

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА В НОРМАЛЬНОМ ЭМБРИОГЕНЕЗЕ ЛЕГКИХ И ПОЧЕК КРЫС

С.В. Харченко, Е.Ю. Шаповалова, О.А. Дорохова

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

Изучено содержание и перераспределение гликогена и гликопротеинов в клетках эпителия и мезенхимы нормально развивающихся легких и почек крыс. Установлено, что эпителиальные закладки изучаемых органов богаче ШИК-положительными веществами на всех этапах развития. Максимальное количество гликогена в эпителиальных закладках легких накапливается на 19-е сутки гестации, в мезенхимных — на 20-е. В обоих закладках почек крыс биосинтез гликогена наиболее активен на 18-е сутки пренатального развития.

Ключевые слова: эмбриогенез, мезенхима, легкие, почки, углеводный метаболизм.

Период пренатального развития является важнейшим этапом онтогенеза, который характеризуется закладкой и созреванием органов, выполняющих жизненно важные функции и определяющих существование организма в течение постнатальной жизни. Важнейшим метаболическим субстратом для развивающихся органов и тканей плода млекопитающих является гликоген. В легких, например, наличие гликогена необходимо для синтеза сурфактанта [1], начала локомоторной функции ресничек респираторного эпителия [2]. В почках зародыша гликоген обеспечивает нормальный рост и созревание всех компонентов нефрона [3]. Закономерности углеводного обмена в закладывающихся и дифференцирующихся легких и почках изучались, но исследований, посвященные этому вопросу, немногочисленные [4–9]. В связи с этим изучение становления обменных процессов в клеточных элементах этих органов представляют значительный интерес и в настоящее время.

Целью нашего исследования явилось определение содержания и перераспределения гликогена и гликопротеинов в эпителиальных клетках и клетках мезенхимы развивающихся легких и почек крыс.

Материал и методы. В исследовании использованы эмбрионы и плоды самок белых беспородных крыс в возрасте с 14-х по

22-е сутки пренатального развития. Из полученного материала были изготовлены серийные парафиновые срезы толщиной 5 мкм. Обзорные препараты окрашивали гематоксилином и эозином. Гликоген и гликопротеины выявляли ШИК-реакцией [10]. Количество ШИК-положительных веществ в срезах определяли по интенсивности окраски цитоплазмы клеток эпителия и мезенхимы с помощью компьютерной программы Aperio Image Scope 2008. Содержание гликогена определяли путем оценки разности между количеством ШИК-положительных веществ в препаратах, предварительно обработанных α -амилазой в течение 1 часа при температуре 38 °С.

Результаты. Развитие легких крысы происходит путем образования трахеопульмонального зачатка, отделяющегося от передней кишки и врастающего в окружающую мезенхиму. У 14-суточного зародыша зачаток легкого уже разделен на правую и левую бронхиальные почки, представляющие собой закладки правого и левого легкого, которые пронизаны по всей их длине главными бронхами. Эпителий, выстилающий их, в это время имеет призматическую форму, ядра лежат в 2–3 ряда и занимают большую часть цитоплазмы клетки. Клетки мезенхимы, окружающие развивающиеся бронхи, лежат на расстоянии друг от друга,

но соединены длинными и тонкими отростками. При окраске срезов реактивом Шиффа выявляется слабое окрашивание цитоплазмы эпителиальных клеток. Обнаруживается небольшое количество мелких гранул, равномерно распределенных. Клетки мезенхимы также содержат гликоген, но в значительно меньшем количестве.

К 16-м суткам начавшийся ранее процесс разделения легких на доли завершен. Продолжается процесс формирования бронхиального дерева: появляются бронхи различного диаметра. Эпителий бронхов приобретает более высокую призматическую форму, количество ядерных рядов увеличивается до 4–5, размер ядер немного уменьшен. Этот период развития сопровождается не только морфологическим созреванием эпителия, но и его гистохимической дифференцировкой, которая подтверждается увеличением количества ШИК-позитивных веществ. Содержание гранул гликогена увеличивается, они стали большего размера. Появляется небольшое количество гликопротеинов. Клетки мезенхимы, расположенные вокруг бронхов, уплотнились, формируя соединительнотканые элементы их стенки. Остальная мезенхима по-прежнему представлена рыхлой тканью. Количество ШИК-позитивных веществ в ней увеличилось, но, как и ранее, остается ниже, чем в эпителии. У плодов крыс на 17-е сутки гестации нами обнаружено резкое увеличение количества гликогена в цитоплазме клеток и эпителия и мезенхимы. Синтез гликопротеинов в обоих закладках также возрос, но не так заметно.

