреляционный коэффициент 0,9).

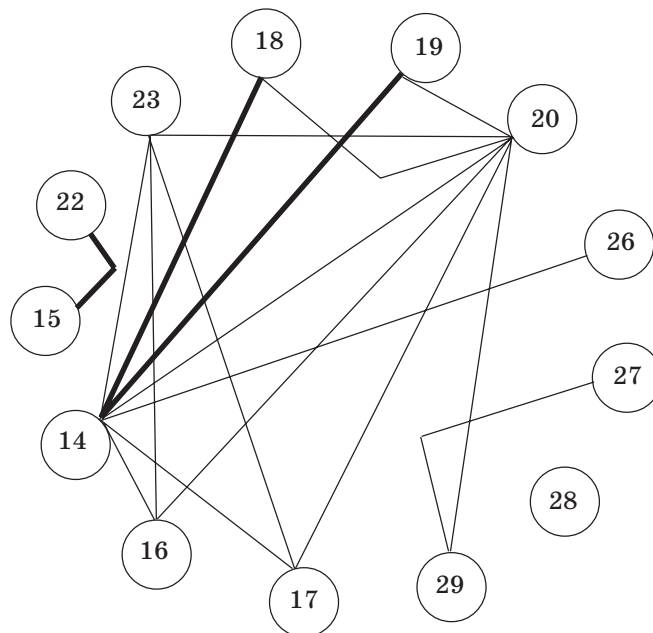
Взаимосвязь между показателями церебральной гемодинамики, эндокринного и нейромедиаторного гомеостаза представлена в табл. 2. Выявлена математическая корреляционная взаимосвязь между содержанием триптофана, серотонина в крови обследуемых пациентов и снижением мнестических и когнитивных функций головного мозга. Прослеживается корреляционная взаимосвязь между снижением скорости мозгового кровотока по средним мозговым артериям и содержанием кортизола и адреналина в крови обследованных больных (средний корреляционный коэффициент 0,5), табл. 2.

Следует отметить, что между другими скоростными характеристиками мозговой гемодинамики (показателями скорости кровотока в передней мозговой артерии и вертебробазиллярном бассейне) и показателями гормонального гомеостаза математические корреляционные взаимосвязи не прослеживаются. Возможно, это связано с тем фактом, что средняя мозговая артерия принимает на себя до 90 % всего мозгового кровотока.

Для изучения межсистемных соотношений показателей гомеостаза больных с лево- и правополушарной неврологической симптоматикой при хронических нарушениях мозгового кровообращения были отобраны 13 наиболее характерных информативных и достоверных признаков. Такими признаками оказались: 16 — содержание в крови адренкортикотропного гормона; 17 — содержание кортизола в крови; 14 — содержание тиреотропного гормона в крови; 15 — содержание соматотропного гормона в крови; 22 — содержание серотонина в крови; 23 — содержание дофамина в крови; 18 — содержание триодтиронина в крови; 19 — содержание тироксина в крови; 20 — содержание ИРИ в крови; 26 — концентрация магния в крови; 27 — концентрация марганца в крови; 28 — концентрация меди в крови; 29 — концентрация цинка в крови (рисунок).

Результаты визуального анализа внешне-го вида корреляционных плеяд, изображенных на рисунке свидетельствуют о том, что дезинтеграция наиболее достоверных гомеостатических показателей у больных с хроническими нарушениями мозгового кровообращения приводит к неблагоприятной динамике нейроэндокринных нарушений на различных этапах течения дисциркуляторной энцефалопатии.

Что касается ранней нейроэндокринной дисфункции у больных с цереброваскулярными нарушениями, подтверждается высказанное в 1978 году Р.М. Баевским положение о том, что общий адаптационный синдром обеспечивает мобилизацию функциональных резервов организма.



Межсистемное отношение гомеостатических показателей при дисциркуляторной энцефалопатии у пациентов с правополушарной неврологической симптоматикой

Происходит актуализация и лабилизация функциональных систем, что ведет к повышению интегрированности и жесткости структуры.

Перенапряжение и истощение регуляторных механизмов сопровождаются уменьшением согласованности элементов функциональной системы, ослаблением корреляционных связей.

Жесткость корреляционных структур у больных с правополушарной неврологической симптоматикой выше, чем у больных с левополушарной неврологической симптоматикой (средний корреляционный коэффициент равен соответственно 0,48 и 0,36).

При сличении идентичности изучаемых корреляционных структур выявлена большая степень их различия (показатель корреляционных различий равен 99 %; коэффициент

асимметрии плеяд равен 9,7 и 4,3 соответственно).

Связеобразование в блоках информации выглядит в той или иной мере компактно, однако у больных с правополушарной неврологической симптоматикой параллельно существует и значительное число межблоковых взаимоотношений.

Выводы

Математический корреляционный анализ показал тесную взаимосвязь между клиническими, инструментальными показателями у больных дисциркуляторной энцефалопатией и эндокринной дисфункцией у них. Этот факт подтверждает положение о том, что ранние гормональные нарушения играют важную роль в патогенезе дисциркуляторной энцефалопатии.

Литература

1. Бурцев Е. М. Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия / Е. М. Бурцев // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1998. — № 1. — С. 45–48.
2. Радзевич А. Э. Ишемические поражения головного мозга: классификация, диагностика, лечение / А. Э. Радзевич, К. М. Резников, Ю. А. Куликов // Харьков. мед. журн. — 1993. — № 3. — С. 16–21.
3. Шмидт Е. В. Классификация сосудистых заболеваний головного и спинного мозга / Е. В. Шмидт, Г. А. Максудов // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 1971. — № 71. — С. 3–11.
4. Ганджа И. М. Атеросклероз / И. М. Ганджа // Врачебное дело. — 1997. — № 3. — С. 3–7.
5. Камчатов П. Р. Классификация сосудистых поражений головного и спинного мозга в соответствии с МКБ-10 / П. Р. Камчатов // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2000. — № 3. — С. 12–15.
6. Водзинский Р. Статистические вычисления в среде Excel / Ратмир Водзинский. — СПб.: ПИТЕР, 2008. — 603 с.
7. Кузнецов В. В. Полушарные особенности реорганизации метаболизма, морфологии головного мозга и церебральной гемодинамики у мужчин и женщин пожилого возраста с ишемическим инсультом: автореф. дис. на соискание уч. степени д-ра мед. наук: спец. 14.01.15 «Нервные болезни» / В. В. Кузнецов. — К., 2006. — 36 с.

КОРЕЛЯЦІЙНИЙ АНАЛІЗ КЛІНІКО-ГОРМОНАЛЬНИХ ВЗАЄМВІДНОШЕНЬ У ХВОРИХ НА ДИСЦИРКУЛЯТОРНУ ЕНЦЕФАЛОПАТІЮ

Р.В. Капустін

Наведено дані щодо кореляційного взаємовідношення клінічних, інструментальних ознак дисциркуляторної енцефалопатії з гормональною дисфункцією, яка виникла у цих хворих. Показано, що ендокринна дисфункція відіграє велику роль у патогенезі дисциркуляторної енцефалопатії.

Ключові слова: дисциркуляторна енцефалопатія, кореляційні плеяди, гормональна дисфункція, мнестичні і когнітивні порушення, швидкість мозкового кровообігу.

THE CORRELATION ANALYSIS OF CLINICAL-HORMONAL MUTUAL RELATIONS AT PATIENTS WITH DYSIRCULARS ENCEPHALOPATHY

R.V. Kapustin

The data about correlation interactions of clinical, tool attributes dyscirculars encephalopathies with the hormonal dysfunction arising at these patients are resulted. It was determined, that hormonal dysfunction plays the important role in pathogenesis dyscirculars encephalopathies.

Key words: dyscirculars encephalopathy, correlation galaxies, hormonal dysfunction, mentality infringements, speed of a brain blood-groove.

Поступила 29.12.08

УРОЛОГІЯ І АНДРОЛОГІЯ

ДИНАМІКА КАТЕХОЛАМІНОВОГО БАЛАНСУ КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ,
ОПЕРОВАНИХ З ПРИВОДУ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ
ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ, З УРАХУВАННЯМ
СПЕЦИФІКИ ЛІКУВАННЯ α_1 -АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ

І.А. Гарагатий, Д.О. Ємець, Т.І. Єрмоленко, С.В. Андрєєв

Харківський національний медичний університет

Харківський обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала

Показано, що скасування α_1 -адреноблокаторів після операції з приводу доброякісної гіперплазії передміхурової залози у хворих, які їх раніше систематично приймали з метою консервативного лікування (фармакологічна десимпатизація сечового міхура), вірогідно підвищує симпатикотонічну реактивність організму на хірургічний стрес, що проявляється більш високим рівнем гіперкатехолемії [на $(55,3 \pm 18,4) \%$; $p=0,016532$, й $(65,2 \pm 24,6) \%$; $p=0,023767$, для адреналіну і норадреналіну відповідно] і більш тривалим періодом її існування ($r=0,571482$), ніж у пацієнтів, яким прийом α_1 -адреноблокаторів був пролонгований після операції.

Ключові слова: доброякісна гіперплазія передміхурової залози, хірургічне лікування, симптоми нижніх сечових шляхів, катехоламіни крові, α_1 -адреноблокатори.

Доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ) є одним з найпоширеніших захворювань сечостатевої системи літніх чоловіків у всіх країнах світу. ДГПЗ зустрічається, за різними оцінками, в 11,3–40,0 % [1–3].

Принципи консервативного лікування ДГПЗ базуються на сучасних поданнях про патогенез захворювання, і арсенал медикаментозних засобів останніми роками значно розширився (селективні α -адреноблокатори, антагоністи андрогенних рецепторів, інгібітори 5- α -редуктази, препарати рослинного походження, полієнові антибіотики, амінокислотні комплекси, екстракти органів тварин і комбінації цих груп препаратів) [4–6].

Однак хірургічне втручання все ще залишається провідною лікувальною технологією, особливо при ускладнених і тяжких формах ДГПЗ, а також у випадках безуспішності медикаментозної терапії. Понад 40 % чоловіків у віці від 40 до 80 років піддаються операціям з приводу ДГПЗ [3]. Але у суттєвої частини хворих (5–35 %) оперативне втручання (як трансуретральна резекція — ТУР, так і відкрита аденомектомія — АЕ) не позбавляє деяких симптомів, що спонукали пацієнтів зваяжитися на операцію, а саме: симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ) [5, 7].

У зв'язку з широкою розповсюдженістю та тривалим періодом прийому для консервативного лікування пацієнтами із ДГПЗ α_1 -адреноблокаторів (α_1 -АБ), які справляють, незважаючи на уроселективність (так звана фармакологічна десимпатизація сечового міхура), адренолітичну дію (у тому числі й системного характеру), була досліджена динаміка показників вмісту катехоламінів у плазмі крові оперованих хворих і залежність від вираженості іритативної симптоматики у післяопераційному періоді.