Начало каналикулярной стадии развития (19-е сутки) характеризуется дальнейшим, но незначительным повышением биосинтеза гликогена в клетках эпителия, уровень которого достигает максимума именно в это время. Содержание гликопротеинов также увеличилось и в эпителии, и в мезенхиме. Бронхиальное дерево на этот момент сформировано. Стенки бронхов полностью сформированы, хорошо выражена складчатость слизистой оболочки. Эпителий многорядный, призматический, мерцательный. Начинается образование основных структур респираторного отдела легких путем дальнейшего дихотомического ветвления.

К 20-му дню в легких плода крысы хорошо развиты респираторные бронхиолы, выстланные однослойным кубическим эпителием. Мезенхима равномерно уплотнена, количество ее заметно уменьшилось. Мор-

фологические изменения сопровождаются изменениями углеводного состава, проявляющиеся в снижении содержания гликогена в цитоплазме эпителиальных клеток и продолжающемся накоплении его в цитоплазме клеток мезенхимы, где синтез гликогена достигает максимального на этом этапе гистогенеза. Количество гликопротеинов плавно увеличивается в обоих закладках легких.

К концу пренатального развития (22-е сутки) образуются альвеолярные ходы, легкое имеет множество альвеолярных мешочков, разделенных тонкими прослойками интерстиция. Завершается процесс созревания обоих типов пневмоцитов. При этом резко снижается содержание гликогена в эпителии. В мезенхиме это снижение не так значительно. Подъем синтеза гликопротеинов продолжается, причем в мезенхимных производных увеличение их количества более заметно, чем в эпителии.

Характерная цитохимическая дифференцировка сопровождается также процессом гистогенеза окончательной почки, которая у зародыша крысы определяется к 14-му дню эмбриогенеза. На 15-е сутки по периферии почки образуется нефрогенная зона, в которой в это время и в последующие 16-е сутки формируются первичные почечные каналы, свидетельствующие о начавшейся дифференцировке нефронов. Мезенхима, лежащая в области будущего мозгового вещества, представлена рыхлой тканью и также, как эпителий, дает умеренно выраженную ШИК-положительную реакцию. Эпителиальная и мезенхимная закладки метанефроса быстро дифференцируются, и к 17-м суткам на препаратах почки, окрашенных реактивом Шиффа, определяется усиление окраски, которое особенно выражено в эпителии, где выявляются гранулы гликогена средних размеров. В это время впервые определяются главные структурные элементы почечного тельца: клубочек и капсула, в которых накапливается умеренное количество гликогена. Его концентрация увеличивается и становится максимальной по сравнению с другими изучаемыми нами периодами в течение 18-х суток, когда все отделы нефронов первой генерации достигают морфологической зрелости. По прошествии этого времени во всех закладках почки происходит снижение количества ШИК-положительных веществ, которое носит выраженный характер в течение 22-го дня пренатального развития.

Выводы

1. По мере развития эпителиальных и мезенхимных закладок легких и метанефроса крыс происходит последовательное усложнение процессов биосинтеза полисахаридов от гликогена к гликопротеинам.

2. Эпителиальные закладки изученных органов богаче ШИК-положительными веществами, чем мезенхимные закладки, на всех этапах развития. Мезенхимные закладки по уровню синтеза гликогена и гликопротеинов не достигают эпителиальных закладок.

3. Максимальное количество гликогена накапливается в эпителиальных закладках легких на 19-е сутки развития, а в мезен-

химных закладках — на 20-е сутки. Затем количество гликогена резко снижается.

4. Максимальное количество гликогена накапливается в эпителиальных и мезенхимных закладках окончательной почки на 18-е сутки развития. Затем количество гликогена резко снижается.

Перспективы дальнейших исследований. Сравнительное изучение особенностей становления углеводного обмена в структурах нормально развивающихся легких и почек эмбрионов крыс способствует выяснению трансформации этого обмена под влиянием нестероидных противовоспалительных препаратов.