Мета роботи — дослідити залежність вмісту катехоламінів крові як індикаторів стану симпатоадреналової реактивності організму у хворих, оперованих із приводу ДГПЗ, при розвитку СНСШ від прийому α_1 -АБ.

Матеріал і методи. Об'єктом дослідження були 168 хворих на ДГПЗ, що знаходилися на лікуванні в Харківському обласному клінічному центрі урології і нефрології ім. В. І. Шаповала, що були оперовані із застосуванням відкритої АЕ або ТУР.

Клінічні групи спостереження були сформовані таким чином. Першу групу становили 68 пацієнтів із ДГПЗ, підданих хірургічному лікуванню: 35 — ТУР й 33 — АЕ, що раніше протягом тривалого часу (більше 6 місяців)

одержували терапію α_1 -АБ, яким зазначене лікування було пролонговано (без зміни найменування, режиму прийому й вихідного дозування препарату) на 6 місяців починаючи з 3–4-ї доби післяопераційного періоду зі східчастим зниженням дози протягом наступного місяця перед остаточним скасуванням. До другої групи були включені 65 пацієнтів із ДГПЗ, підданих хірургічному лікуванню: 34 — ТУР й 31 — АЕ, що також раніше протягом тривалого часу (більше 6 місяців) одержували терапію α_1 -АБ, але яким зазначене лікування було припинено безпосередньо напередодні операції. Третю групу становили 35 хворих, оперованих із приводу ДГПЗ: 25 — ТУР й 20 — АЕ, що раніше не одержували системної консервативної терапії.

При аналізі всіх показників катехоламінового статусу проводили порівняння з аналогічними показниками 32 чоловіків без ДГПЗ і вираженої супутньої соматичної патології в аналогічній віковій категорії — (62,1±5,5) року — з метою контролю.

Більшість осіб становили вікову когорту 60–69 років — (46,3±3,2) %. Близько третини осіб було у віці 70–79 років — (33,0±1,1) %, (12,9±3,9) % чоловіків було старше 80 років. Переважаючим був контингент хворих із тривалістю ДГПЗ у межах 5–10 років — (58,7±3,9) %. Кожен четвертий пацієнт був з тривалістю захворювання більш ніж 10 років — (22,2±1,9) % і кожний п'ятий — з тривалістю захворювання менше за 5 років — (19,1±5,8) %. У основного числа осіб курс лікування α_1 -АБ становив від 6 місяців до 2 років — 106 [(79,7±2,5) %]. Лише в кожному п'ятому випадку термін консервативного лікування перевищив 2 роки — 27 [(20,3±2,5) %]. За цією ознакою розподіл обстежених пацієнтів у групах був рівномірним.

Серед α_1 -АБ, застосованих у лікуванні хворих на ДГПЗ, були уроселективні препарати («Празозин», «Альфузозин», «Доксазозин») — 55,6 %, а також суперселективний α_{1A} - α_1 -АБ «Тамсулозин» — 40,6 %.

Вміст катехоламінів у плазмі визначали методом високоефективної рідинної хроматографії [8]. Внутрішньогрупова варіабельність для зразків становила 6,5 % для норадреналіну й 4,4 % для адреналіну.

Всі отримані в ході досліджень результати піддавали статистичній обробці [9, 10].

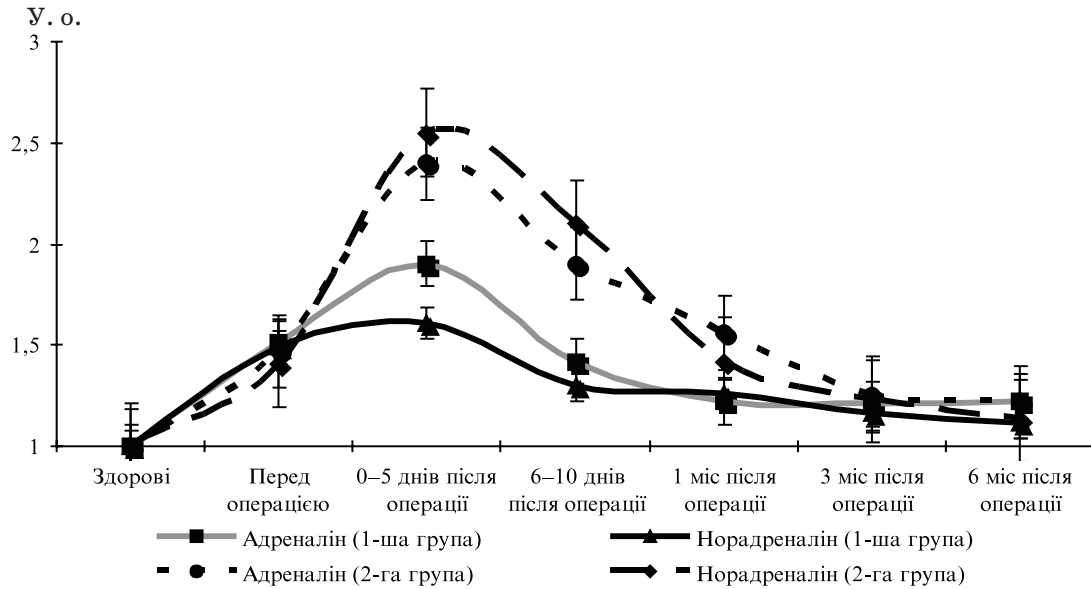
Результати та їх обговорення. Встановлено, що у хворих із ДГПЗ у цілому відмічається підвищення вмісту катехоламінів у крові відносно показника у здорових осіб. Так, середня концентрація адреналіну у плазмі крові хворих на ДГПЗ виявилась на (31,5±7,7) % вище, ніж у здорових осіб ($p=0,000676$), а середня концентрація норадреналіну — на

(34,3±8,4) % ($p=0,040509$). При цьому у пацієнтів 1-ї й 2-ї груп відмічена схильність до відносно більше вираженої гіперкатехолемії, ніж у пацієнтів 3-ї групи, — у середньому на (20,3±6,4) %. У першому випадку середні концентрації адреналіну і норадреналіну становили (48,2±5,5) й (190,5±22,7) пг/мл відповідно проти (39,5±4,9) й (162,7±19,3) пг/мл, але у зв'язку з досить широкою межею варіацій розходження не досягли статистичної значущості ($p=0,11871$).

Наведені дані свідчать про те, що за умов тривалої фармакологічної десимпатизації сечового міхура є схильність до компенсаторного посилення продукції катехоламінів у відповідь на блокаду адренорецепторів.

Оперативне втручання і пов'язаний з ним хірургічний й анестезіологічний стрес цілком природно обумовлюють посилення продукції катехоламінів, особливо вираженої у перші післяопераційні дні (рисунок). Так, середній рівень адреналіну за перші 5 днів після операції у всіх пацієнтів підвищився в (1,7±0,3) раза [на (75,7±28,4) %] у порівнянні з доопераційним рівнем ($p=0,001356$), а середній рівень норадреналіну — в (1,5±0,5) раза [на (52,3±19,5) %; $p=0,036135$]. Надалі відмічено поступове нівелювання гіперкатехолемії і не раніше ніж через місяць після операції вміст адреналіну і норадреналіну в крові практично не відрізнявся від аналогічних показників напередодні втручання ($p>0,05$), а через 6 місяців показники катехоламінів максимально наблизились до референсних значень здорових осіб ($p>0,05$).

Разом з тим відмічено, що рівень реактивності на хірургічний стрес помітно різниться залежно від лікувальної тактики — факту скасування або пролонгації прийому α_1 -АБ у післяопераційному періоді. За сукупними показниками через 10 днів після хірургічного втручання встановлено, що у порівнянні з показниками у передопераційний період у пацієнтів 2-ї групи концентрація адреналіну і норадреналіну була вище в (1,5±0,2) раза [на (55,3±18,4) %; $p=0,016532$] і в (1,6±0,2) раза [на (65,2±24,6) %; $p=0,023767$] проти (1,2±0,1)-кратного [на (18,3±8,7) %; $p>0,05$] і (1,1±0,1)-кратного [на (9,6±4,5) %; $p>0,05$] збільшення у пацієнтів 1-ї групи відповідно. При цьому у 2-й групі рівень гіперкатехолемії втримувався більш тривалий час після операції. Так, середні показники адреналіну і норадреналіну, зареєстровані у період з 5-го по 10-й день після операції, виявились у (1,3±0,1) раза [на (35,7±11,3) %; $p=0,029577$] і в (1,6±0,2) раза [на (64,2±23,5) %; $p=0,04288$] вище аналогічних у 1-й групі. Причому рівень катехолемії в цей період у пацієнтів 1-ї групи в основному відповідав передопераційним



Порівняльна динаміка вмісту катехоламінів у крові пацієнтів з ДГПЗ у залежності від прийому α_1 -АБ значенням ($p > 0,05$), у той час як у 2-й групі був на $(35,7 \pm 19,8)$ % вище ($p = 0,02453$). У більш віддалені терміни різниця майже нівелювалась і, як і у цілому серед всіх обстежених, через місяць після операції вміст адреналіну і норадреналіну практично не відрізнявся від аналогічних показників напередодні втручання ($p > 0,05$), а через 6 місяців максимально відповідав референсним значенням здорових осіб ($p > 0,05$).

Дискретний аналіз вмісту катехоламінів залежно від наявності або відсутності іритативної симптоматики до і після операції показав, що усереднені показники катехоламії вірогідно вище у пацієнтів з наявністю симптомів накопичення (або їх виникненням у ранньому післяопераційному періоді), таблиця.

Аналогічними є показники гемодинаміки і стосовно фактора скасування α_1 -АБ після хірургічного втручання. Так, середні показники систолічного артеріального тиску і частоти пульсу, зареєстровані з 5-го по 10-й день післяопераційного періоду, виявились вище у пацієнтів, яким прийом α_1 -АБ був припинений, у порівнянні з показниками у пацієнтів, які продовжили це лікування, — $(158,4 \pm 18,1)$ мм рт. ст. і $(94,8 \pm 5,1)$ у хвилину проти $(143,6 \pm 15,5)$ мм рт. ст. й $(85,2 \pm 4,7)$ у хвилину відповідно.

Висновки

У хворих на доброякісну гіперплазію передміхурової залози відмічається тенденція до підвищення на $(31,5 \pm 7,7)$ % ($p = 0,000676$) і $(34,3 \pm 8,4)$ % ($p = 0,040509$) вмісту катехола-

Вміст катехоламінів у плазмі крові пацієнтів із ДГПЗ в залежності від наявності іритативної симптоматики ($M \pm SD$)

Показник	Контроль (n=32)	Іритативні симптоми			
		до операції		після операції	
		немає (n=107)	є (n=61)	немає (n=74)	є (n=59)
Адреналін, пг/мл	$32,2 \pm 4,7$	$37,4 \pm 4,9^*$	$51,1 \pm 5,7^*$	$45,3 \pm 5,4^*$	$62,3 \pm 7,1^*$
Норадреналін, пг/мл	$133,5 \pm 18,1$	$164,3 \pm 18,6^*$	$197,1 \pm 38,3^*$	$181,5 \pm 37,4^*$	$232,5 \pm 41,1^*$
p	—	0,001135 0,100029		0,003317 0,002044	

$p < 0,05$; достовірно при порівнянні з показником контрольної групи.

Відбиттям підвищеного рівня симпатикотонії в осіб з іритативною симптоматикою стали більш високі (у межах 10–15 %) середні показники систолічного артеріального тиску і частоти пульсу — $(144,4 \pm 15,2)$ мм рт. ст. і $(84,5 \pm 5,6)$ у хвилину проти $(132,3 \pm 9,4)$ мм рт. ст. і $(75,6 \pm 5,1)$ у хвилину до операції і $(153,1 \pm 17,8)$ мм рт. ст. і $(95,4 \pm 5,1)$ у хвилину проти $(141,2 \pm 15,1)$ мм рт. ст. й $(86,3 \pm 4,8)$ у хвилину у ранньому післяопераційному періоді від-

мінів (адреналіну і норадреналіну) у плазмі крові відносно референсних значень здорових осіб, що максимально виражена при наявності іритативної симптоматики (позитивний кореляційний зв'язок; $r = 0,630375$).

Скасування прийому α_1 -адреноблокаторів після операції у хворих, які їх раніше систематично приймали з метою консервативного лікування (фармакологічна десимпатизація сечового міхура), вірогідно підвищує симпати-

котонічну реактивність організму на хірургічний стрес, що проявляється більш високим рівнем гіперкатехолемії [на $(55,3 \pm 18,4) \%$; $p=0,016532$, й $(65,2 \pm 24,6) \%$; $p=0,023767$, для адреналіну і норадреналіну відповідно] і більш тривалим періодом її існування ($r=0,571482$), ніж у пацієнтів, яким прийом α_1 -адреноблокаторів був пролонгований після операції.

Регресія гіперкатехолемії, пов'язаної з хірургічним стресом, відбувається не раніше ніж через 6–10 днів після операції на тлі прийому α_1 -адреноблокаторів і не раніше ніж через 1 місяць на тлі скасування α_1 -адреноблокаторів, а максимальна компенсація у межах референсних значень здорових осіб — не раніше ніж через 3–6 місяців.

Література

1. *Возіанов О. Ф.* Десятирічний аналіз діяльності і перспективи розвитку урологічної служби України / О. Ф. Возіанов, С. П. Пасечніков, Н. О. Сайдакова // Урологія : наук.-практ. журн. урологів, нефрологів та андрологів України. — 2006. — № 1. — С. 5–7.
2. Ендоскопічні методи лікування звужень сечівника у чоловіків / О. Ф. Возіанов, С. О. Возіанов, В. І. Вініченко, О. В. Байло // Клінічна хірургія. — 2003. — № 7. — С. 50–52.
3. *Лісовий В. М.* Застосування канефрону в післяопераційному періоді у пацієнтів з доброякісною гіперплазією передміхурової залози / В. М. Лісовий, Г. Г. Хареба, Т. І. Єрмоленко // Актуальні питання медичної науки та практики : зб. наук. праць ЗМАПО. — Запоріжжя : Дике поле, 2004. — Вип. 67, кн. 2. — С. 36–38.
4. *Hellstrom W.* Effects of alpha-blockers on ejaculatory function in normal subjects / W. Hellstrom, W. Smith, C. Sikka // Program and abstracts of the American Urological Association Annual Meeting, May 21–26, 2005. — San Antonio, Texas, 2005. — Abstract. — P. 874.
5. Клиническая картина доброкачественной гиперплазии простаты с позиции выбора оперативного лечения / Е. Б. Мазо, А. К. Чепуров, М. Е. Школьников, Д. Ю. Буланцев // Русск. мед. журн. — 2006. — Т. 14, № 28. — С. 2024–2026.
6. *Сивков А. В.* Диагностика и лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы / А. В. Сивков // Consilium medicum. — 2003. — Т. 5, № 1. — С. 510–531.
7. The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: the influence of detrusor underactivity on the outcome after TURP with a minimum 10-year urodynamic follow-up / A. W. Thomas, A. Cannon, E. Bartlett [et al.] // Br. J. Urol. — 2004. — Vol. 93. — P. 745–750.
8. *Hjemdahl P.* Catecholamine measurements by high-performance liquid chromatography / P. Hjemdahl // Am. J. Physiol. — 1984. — Vol. 247. — P. E13–E20.
9. *Гублер Е. В.* Математические методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. — Л. : Медицина, 1978. — 294 с.
10. *Юнкеров В. И.* Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. — СПб. : ВМедА, 2002. — 272 с.

ДИНАМИКА КАТЕХОЛАМИНОВОГО БАЛАНСА КРОВІ У ПАЦІЄНТІВ, ОПЕРИРОВАННИХ ПО ПОВОДУ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЇ ЖЕЛЕЗИ С УЧЕТОМ СПЕЦИФІКИ ЛЕЧЕННЯ α_1 -АДРЕНОБЛОКАТОРАМИ

И.А. Гарагатий, Д.А. Емец, Т.И. Ермоленко, С.В. Андреев

Показано, что отмена α_1 -адреноблокаторов после операции по поводу доброкачественной гиперплазии предстательной железы у больных, которые ранее систематически принимали α_1 -адреноблокаторы в целях консервативного лечения (фармакологическая десимпатизация мочевого пузыря), достоверно повышает симпатикотоническую реактивность организма на хирургический стресс, проявляющуюся более высоким уровнем гиперкатехолемии [на $(55,3 \pm 18,4) \%$; $p=0,016532$, и $(65,2 \pm 24,6) \%$; $p=0,023767$, для адреналина и норадреналина соответственно] и более длительным периодом ее существования ($r=0,571482$), чем у пациентов, которым прием α_1 -адреноблокаторов был пролонгирован в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хирургическое лечение, симптомы нижних мочевых путей, катехоламины крови, α_1 -адреноблокаторы.

THE DYNAMICS OF THE CATECHOLAMINE BALANCE OF THE BLOOD IN PATIENTS AFTER SURGICAL TREATMENT OF THE BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA, TAKING IN TO ACCOUNT THE SPECIFICITY OF TREATMENT WITH α_1 -ADRENOBLOCATORS

I.A. Garagatiy, D.A. Yemets, T.I. Iermolenko, S.V. Andreev

It was determined, that the discontinuation of the application of α_1 -adrenoblocators after surgical treatment of benign prostatic hyperplasia in patients who previously took these drugs with the aim of conservative treatment of benign prostatic hyperplasia (pharmacological desimpatization of the urinary bladder) increases the sympatonic reactivity of the organism in reply to operative stress. This displays with a higher level of hypercateholemia [$(55,3 \pm 18,4) \%$; $p=0,016532$, and $(65,2 \pm 24,6) \%$; $p=0,023767$, for the adrenaline and noradrenaline accordingly] and longer period of it's existence in contradistinction to the patients who prolonged the treatment with α_1 -adrenoblocators after the operation.

Key words: benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, surgical treatment, blood catecholamines, α_1 -adrenoblocators.

Поступила 26.11.08

ОСОБЕННОСТИ ТЕСТОСТЕРОН-ПРОГЕСТЕРОНОВЫХ ОТНОШЕНИЙ У МУЖЧИН С ИДИОПАТИЧЕСКИМИ ПАТОСПЕРМИЯМИ

В.А. Кожемяка

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского
АМН Украины», г. Харьков*

Исследованы параметры спермограмм, уровни тестостерона, прогестерона в крови и их отношения у мужчин с идиопатическим бесплодием. Установлено, что у лиц с идиопатическими патоспермиями существует уменьшение отношений тестостерона к прогестерону. Показано, что эти изменения могут быть обусловлены как уменьшением секреции тестостерона, так и возрастанием продукции прогестерона.

Ключевые слова: бесплодие, идиопатические патоспермии, прогестерон, тестостерон.

Известно, что для инициации и поддержания нормального сперматогенеза необходимы синергичные действия тестостерона, лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов [1]. При этом снижение продукции тестостерона может приводить к формированию патоспермий и бесплодия у мужчин [2].

Синтез тестостерона осуществляется из холестерина путем последовательных ферментативных реакций в клетках Лейдига [3]. У человека биосинтез тестостерона идет в основном по дельта-5-пути, включающему прегненолон, 17-гидроксипрегненолон и андростендиол [4]. У ряда видов преобладает дельта-4-путь, включающий прогестерон, 17-гидрокси-прогестерон и андростендион, которые также являются предшественниками тестостерона [5]. Биологическая функция прогестерона в яичках малоизучена [1]. Лишь известно, что наличие прогестероновых рецепторов в сперматогенном эпителии человеческих яичек указывает на важную роль прогестерона в сперматогенезе и функции спермы [6].

В то же время диагностическая ценность определения прогестерона в крови у мужчин с бесплодием практически не установлена. Существуют лишь некоторые сообщения о том, что у мужчин с варикоцеле, которое является одной из причин нарушения сперматогенеза [2], с возрастом повышается величина отношения прогестерон/17-гидроксипрогестерон на фоне снижения уровня тестостерона [7]. Гипотестостеронемия при этом связывают с нарушением ферментативного биосинтеза тестостерона, обусловленного снижением активности 17-20-лиазы и 17 α -гидроксилазы. Некоторые авторы отмечают возрастание отношения 17-гидроксипрогестерона к тестостерону при тяжелой олигозооспермии (ОЗС) у мужчин, в том числе и после стимуляции хорио-

ническим гонадотропином [8, 9]. Данные изменения объясняют снижением чувствительности 17-20-десмолазы в семенниках.

Все это указывает на важное значение изучения прогестерона и их взаимосвязи с тестостероном для понимания механизмов нарушения биосинтеза андрогенов и формирования патоспермий у мужчин.

Между тем отсутствуют данные о том, как изменяются уровни тестостерона и прогестерона и отношения тестостерона к прогестерону у мужчин при констатации различных вариантов идиопатических патоспермий. Это и стало целью данного исследования.

Материал и методы. Обследовано 87 мужчин в возрасте от 23 до 40 лет, которые находились в бесплодном браке более полутора лет. Пациентам проводили клиническое обследование, исследовали параметры спермограмм, а также уровни общего тестостерона и прогестерона в крови с помощью наборов для иммуноферментного анализа. Отсутствие клинических признаков гипогонадизма, воспалительных и травматических поражений половых органов, варикоцеле дало основание для диагностики у мужчин идиопатического бесплодия.

Анализ параметров спермограмм в соответствии с критериями нормы ВОЗ [2] выявил у 8 пациентов азооспермию (АЗС), когда отсутствуют сперматозоиды в семенной жидкости; у 37 — астенозооспермию (АстЗС) — снижение подвижности спермиев при нормальной их концентрации в эякуляте; у 27 — ОЗС, когда уменьшена концентрация сперматозоидов в эякуляте на фоне сниженной или соответствующей норме их подвижности. У 15 мужчин была установлена нормозооспермия (НЗС) — соответствие всех параметров спермограмм норме ВОЗ.

Материал был обработан статистически с использованием пакета программ Statistica. Группы сравнивали с помощью критериев У Уилкоксона–Манна–Уитни и χ^2 . Данные определения представлены как медианы и проценты. Проверку статистических гипотез проводили на уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Проведенные исследования тестостерона показали, что только у мужчин с НЗС уровни его в 100 % наблюдений превышали 12,0 нмоль/л (табл. 1), или соответствовали норме, характерной для практически здоровых лиц молодого возраста [1]. При патоспермии у 25 % обследованных были установлены лабораторные признаки андрогенодефицита.

При изучении концентрации тестостерона и прогестерона выявлено, что только у пациентов с АЗС они не отличались от показателей у мужчин с НЗС (табл. 2). При ОЗС и АстЗС уровни тестостерона были ниже, а прогестерона — выше, чем у мужчин с отсутствием нарушений сперматогенеза. В то же время при всех вариантах патоспермий отношения тестостерона к прогестерону были достоверно меньше, чем показатель у мужчин с НЗС.

Эти изменения уровней тестостерона и прогестерона в крови, а также их отношений дают основание предположить, что при идиопатической инфертильности возможны ферментативные нарушения биосинтеза тестосте-

Таблица 1. Частота соответствия норме уровней тестостерона и прогестерона в крови у мужчин с идиопатическими патоспермиями

Группа	Тестостерон > 12,0 нмоль/л		Прогестерон < 5,2 нмоль/л	
	абс.	%	абс.	%
НЗС (n=15)	15	100	15	100
АЗС (n=8)	7	87,5	6	75,0
ОЗС (n=27)	18	66,7	18	66,7
АстЗС (n=37)	29	78,4	31	83,6

Таблица 2. Уровни тестостерона, прогестерона в крови и их отношения у мужчин с идиопатическими патоспермиями

Группа	Тестостерон, нмоль/л				Прогестерон, нмоль/л				Тестостерон/прогестерон, у. е.			
	Me	Q25	Q75	p	Me	Q25	Q75	p	Me	Q25	Q75	p
НЗС (n=15)	21,7	20,9	31,4		2,7	1,2	3,1		12,2	7,6	18,9	
АЗС (n=8)	18,9	13,2	23,9	>0,05	3,2	2,1	5,0	>0,05	5,8	4,5	7,5	<0,01
ОЗС (n=27)	15,3	11,2	22,4	<0,01	3,7	2,7	6,2	<0,01	4,2	2,4	6,9	<0,001
АстЗС (n=37)	15,5	12,3	20,9	<0,001	3,7	2,7	4,8	<0,01	4,7	3,0	6,6	<0,001

Примечание. p — достоверно в сравнении с показателем нормозоспермии.

Для использованной в данной работе методики определения уровня прогестерона верхней границей нормы для мужчин является концентрация, равная 5,2 нмоль/л. Анализ индивидуальных значений уровней прогестерона показал, что у 23,6 % лиц с патоспермией они превышали 5,2 нмоль/л. И только в случаях констатации НЗС уровень прогестерона соответствовал норме. Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее часто несоответствие норме уровня прогестерона отмечалось в том случае, когда реже всего была нормотестостеронемия. Это установлено при ОЗС. Именно при этом варианте патоспермий частота несоответствия норме уровней прогестерона значениям нормы была достоверно больше, чем при НЗС ($\chi^2=4,54$; $p<0,05$).

рона в клетках Лейдига, которые могут приводить к гипоандрогенемии.

Таким образом, дальнейшее изучение тестостерон-прогестероновых взаимосвязей является перспективным для понимания механизмов формирования андрогенодефицита у мужчин.

Выводы

1. У мужчин с идиопатическими патоспермиями существует нарушение тестостерон-прогестероновых взаимоотношений.

2. Снижение отношений тестостерона к прогестерону при идиопатической инфертильности обусловлено как уменьшением секреции андрогена, так и возрастанием продукции прогестерона.

Литература

1. Андрология. Мужское здоровье и дисфункция репродуктивной системы / [под ред. Э. Нишлага, Г. М. Бере ; пер. с англ.]. — М. : Мед. информ. агентство, 2005. — 554 с.
2. *Аляев Ю. Г.* Нарушения половой и репродуктивной функций у мужчин / Ю. Г. Аляев, В. А. Григорян, М. Е. Чалый. — М. : Литтера, 2006. — 188 с.
3. *Устинкина Т. И.* Эндокринология мужской половой системы / Т. И. Устинкина. — СПб. : ЭЛБИ-СПб., 2007. — 160 с.
4. *Дедов И. И.* Возрастной андрогенный дефицит у мужчин / И. И. Дедов, С. Ю. Калинин. — М. : Практ. медицина, 2006. — 240 с.
5. *Бардин С. В.* Система гипофиз-яички; Репродуктивная эндокринология : в 2 т. / [под ред. С. С. К. Йена, Р. Б. Джаффе ; пер. с англ.]. — М. : Медицина, 1998. — Т. 1. — С. 239–268.
6. Coexistence of intracellular and membrane-bound progesterone receptors in human testis / S. Chirag, M. Deepak, S. Geetanjani [et al.] // *J. Endocrinol. Metabol.* — 2005. — Vol. 90, № 1. — P. 474–483.
7. Progesterone, androstendione and testosterone plasma levels in spermatogenic venous blood of normal men and varicocele patients / S. Ando, C. Giacchetto, E. Beraldi [et al.] // *Hormone Metabol. Res.* — 1985. — Vol. 17, № 2. — P. 99–103.
8. Exploration of testis in infertile men. Relationships among serum levels of FSH, LH, 17- α -OH-progesterone and testosterone / G. Abbaticchio, O. Nacucchi, V. A. Giagulli [et al.] // *Andrologia.* — 1990. — Vol. 22, № 3. — P. 231–237.
9. 17- α -OH-progesterone to testosterone plasma ratios and their modification after HCG in normal men and in patients with idiopathic infertility / G. Abbaticchio, G. M. Nardelli, M. De Fini [et al.] // *Andrologia.* — 1988. — Vol. 20, № 5. — P. 441–446.

ОСОБЛИВОСТІ ТЕСТОСТЕРОН-ПРОГЕСТЕРОНОВИХ ВІДНОШЕНЬ У ЧОЛОВІКІВ З ІДІОПАТИЧНИМИ ПАТОСПЕРМІЯМИ***В.А. Кожем'яка***

Досліджено параметри спермограм, рівні тестостерону і прогестерону у крові, а також їх відношення у чоловіків з ідіопатичним безпліддям. У осіб з ідіопатичними патосперміями виявлено зниження тестостерон-прогестеронових відношень. Доведено, що ці зміни можуть бути зумовлені як зменшенням секреції тестостерону, так і підвищенням продукції прогестерону.

Ключові слова: *безпліддя, ідіопатичні патоспермії, прогестерон, тестостерон.*

THE PECULIAR FEATURES OF TESTOSTERON-PROGESTERONE CORRELATIONS IN MALES WITH IDIOPATHIC PATHOSPERMIAS***V.A. Kozhemyaka***

Spermatograms parameters, testosterone and progesterone levels in blood and their correlations in males with idiopathic infertility have been examined. Idiopathic pathospermias affected individuals exhibited poor testosterone-progesterone correlations due both to the reduced testosterone secretion and the increased progesterone production.

Key words: *infertility, idiopathic pathospermia, progesterone, testosterone.*

Поступила 17.12.08

ОНКОЛОГІЯ

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ
БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ III–IV СТАДИЙ,
НЕОПЕРАБЕЛЬНЫХ НА ПЕРВОМ ЭТАПЕ ЛЕЧЕНИЯ*А.В. Прокопюк**ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева АМН Украины»,
г. Харьков**ОО «Новое мышление в медицине»*

Изучена оценка эффективности лечения 82 больных раком яичников III–IV стадий после проведения различного количества курсов НПХТ. Показано, что у категории больных, неоперабельных на первом этапе комбинированного лечения, проведение 3–4 и 5–6 курсов НПХТ в большинстве случаев повышает длительность безрецидивного периода и 1–5-летнюю выживаемость этой категории больных.

Ключевые слова: *эффективность лечения, местно-распространенный рак яичников, неoadъювантная полихимиотерапия, безрецидивный период, выживаемость.*

В структуре заболеваемости раком женских гениталий рак яичников (РЯ) во многих странах мира стабильно занимает второе место после рака матки и первое — по показателям смертности [1–7]. РЯ относится к сложным и прогностически неблагоприятным ракам. До 70–80 % больных поступают для первичного лечения в III–IV стадиях заболевания с местно-распространенным процессом [4–7]. Нередко у таких больных операция на первом этапе лечения заканчивается диагностической (пробной) лапаротомией, а так как эффект от лечения во многом зависит от остаточной опухоли, специальное лечение этой категории больных целесообразно начинать с полихимиотерапии (ПХТ), количество курсов которой до настоящего времени определяется субъективно, в основном на основании клинического осмотра [7]. В то же время одно и то же количество курсов НПХТ (1–2), по данным [1, 2, 7], у разных представителей одной и той же клинической группы — больных РЯ III–IV стадий — приводит к различию в возможностях оперативного вмешательства: у единичных больных удается сделать операцию в объеме надвлагалищной ампутации матки с придатками и резекции сальника, у некоторых — в минимальном объеме (аднексэктомия и биопсия из сальника), а в ряде случаев приходится ограничиваться пробной лапаротомией.

В связи с изложенным целью настоящего исследования было оценить эффективность применяемой тактики лечения больных РЯ III–IV стадий, неоперабельных на первом этапе, в зависимости от количества курсов НПХТ от 1–2 до 3–4 и 5–6 для решения вопроса об оптимальном количестве курсов НПХТ.

Материал и методы. Оценка эффективности применяемой тактики лечения осуществлялась с помощью изучения показателей 1–5-летней выживаемости, частоты возникновения ремиссии, длительности безрецидивного периода 82 больных РЯ III–IV стадий, которым на первом этапе лечения проводилось различное количество курсов НПХТ (1–2, 3–4, 5–6). Контрольную группу составили 44 пациентки с РЯ III–IV стадий, которым на первом этапе комбинированного лечения была произведена операция, а затем в послеоперационном периоде проведена ПХТ 1–6 курсов (ОП + НПХТ). В качестве контроля использовались также архивные данные по выживаемости 20 больных РЯ III–IV стадий, которым была проведена ПХТ (6 курсов) и не проводилась (по разным причинам) операция. Статистическая обработка данных производилась с использованием t-критерия Стьюдента и точного метода Фишера.

Результаты и их обсуждение. Результаты выживаемости в указанных группах больных РЯ III–IV стадий представлены в таблице.

Характеристика показателей эффективности лечения в группах больных

Показатель	Варианты лечения				
	ПХТ без операции	НПХТ + ОП			ОП + ПХТ
		1–2 курса НПХТ	3–4 курса НПХТ	5–6 курсов НПХТ	
Количество больных					
абс.	20	34	28	20	44
%	100	100	100	100	100
Частота возникновения ремиссии	4	24	20	11	25
абс.	20	70,5*	71,4*	55*	56,8
%					
Длительность безрецидивного периода, мес	6,20±0,14	18,80±0,19*	18,50±0,09*	17,80±0,19*	17,10±0,11
Выживаемость через 1 год					
абс.	4	24	20	13	32
%	20	70,6*	71,4*	65*	72,7
Выживаемость через 2 года					
абс.	0	15	13	7	25
%	0	44,1*	46,4*	35*	56,8
Выживаемость 3-летняя					
абс.	0	10	8	4	20
%	0	29,4*	28,6*	20*	45,5
Выживаемость 5-летняя					
абс.	0	3	2	1	6
%	0	8,8*	7,1*	5*	13,6

* $p < 0,05$; достоверно по сравнению с аналогичным показателем группы больных, получавших ПХТ без операции.

Анализ полученных данных показал, что частота возникновения ремиссии в контрольной группе больных без операции составляла всего 20 % от исходного. После 1–2, 3–4 и 5–6 курсов НПХТ с последующей операцией частота возникновения ремиссий была достоверно выше и составляла 70,6; 71,4; 65,0 % соответственно ($p < 0,01$). В группе больных с операцией на первом этапе частота возникновения ремиссии составляла 72,7 %, что достоверно не отличалось от результатов в группах после 1–2, 3–4 и 5–6 курсов НПХТ.

Длительность безрецидивного периода в контрольной группе больных без операции составляла (6,20±0,14) мес, что было достоверно ниже ($p < 0,001$), чем в группах, которым на первом этапе лечения проводилось различное количество курсов НПХТ (1–2, 3–4 и 5–6). Длительность безрецидивного периода в последних достоверно не отличалась от таковой в группе больных с операцией на первом этапе лечения.

Установлено, что выживаемость больных через 1 год в контрольной группе без операции составляла 20 % и была достоверно ниже, чем в группах больных после различного количества курсов НПХТ. Результаты выживаемости последних достоверно не отличались от таковых в группе больных, оперированных на первом этапе лечения. Выживаемость больных через 2 года в контрольной группе без операции была нулевой, а в группах больных после 1–2, 3–4 и 5–6 курсов НПХТ была выше и составляла 44,1; 46,4; 35,0 % соответственно и достоверно не отличалась от результатов в группе больных, оперированных на первом этапе. Выживаемость больных через 3 года в группе больных с различным количеством курсов НПХТ (1–2, 3–4 и 5–6) составляла 29,4; 28,6; 20,0 % соответственно и достоверно не отличалась от результатов в группе больных, оперированных на первом этапе. Выживаемость больных через 5 лет в группе больных с различным количеством курсов НПХТ

(1–2, 3–4 и 5–6) составляла 8,8; 7,1; 5,0 % соответственно и достоверно не отличалась от результатов в группе оперированных на первом этапе.

Таким образом, по всем представленным показателям эффективность лечения больных РЯ III–IV стадий с применением различного количества курсов (1–2, 3–4 и 5–6) НПХТ достоверно не отличалась от результатов при варианте лечения с операцией на первом этапе. Эффективность лечения в указанных группах была достоверно выше, чем в группе без операции.

Литература

1. Бохман Я. В. Руководство по онкогинекологии / Я. В. Бохман. — Л., 2000. — 540 с.
2. Винокуров В. Л. Рак яичников: закономерности метастазирования и выбор адекватного лечения больных / В. Л. Винокуров. — СПб. : ООО «Изд-во ФОЛИАНТ», 2004. — 297 с.
3. Жордания К. И. Некоторые аспекты хирургического лечения рака яичников / К. И. Жордания // *Практ. онкология*. — 2000. — № 4. — С. 19–22.
4. Казмірук О. В. Лікування розповсюдженого раку яєчників із застосуванням комбінованих оперативних втручань : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.07 «Онкологія» / О. В. Казмірук. — Донецьк, 2005. — 18 с.
5. Карташов С. М. Индивидуализация комбинированных и комплексных методов лечения рака яичников : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : спец. 14.01.07 «Онкология» / С. М. Карташов. — К., 1996. — 26 с.
6. Карташов С. М. Химиотерапия рака яичников и эффективность ее применения / С. М. Карташов // *Международ. мед. журнал*. — 2000. — Т. 6, № 3. — С. 86–88.
7. Особенности биохимических изменений крови у больных раком яичников III–IV стадии под влиянием неoadъювантной полихимиотерапии / М. В. Князева, А. В. Прокопюк, А. А. Михановский, Т. Д. Павлова // *IV съезд онкологов и радиологов стран СНГ : материалы съезда*. — Баку, 2006. — С. 297.

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА РАК ЯЄЧНИКІВ III–IV СТАДІЙ, НЕОПЕРАБЕЛЬНИХ НА ПЕРШОМУ ЕТАПІ ЛІКУВАННЯ

О.В. Прокопюк

Вивчали оцінку ефективності лікування 82 хворих на рак яєчників III–IV стадій після проведення різної кількості курсів НПХТ. Показано, що у категорії хворих, неоперабельних на першому етапі комбінованого лікування, проведення 3–4 і 5–6 курсів НПХТ у більшості випадків підвищує тривалість безрецидивного періоду і 1–5-літню виживаність цієї категорії хворих.

Ключові слова: ефективність лікування, місцевопоширений рак яєчників, неoad'ювантна поліхемотерапія, безрецидивний період, виживаність.

THE TREATMENT EFFECTIVENESS OF PATIENTS WITH III–IV STAGES OVARIAN CANCER WHEN THE OPERATION ON THE 1 TREATMENT LINE IS IMPOSSIBLE

A.V. Prokopyuk

The generalization of the treatment effectiveness of 82 patients with III–IV stages ovarian cancer under the various number of neoadjuvant chemotherapy courses was studied. It was demonstrated, that three–four and five–six NACT courses carried to the patients with III–IV stages ovarian cancer, as a rule, is an optimum and raise the duration of without relapse period and 1–5 years survival.

Key words: treatment effectiveness, extasis ovarian cancer, neoadjuvant chemotherapy, without relapse period, survival.

Поступила 17.12.08

ПСИХОЛОГІЯ

ОСОБЕННОСТИ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ
КАК ОТРАЖЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ АДАПТАЦИОННЫХ РЕАКЦИЙ
У ЛИЦ С РАЗНЫМ ТИПОМ И СТЕПЕНЬЮ ВЫРАЖЕННОСТИ
ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АСИММЕТРИИ

В.Г. Самохвалов, О.Д. Бульнина

Харьковский национальный медицинский университет

Установлены закономерности корреляции между типом функциональной асимметрии и эффективностью интеллектуальной деятельности в состоянии покоя и после дозированной физической нагрузки. Лица молодого возраста со смешанным типом функциональной асимметрии выполняли 46 % корректурной пробы, а лица с левосторонним типом — 42 %. Наиболее точными были лица со смешанным типом функциональной асимметрии (количество ошибок у них на 75 % меньше, чем у лиц с правосторонним типом функциональной асимметрии). Лица с левосторонним типом функциональной асимметрии допустили ошибок на 78,9 % меньше, чем лица с правосторонним типом. Лица молодого возраста с выраженными признаками функциональной асимметрии проявляют большую физическую выносливость (178,8 с). Установлено, что интеллектуальная деятельность достоверно коррелирует с эффективностью адаптационных реакций, качественными и количественными показателями физической работоспособности.

Ключевые слова: функциональная асимметрия, эффективность интеллектуальной деятельности, корректурная проба, адаптация, физическая выносливость.

В последнее время в связи с появлением принципиально новых информационных технологий увеличивается число, сила и степень воздействия как биологических, так и социальных факторов на организм человека. Современные образовательные программы представляют собой один из вариантов интенсификации обучения, т. е. целенаправленного интеллектуального развития. Однако увеличение интеллектуальной нагрузки оказывает влияние на развитие не только когнитивной сферы, но и эмоционально-волевой и мотивационно-потребностной сфер личности.

Степень напряжения регуляторных систем есть интегральный ответ организма на комплекс воздействующих на него факторов, возникающий в виде общего адаптационного синдрома и проявляющийся в мобилизации функциональных резервов организма. Соответственно, процесс освоения той или иной учебно-образовательной программы предъявляет повышенные требования, определяющие качество адаптационных процессов [1]. Адаптационный процесс можно рассматривать на различных уровнях его протекания, т. е. на уровнях межличностных отношений, индивидуально-поведения, базовых психических функций,

психофизиологической регуляции, физиологических механизмов обеспечения деятельности, функционального резерва организма, здоровья [2]. Большую роль в организации адаптационного ответа играют такие свойства, как работоспособность головного мозга и подвижность нервных процессов, эмоциональность и тревожность. Они во многом определяют формы психофизиологической адаптации на всех этапах адаптационного процесса.

Следует отметить, что устойчивая адаптация к условиям любой деятельности имеет свою «цену», которая может проявляться в прямом изнашивании функциональных систем, на которые в процессе адаптации приходится наибольшая нагрузка, следствием чего являются многочисленные факты низкой психофизиологической надежности человека, роста сердечно-сосудистых заболеваний [3].

Считается, что важной особенностью интеллектуальной деятельности человека есть наличие соответствующих психофизиологических функций [4]. Основным фактором, который обеспечивает эффективность восприятия и переработки информации, является умственная трудоспособность человека, исследованию которой отводилось много внима-

ния как отечественными [5, 6], так и зарубежными авторами [7, 8].

Когнитивные способности человека определяют его обучаемость и память [9]. В [10] отмечено, что имеется ошеломляющая очевидность значительного генетического влияния на различия между когнитивными особенностями разных, особенно взрослых индивидов.

Наблюдается положительная взаимосвязь между уровнем интеллекта и скоростью обработки информации, обусловленная одним или несколькими генами, приблизительноное положение которых установлено в хромосомах [11].

В зависимости от особенностей структуры функциональной системы, ее сложности и входящих в нее параметров формируется общая стратегия адаптации к деятельности, определяемая особенностями специфических и неспецифических структур. В зависимости от этих особенностей адаптация к различным видам деятельности может иметь существенно различную эффективность и физиологическую стоимость, что является актуальным для профессий, где деятельность человека сопровождается повышенными требованиями к аналитическим системам, необходимостью экстренной переработки информации [12].

В последние годы значительно возрос интерес к поиску интегральных психофизиологических свойств организма на основе современных технологий исследования [13]. К числу таких свойств относится психофизиологический потенциал индивида, который включает в себя личностную, интеллектуальную и адаптационно-ресурсную составляющие.

Адаптация к комплексу новых факторов, специфичных для умственной и физической деятельности, представляет собой сложный многоуровневый социально-психофизиологический процесс и сопровождается значительным напряжением компенсаторно-приспособительных систем организма студентов [14].

По данным нейробиологических исследований, нейрофизиологической основой предпочтения руки является доминирование левого или правого полушария в психонервной деятельности субъекта. Работа левого полушария основана на последовательном анализе дискретных единиц информации и определяет вербальные, аналитические способности, абстрактное мышление. Правое полушарие функционирует как параллельный процессор, мгновенно обрабатывает разномодальную информацию и определяет способности к пространственному мышлению, образное, чувственное познание, а также способности к тонкому зрительно-пространственному контролю и мануальной деятельности [15, 16].

Всесторонние исследования психофизиологических функций у здоровых левшей по-

казали, что количество левшей среди популяции колеблется от 1 до 30 %, в среднем 10 %. Можно выделить три точки зрения на интеллектуальные и психофизиологические особенности лиц с левосторонним типом асимметрии. Странники первой из них считают, что показатели нервно-психической деятельности у левшей хуже, чем у правшей. Странники второго взгляда считают, что левши имеют одинаковые с правшами психические способности и социальные достижения. Наконец, согласно третьей точке зрения левши имеют более высокие показатели целостной нервно-психической деятельности и адаптационные возможности, чем правши. Есть данные о том, что степень доминирования полушарий, а следовательно, и латерализации полушарного контроля соматических функций может изменяться в процессе адаптации [17].

Следует отметить, что несмотря на то что многими авторами проявляется значительный интерес к исследованию интеллектуальной деятельности, эти данные носят противоречивый и фрагментарный характер и не могут сформулировать полного представления о сути этой проблемы. В связи с этим, на наш взгляд, необходимо провести дополнительные исследования. Сведения в использованной литературе спорные, и, опираясь на них, невозможно оценить тип и степень асимметрии и ее влияние на эффективность интеллектуальной деятельности.

Цель исследования — выявить возможную зависимость между типом и степенью выраженности функциональной асимметрии и эффективностью интеллектуальной деятельности, которые определяют адекватность и эффективность адаптационных реакций.

Материал и методы. В исследовании принимал участие 101 студент Харьковского национального медицинского университета II курса лечебного и стоматологического факультетов, которые добровольно дали согласие на участие в эксперименте. Контрольную группу составили лица с правосторонним типом функциональной асимметрии (ПТФА) — 62 чел., опытные группы — с левосторонним типом функциональной асимметрии (ЛТФА) — 23 чел. и со смешанным типом (СТФА) — 16 чел. Разделение на группы проводили на основе наибольшего количества набранных процентов при ответах на 10 вопросов. Отметка в каждой колонке (3 колонки: «всегда правой», «какой-либо», «всегда левой») оценивалась как 10 %.

Для оценки интеллектуальной работоспособности, степени концентрации и устойчивости внимания использовали корректурную пробу. Результаты оценивали по количеству просмотренных и пропущенных букв, количеству ошибок и общего объема корректурной

пробы за 2 минуты (%) в состоянии покоя и сразу после дозированной физической нагрузки. Для оценки физической работоспособности использовали продолжительность велоэргометрического теста при заданной нагрузке (для мужчин 400 Вт, для женщин 200 Вт) при постоянной скорости вращения педалей 1 с^{-1} .

Полученные данные обработаны статистически.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных данных свидетельствует о наличии зависимости между особенностями функциональной асимметрии и исследуемыми показателями.

Установлено, что наивысшую физическую выносливость имеют студенты с ЛТФА (длительность теста — 178,8 с в среднем, отличие +22,1 %), далее идут студенты с ПТФА (139,3 с), за ними студенты с СТФА (131,3 с, отличие — 5,7 %), что на 30 % хуже, чем у студентов с ЛТФА.

Следует отметить, что у студентов с СТФА наименьшая по продолжительности физическая нагрузка (131,3 с).

По результатам оценки интеллектуальной работоспособности установлены достоверные различия показателей у студентов с разным типом функциональной асимметрии: по объему выполнения корректурной пробы наиболее высокие показатели наблюдались у студентов с СТФА. Они выполнили 46,1 % корректурной пробы, студенты с ЛТФА — 42,9 %, студенты с ПТФА — 39,3 %. Наибольшую точность выполнения интеллектуального задания проявили студенты с ЛТФА (табл. 1).

Таблица 1. Сравнительная характеристика функциональных показателей в состоянии покоя и после физической нагрузки у студентов с разным типом проявления функциональной асимметрии, %

Группа	Объем корректурной пробы		Количество ошибок	
	среднее	% отл-чия	среднее	% отл-чия
ПТФА				
в покое	39,3	—	1,0	—
после нагрузки	43,5	—	4,0	—
СТФА				
в покое	46,1	14,8	0,5	-0,5
после нагрузки	51,5	8,0	0,5	-3,5
ЛТФА				
в покое	42,9	8,4	0,9	-0,1
после нагрузки	52,8	9,3	3,9	-0,1

Важное значение имеют изменения функциональных показателей под влиянием физической нагрузки (табл. 1). Установлено, что физическая нагрузка существенно увеличивает интеллектуальную работоспособность у студентов с ЛТФА (52,8) и СТФА (51,5) и слабее влияет на этот показатель у студентов с ПТФА (43,5). При этом студенты с ЛТФА выполняют большую физическую нагрузку, чем студенты с ПТФА, — на 28 %.

Наиболее точными были студенты с СТФА (количество ошибок было на 75 % меньше, чем у студентов с ПТФА) и ЛТФА (они допустили ошибок на 78,9 % меньше, чем студенты с ПТФА).

При ранжировании студентов по степени асимметрии внутри групп по объему корректурной пробы в состоянии покоя было выявлено, что наиболее выраженную степень асимметрии имеют студенты с ЛТФА (46,9), средневыраженную степень асимметрии имеют студенты с ПТФА (45,8), слабовыраженную — студенты с СТФА (41,4), табл. 2.

Таблица 2. Ранжирование студентов по степени асимметрии внутри групп по объему корректурной пробы в состоянии покоя и сразу после нагрузки, %

Группа	Степень асимметрии		
	сильно-выраженная	средне-выраженная	слабовыраженная
ПТФА			
в покое	38,7	45,8	0
после нагрузки	42,8	49,4	0
СТФА			
в покое	42,0	42,3	41,4
после нагрузки	46,3	52,7	42,2
ЛТФА			
в покое	46,9	45,8	0
после нагрузки	55,6	51,0	0

Сразу после физической нагрузки ситуация остается прежней: наибольшие показатели сильновыраженной степени асимметрии имеют студенты с ЛТФА (55,6) и по объему корректурной пробы они также на первом месте (52,8), слабовыраженную степень асимметрии имеют студенты с СТФА (42,2).

Выводы

1. Наиболее высокие показатели интеллектуальной работоспособности по объему выполнения корректурной пробы в состоянии покоя наблюдались у студентов со смешанным типом функциональной асимметрии (46,1 %),

а найбільшу точність виконання інтелектуального завдання проявили студенти з лівостороннім типом функціональної асиметрії (-0,1).

2. При ранжировании студентів по ступені асиметрії всередині груп по об'єму виконання коректурної проби виявлено, що сильновиражену ступень асиметрії в стані спокою мають особи з лівостороннім типом функціональної асиметрії (46,9).

Литература

1. Копосова Т. С. Адаптивні можливості організму студентів в процесі когнітивної діяльності // Т. С. Копосова, О. О. Белгородская, А. Е. Чиков // Адаптація біологічних систем к естесвенным і екстремальним факторам середовища : ІІ Всерос. науч. конф. : матеріали конф. — Челябинск : Изд-во ЧГПУ, 2006. — С. 305–309.
2. Ушаков И. Б. Адаптационный потенциал человека / И. Б. Ушаков, О. Г. Сорокин // Вестн. Рос. акад. мед. наук. — 2003. — № 3. — С. 8–13.
3. Медведев В. И. Адаптация человека: Федеральная целевая программа. Гос. поддержка интеграции высшего образования и фундаментальных наук на 2001–2006 гг. / В. И. Медведев. — СПб. : Ин-т мозга РАН, Ин-т психологии РАН, 2003. — 551 с.
4. Коробейников Г. В. Психофизиологические механизмы умственной деятельности человека / Г. В. Коробейников. — К. : Укр. фітосоціол. центр, 2002. — 123 с.
5. Горго Ю. П. Основи психофізіології / Ю. П. Горго, Г. М. Чайченко. — Херсон : Персей, 2002. — 248 с.
6. Кокун О. М. Оптимізація адаптаційних можливостей людини: психофізіологічний аспект забезпечення професійної діяльності / О. М. Кокун. — К. : Міленіум, 2004. — 265 с.
7. Haug Guy. The Follow-up Process to the Bologna Declaration / Haug Guy // «From Bologna to Prague» — Reform of Study Programmes and Structures in Germany. — Bonn : HRK, 2000. — P. 47–56.
8. Yoshimura I. An experimental consideration of the fatigue estimation on working posture / I. Yoshimura, H. Yoshifuji, K. Mori // Jap. J. Physiol. Anthropol. — 1997. — Vol. 2 (3). — P. 23–30.
9. Еремін А. Л. К стратегії оптимізації параметрів умов праці при інтелектуальній діяльності і підвищенню інтелектуальної работоспособности / А. Л. Еремін // Сборник тезисов научно-практических работ к 85-летию образования санитарной службы. — Краснодар : РИЦ «Флер-1», 2007. — С. 120–135.
10. Genetics of brain function and cognition / E. J. De Geus, M. J. Wright, N. G. Martin [et al.]. // Behav. Genet. — 2001. — Vol. 31 (6). — P. 489.
11. Plomin R. Genetics, environment and cognitive abilities: review and work in progress towards a genome scan for quantitative trait locus associations using DNA pooling / R. Plomin, I. Craig // Br. J. Psychiatry Suppl. — 2001. — № 40. — P. 41–48.
12. Исследование механизмов формирования, развития и сохранения психофизиологического здоровья в динамике обучения / Г. А. Кураев, М. И. Леднова, Г. И. Морозова, Л. Н. Иваницкая // Валеология. — 2002. — № 3. — С. 60–65.
13. Влияние психофизиологического потенциала на адаптацию к учебной деятельности / Э. М. Казин, В. И. Иванов, Н. А. Литвинова [и др.] // Физиология человека. — 2002. — Т. 28, № 3. — С. 51–66.
14. Литвинова Н. А. Роль индивидуальных психофизиологических особенностей студентов в адаптации к умственной и физической деятельности : автореф. дис. на соискание ученой степени доктора биол. наук : спец. 03.00.13 «Физиология» / Н. А. Литвинова. — Томск, 2008. — 48 с.
15. Жаворонкова Л. А. Правши-левши: межполушарная асимметрия электрической активности мозга человека / Л. А. Жаворонкова. — М. : Наука, 2006. — 224 с.
16. Филиппова Е. Б. Влияние психоэмоционального напряжения на интеллектуальные способности левшей и правшей / Е. Б. Филиппова // IV Нац. науч.-практ. конф. : материалы конф. — СПб. : ВМА, 2007. — С. 96–98.
17. Москвин В. А. Функциональные асимметрии как психофизиологические критерии дифференциальной диагностики интеллектуальной недостаточности // Психологическая служба в сфере образования: методика и практика : межвуз. науч.-практ. семинар : материалы семинара. — Оренбург : Изд-во ООИПКРО, 2002. — С. 7–11.

ОСОБЛИВОСТІ ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ ЯК ВІДОБРАЖЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ АДАПТАЦІЙНИХ РЕАКЦІЙ У ОСІБ З РІЗНИМ ТИПОМ І СТУПЕНЕМ ВИРАЗНОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АСИМЕТРІЇ

В.Г. Самохвалов, О.Д. Булинїна

Встановлено закономірності кореляції між типом функціональної асиметрії та ефективністю інтелектуальної діяльності в стані спокою і після дозованого фізичного навантаження. Особи молодого віку зі змішаним типом функціональної асиметрії виконували 46 % коректурної проби, а особи з

лівостороннім типом — 42 %. Найбільш точними були особи зі змішаним типом функціональної асиметрії (кількість помилок у них на 75 % менше, ніж у осіб з правобічним типом). Особи з лівобічним типом функціональної асиметрії допустили помилок на 78,9 % менше, ніж особи з правобічним типом. Особи молодого віку з вираженими ознаками функціональної асиметрії виявляють велику фізичну витривалість (178,8 с). Встановлено, що інтелектуальна діяльність вірогідно корелює з ефективністю адаптаційних реакцій, якісними та кількісними показниками фізичної працездатності.

Ключові слова: функціональна асиметрія, ефективність інтелектуальної діяльності, коректурна проба, адаптація, фізична витривалість.

PECULIARITY OF INTELLECTUAL ACTIVITY AS REFLECTION EFFICIENCY OF ADAPTABLE REACTIONS AT PERSONS WITH DIFFERENT TYPE AND DEGREE OF EXPRESSIVENESS OF FUNCTIONAL ASYMMETRY
V.G. Samohvalov, O.D. Bulynina

Laws of correlation between type of functional asymmetry and efficiency intellectual activity at rest and after the dosed out physical activity are established. Persons of young age with the mixed type of functional asymmetry carried out 46 % of proof test, and persons with left-sided type of functional asymmetry — 42 %. Persons with mixed type of functional asymmetry (quantity of errors at them on 75 %, than at persons with right-sided type of functional asymmetry) were the most exact as. Persons with left-sided type of functional asymmetry have admitted errors on 78,9 %, than persons with right-sided type of functional asymmetry. Persons of young age with the expressed signs of functional asymmetry show the big physical endurance (178,8 s). It is established, that intellectual activity authentically correlates with efficiency of adaptable reactions, qualitative and quantity indicators of physical working capacity.

Key words: functional asymmetry, efficiency of intellectual activity, proof test, adaptation, physical endurance.

Поступила 15.01.09

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

СОЦИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОСОБЕННОСТЕЙ ОБРАЗА ЖИЗНИ УЧАЩЕЙСЯ МОЛОДЕЖИ

К.М. Сокол

Харьковский национальный медицинский университет

Изучены особенности образа жизни 141 студента. Установлены основные нарушения образа жизни, выделены факторы риска для здоровья, к числу которых отнесены нарушения режима питания, распространенность вредных привычек. Подтверждено, что большинство респондентов имеют достаточный уровень знаний о факторах управления здоровьем. Сделан вывод о необходимости организации целевых программ, направленных на оптимизацию здоровья молодежи.

Ключевые слова: *здоровье, образ жизни, учащаяся молодежь.*

Проблема образа жизни сейчас имеет первостепенное значение при оценке здоровья населения. Общепризнано, что данная категория почти наполовину определяет здоровье человека [1], причем с нею связаны такие понятия, как уровень и качество жизни, ее стиль и уклад [2].

Среди негативных факторов образа жизни важными являются курение, нарушения питания, злоупотребление алкоголем, вредные условия работы, стрессы, гиподинамия, плохие материально-бытовые условия, употребление наркотиков; нестабильная, неполная или многодетная семья; чрезмерный уровень урбанизации и т. п. [2, 3]. В соответствии с действующими законодательными и нормативными актами формирование здорового образа жизни является одной из важнейших составляющих сохранения здоровья [4, 5].

Сообщается, что активный отдых, физкультура и спорт не являются, к сожалению, ведущим фактором досуга студентов [6]. Выраженное утомление к концу дня испытывают более 70 % студенток, не занимающихся физическими упражнениями. Значительно меньше эти показатели у студентов, регулярно занимающихся спортом. Анализ мотивов вовлеченности в физическую культуру и спорт показывает, что в 69 % наиболее типичным является сочетание, в котором одновременно присутствуют: радость, получаемая от движений, укрепление здоровья, улучшение физического состояния и уверенность в своих силах.

Повышенные требования к адаптационным возможностям лиц молодого возраста,

предъявляемые современной социально-экономической ситуацией, обуславливают необходимость совершенствования профилактической помощи. Совокупность биологических и психологических особенностей молодого возраста часто приводит к недооценке возникающих расстройств, молодые люди рассматривают возникновение астенических нарушений как малосущественный временный эпизод. Установлена широкая распространенность астенических состояний у студентов младших курсов, для профилактики которых требуется широкая комплексная оздоровительная и профилактическая работа [7].

При оценке состояния здоровья студентов высшего учебного заведения отмечают наличие высокой заболеваемости данной категории населения, причем удельный вес лиц с полисистемным поражением организма с каждым годом возрастает [8]. Подчеркивается актуальность формирования здорового образа жизни студентов с упором на физическое воспитание и спорт.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение особенностей образа жизни учащейся молодежи.

Материал и методы. Проведено социологическое исследование 141 юноши — студентов одного из высших учебных заведений г. Харькова. Возраст студентов — $(19,11 \pm 0,12)$ года. Особенности образа жизни изучали с помощью разработанных нами анкет, в состав которых были включены вопросы-меню по основным компонентам образа жизни, причем респондентам сразу предлагались ва-

рианты выбора ответа на поставленные вопросы. В случае, если предлагаемые варианты не устраивали респондентов, они могли указать свой вариант ответа на вопрос или не отвечать на вопрос. Для соблюдения биоэтических требований анкетирование было анонимным, участники лишь указывали свою дату рождения и дату обследования для определения паспортного возраста. Данный показатель определяли с использованием таблицы паспортного возраста по А.И. Пахомычеву. Статистическая обработка полученных данных проведена в электронных таблицах Excel с помощью комплекта прикладных программ [9].

Результаты и их обсуждение. Согласно полученным данным, компоненты образа жизни большинства студентов в основном соответствуют социально-медицинским рекомендациям. Так, наличие трехразового питания отметили (60,99±4,11) % опрошенных, что достоверно ($p < 0,05$) превышает удельный вес студентов, сообщивших о двух- и четырехразовом питании, — (21,28±3,45) и (23,40±3,57) % соответственно. Следовательно, более чем три четверти обследованных выдерживают необходимую кратность питания. Практически не было в обследованном контингенте лиц, которые питаются один раз в день, их доля составила (1,42±1,00) %.

Хотя распределение режима питания по кратности может быть оценено как близкое к оптимальному, вызывает серьезные опасения тот факт, что интервалы между приемами пищи чаще всего не соблюдаются. Особенно это касается временного промежутка между завтраком и обедом, составляющего в среднем (7,50±0,24) часа. Интервал между обедом и ужином составлял (4,41±0,11) часа, что позволяет говорить о достоверном ($p < 0,01$) удлинении временного промежутка между первым и вторым приемами пищи относительно интервала между вторым и третьим. Это сочетается с имеющимися в [10] сведениями о влиянии особенностей пищевого поведения подростков на пищевой статус и позволяет считать диспропорцию режима питания одним из факторов риска нарушения здоровья. Обнаруженные особенности режима питания студентов свидетельствуют о том, что студенты пропускают полноценный прием пищи во время пребывания в учебном заведении. Это негативно отражается на их функциональном состоянии, снижает уровень работоспособности и адаптационные возможности и повышает риск развития донозологических состояний системы органов пищеварения.

Учитывая важность ночного сна для отдыха и восстановления сил, нами была изучена продолжительность данного компонента образа жизни. Установлено, что (73,05±3,74) %

участников исследования спят 6–8 часов в сутки, продолжительность более 8 часов отметили (17,02±3,16) % респондентов, а менее 6 часов — еще меньше — (9,93±2,52) % опрошенных. Удельный вес первой подгруппы достоверно ($p < 0,01$) превышает как вторую, так и третью, это дает основания считать, что у большинства студентов время отдыха в основном соответствует гигиеническим требованиям и обеспечивает восстановление функциональных возможностей.

При изучении продолжительности самостоятельных занятий установлено, что (53,90±4,20) % респондентов занимаются в среднем менее 3 часов в день, (31,91±3,93) % указали на длительность в пределах 3–4 часов, а у (6,38±2,06) % самостоятельная учеба занимает более 4 часа ежедневно. Чуть более 2 % респондентов отметили, что вообще не готовятся к учебе. Проведенное исследование подтвердило достоверные ($p < 0,01$) различия между выделенными подгруппами по длительности самостоятельных учебных занятий. Такой баланс времени, занимаемый учебным компонентом режима дня, позволяет предполагать существенное влияние учебной нагрузки на организм студентов, поскольку, принимая во внимание среднюю продолжительность учебных занятий в университете (порядка 6 часов), «учебный день» среднего студента занимает порядка 8–10 часов, способствуя сокращению других компонентов повседневной жизни.

Свободное время — еще один важный компонент образа жизни, изученный в нашем исследовании. Свободное время является одним из важных факторов всестороннего развития человека, не менее значимым условием формирования производительных сил, чем время, непосредственно затрачиваемое на труд [11–13]. Считают, что важное значение имеет предназначение свободного времени для развития физического и духовного потенциала, склонностей и способностей человека, а также для удовлетворения социальных потребностей [12, 13].

В контексте социальной медицины главным предназначением свободного времени является отдых, восстановление затраченных физических и умственных возможностей, развитие индивидуальных способностей. Причем отмеченные функции могут воплощаться в разнообразные виды деятельности таким образом, что одно и то же ее направление одновременно есть способом реализации функций, связанных и с отдыхом, и с развитием [13].

Установлено, что первое ранговое место в досуге занимает персональный компьютер [(39,01±4,11) % респондентов отметили именно его] как занятие во время отдыха. Позитивным фактом, на наш взгляд, является то, что

занятия физической культурой и спортом занимают второе место по распространенности — $(26,24 \pm 3,71) \%$.

Достаточно близкие по распространенности места занимают такие способы времяпрепровождения, как «просто отдых (сидение, лежание, ничегонеделание)» — $(9,93 \pm 2,52) \%$, «дополнительная работа в целях заработка» — $(9,22 \pm 2,44) \%$ — и «чтение» — $(8,51 \pm 2,35) \%$.

Посещение развлекательных заведений (кафе, баров, дискотек) и просмотр телевидения менее популярны у респондентов, их удельный вес составляет соответственно $(5,67 \pm 1,95)$ и $(4,96 \pm 1,83) \%$. Полученные нами результаты в определенной мере сочетаются с данными комплексного социологического исследования, посвященного особенностям образа жизни подростков крупного современного города [3]. Это позволяет говорить о преобладании пассивных видов отдыха в свободном времени молодежи, на их долю приходится более двух третей видов занятий, что способствует распространенности гиподинамии и должно быть истолковано как еще один фактор риска развития донологических нарушений здоровья.

Распространенность вредных привычек (курения, употребления алкоголя) является еще одним важным фактором оценки образа жизни. В нашем исследовании установлено подавляющее преобладание респондентов, которые не курят, — $(82,27 \pm 3,22) \%$, что достоверно ($p < 0,01$) превышало удельный вес периодических $(12,06 \pm 2,74) \%$ и постоянных $(5,67 \pm 1,95) \%$ курильщиков.

К сожалению, результаты исследования подтвердили наличие в повседневной жизни молодежи спиртных напитков. Хотя практически каждый третий респондент заявил, что не употребляет алкоголя, — $(29,08 \pm 3,82) \%$, а доля лиц с ежедневным употреблением менее 1%, в той или иной степени о регулярном потреблении спиртных напитков сообщили около 70% респондентов. Из них чуть меньше половины участников $(47,52 \pm 4,21) \%$ отметили эпизодическое употребление (порядка 1–2 раз в месяц), $(20,57 \pm 3,40) \%$ указали на употребление 1–2 раза в неделю, а $(2,13 \pm 1,22) \%$ — более 3 раз в течение недели.

Полученные данные позволяют выделить вредные привычки в качестве еще одного существенного фактора риска для здоровья современной молодежи. Ранняя алкоголизация подростков признается наиболее значимой причиной нарушений психического здоровья [11].

Занятия физической культурой и спортом являются средством сохранения и оптимизации здоровья молодежи, а особенности данного вида деятельности дают важную информацию, позволяющую оценить образ жизни. В об-

следованном коллективе длительность занятий достаточно высока: $(47,52 \pm 4,21) \%$ занимаются более 4 часов в неделю, $(42,55 \pm 4,16) \%$ уделяют этому виду занятий от 1 до 3 часов.

В рамках проводимого исследования участникам было предложено оценить свое собственное здоровье. Это позволяет расширить проводимую оценку за счет дополнения понятия «образ жизни» дефиницией «субъективное здоровье», рассматриваемой как субъективное ощущение благополучия или неблагополучия в организме. Согласно рекомендациям ВОЗ, такая оценка носит прогностический характер и является важным инструментом оценивания [1]. Подавляющее большинство поставили себе оценки «хорошо» $(55,32 \pm 4,19) \%$ и «удовлетворительно» $(36,17 \pm 4,05) \%$, плохих оценок практически не было, но имелась часть студентов, которые испытывали затруднения с самооценкой здоровья, — $(7,80 \pm 2,26) \%$.

При определении возможных причин нарушения здоровья достаточно большая часть респондентов $(43,97 \pm 4,18) \%$ определила нерациональный режим дня как ведущую причину ухудшения, следующие ранговые места занимают нарушения питания $(26,24 \pm 3,71) \%$ и учебные перегрузки $(21,28 \pm 3,45) \%$. Низкая двигательная активность как причина нарушения здоровья отмечена $(4,96 \pm 1,83) \%$ респондентов, порядка 5% участников выделили другие причины. На наш взгляд, это является косвенным подтверждением достаточно эффективной санитарно-просветительной работы среди молодежи по формированию сознательного отношения к своему здоровью и образу жизни, поскольку в основном подтверждает умение студентов выделить факторы риска, существующие в их повседневной жизни.

Также неоднозначно могут быть оценены знания студентов относительно факторов сохранения здоровья и инструментов управления ими. Хотя подавляющее большинство респондентов $(60,28 \pm 4,12) \%$ и считают, что для сохранения здоровья необходим комплексный подход и использование различных факторов, однако занятия физической культурой и спортом как основной способ сохранения здоровья отметили лишь $(22,70 \pm 3,53) \%$ опрошенных, только $(10,64 \pm 2,60) \%$ отдали предпочтение рациональному питанию, а $(7,80 \pm 2,26) \%$ — отсутствию вредных привычек.

Таким образом, большинство респондентов имеют сугубо теоретические знания о здоровом образе жизни, отмечается недостаточная подготовленность по практическим способам сохранения здоровья. С учетом выявленных факторов риска сложившаяся ситуация должна быть оценена как требующая создания определенных условий и возможностей для практической реализации теоретических знаний.

Выводы

Установлены особенности образа жизни современной учащейся молодежи. К числу благоприятных факторов должны быть отнесены:

- оптимальная кратность приемов пищи;
- достаточная длительность ночного сна;
- низкая распространенность курения;
- дополнительные занятия физической культурой в свободное время;
- достаточно высокая самооценка состояния здоровья;
- информированность молодежи по вопросам здоровья и образа жизни.

Наряду с этим образ жизни студентов характеризуется следующими факторами риска:

- несоблюдение интервалов между приемами пищи, пропуск полноценного приема пищи в период нахождения в учебном заведении;

• гиподинамия, обусловленная преобладанием пассивных видов отдыха в свободное время и особенно работой на персональном компьютере;

- регулярное употребление алкоголя.

Такая ситуация позволяет считать образ жизни большинства респондентов промежуточным между здоровым и нездоровым, что в условиях современной социально-экономической и экологической обстановки повышает вероятность развития донологических состояний за счет снижения потенциала адаптационных возможностей. Необходимым условием осуществления комплексной профилактики является разработка и внедрение в практику комплексных оздоровительных программ, направленных на развитие благоприятных факторов и лимитирование факторов риска.

Литература

1. Здоровье-21. Основы политики здоровья для всех в Европейском регионе ВОЗ. — Копенгаген : ВОЗ, Европ. регион. бюро, 1998. — 220 с.
2. Роль засобів масової інформації та інших джерел у формуванні здорового способу життя молоді [О. Яременко, О. Балакірева, Н. Бутенко та ін.]. — К. : Укр. ін-т соц. досліджень, 2000. — 111 с.
3. Підліток у великому місті: фактори та механізми соціалізації / [під ред. Л. Г. Сокурянської]. — Харків, 2000. — 207 с.
4. Закон України «Про забезпечення санітарного та епідемічного благополуччя населення» від 24.02.94 № 4004-ХІІ, зі змінами і доповненнями в редакції від 07.02.02.
5. Закон України «Про охорону дитинства» від 26.04.01 № 2402. — Відомості Верховної Ради України. — 2001. — № 30.
6. *Беляева А. В.* Физкультурно-оздоровительная активность студентов педагогического вуза / А. В. Беляева // Здоровье и физическое воспитание детей : Всерос. науч.-практ. конф. : материалы конф. — М., 2003. — С. 17–19.
7. *Лебедев М. А.* Клинико-эпидемиологическое и катанестическое исследование астенических расстройств у лиц молодого возраста / М. А. Лебедев, С. К. Палатов, А. С. Фадеев // Современный подросток : материалы конф. — М., 2001. — С. 220–222.
8. *Зайцев В. П.* Здоровье студентов технического высшего учебного заведения / В. П. Зайцев, С. И. Крамской // Гигиена и санитария. — 2003. — № 2. — С. 46–48.
9. *Лапач С. Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич П. Н. — К. : Морион, 2000. — 320 с.
10. *Мартинчик А. Н.* Общая нутрициология / Мартинчик А. Н., Маев И. В., Янушевич О. О. — М. : МЕДпресс-информ, 2005. — 392 с.
11. Свободное время и духовное богатство личности. — Минск, 1993.
12. *Стайков З.* Моделиране и прогнозиране на работното и свободното време / Стайков З., Петков К., Цонев С. — Варна, 1976. — 104 с.
13. *Sevcikova L.* Pokus o zhodnotenic rezimu dna a celkovej zataze dvoch suborov ziaikov ZC / L. Sevcikova, V. Lipkova // Cs. hyg. — 1982. — Sv. 27, № 6. — S. 354–360.

СОЦІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ СПОСОБУ ЖИТТЯ МОЛОДІ, ЯКА НАВЧАЄТЬСЯ

К.М. Сокол

Вивчали особливості способу життя 141 студента. Встановлено основні порушення способу життя, виділено чинники ризику для здоров'я, до яких віднесено порушення режиму харчування, розповсюдженість шкідливих звичок. Підтверджено, що більшість респондентів мають достатній рівень знань щодо факторів керування здоров'ям. Зроблено висновок про необхідність організації цільових програм, спрямованих на оптимізацію здоров'я молоді.

Ключові слова: здоров'я, спосіб життя, молодь, що навчається.

SOCIOLOGY STUDYING PECULIARITIES OF STUDENTS MODE OF LIFE

К.М. Sokol

The peculiarities of mode of life for 141 students are studied. The main violations of mode of life are determined, risk factors for health are chosen, including violations of regimen of nutrition, prevalence of bad habits. It is proved, that majority of respondents has a sufficient level of knowledge about factors of health control. The conclusion about necessity of purpose programs organization directed at optimization of young people's health is made.

Key words: health, mode of life, students.

Поступила 04.11.08