Литература

1. Ridsdale R. Surfactant lipid synthesis and lamellar body formation in glycogen-laden type II cells / R. Ridsdale, M. Post // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* — 2004. — V. 287, № 4. — P. 743–751.
2. Сырцов В. К. Гистохимическая характеристика гистогенеза мерцательного эпителия и желез нижних дыхательных путей человека в пренатальном онтогенезе / В. К. Сырцов, Е. Г. Криворучко, Е. И. Потоцкая // *Таврический медико-биологический вестник.* — 2004. — Т. 7, № 4. — С. 117–119.
3. Renal glycogen content and hormonal control of enzymes involved in renal glycogen metabolism / E. Delaval, E. Moreau, S. Andriamanantsara [et al.] // *Pediatr. Res.* — 1983. — V. 17, № 9. — P. 766–769.
4. Шаповалова Е. Ю. Особенности биосинтеза полисахаридов и волокнистого каркаса поджелудочной железой и окончательной почкой в раннем эмбриогенезе у человека при маточной имплантации / Е. Ю. Шаповалова, Т. А. Бойко, Н. И. Майструк // *Таврический медико-биологический вестник.* — 2008. — Т. 11, № 2. — С. 182–186.
5. Шаповалова Е. Ю. Некоторые особенности биосинтеза полисахаридных комплексов мезенхимными производными в нефрогенезе у человека: первичная почка / Е. Ю. Шаповалова, С. В. Жарков // *Український медичний альманах.* — 2005. — Т. 3, № 1. — С. 96–98.
6. Шаповалова Е. Ю. Изменение углеводного состава тканей в процессе раннего эмбрионального гистогенеза дыхательной системы у человека / Е. Ю. Шаповалова, А. Д. Луцкык // *Таврический медико-биологический вестник.* — 2000. — Т. 3, № 1–2. — С. 135–138.
7. Modulation of glycogen stores in epithelial cells during airway development in Syrian golden hamsters: a histochemical study comparing concavalin A binding with the periodic acid-Schiff reaction / T. Ito, C. Newkirk, J.M. Strum [et al.] // *J. Histochem. & Cytochem.* — 1990. — V. 38, № 5. — P. 691–697.
8. O'Hare K. H. Electron microscopic observations on the morphogenesis of the albino rat lung with special reference to pulmonary epithelial cells / K. H. O'Hare, M. N. Sheridan // *Am. J. Anat.* — 2005. — V. 127, № 2. — P. 181–205.
9. Vetter M. R. Morphogenesis and histochemistry of the developing mouse kidney / M.R. Vetter, C.W. Gibley // *J. Morphology.* — 2005. — V. 120, № 2. — P. 135–155.
10. Семченко В. В. Гистологическая техника / Семченко В. В., Барашкова С. А., Ноздрин В. И. — Омск, 2006. — 289 с.

ЗАКОНОМІРНІСТЬ ЗМІНИ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У НОРМАЛЬНОМУ ЕМБРІОГЕНЕЗІ ЛЕГЕНЬ І НИРОК ЩУРІВ

С.В. Харченко, О.Ю. Шаповалова, О.А. Дорохова

Вивчено вміст і перерозподілення глікогену та глікопротеїнів у клітинах епітелію і мезенхіми легень і нирок щурів, що розвиваються у нормі. Встановлено, що епітеліальні закладки органів, які вивчали, найбільш багаті на ШИК-позитивні речовини на всіх етапах розвитку. Максимальна кількість глікогену в епітелії легень накопичується на 19-ту добу гестації, а в мезенхімі — на 20-ту. В обох закладках нирок щурів біосинтез глікогену найбільш активний впродовж 18-ї доби пренатального розвитку.

Ключові слова: ембріогенез, мезенхіма, легені, нирки, вуглеводний метаболізм.

REGULARITY OF CARBOHYDRATE METABOLISM IN NORMAL RATS' LUNGS AND KIDNEY EMBRYOGENESIS***S.V. Kcharchenko, Ye.Yu. Shapovalova, O.A. Dorokhova***

Content and redistribution of glycogen and glycoproteins in the epithelial and mesenchymal cells of normally developing rats' lungs and kidney. It is determined, that epithelium of studied organs richer in PAS-positive substances at all stages of development. Epithelium of lungs collects the maximal quantity of glycogen on 19th day, mesenchyma — on 20th day of gestation. Glycogen biosynthesis in both germs of rats' kidney is most active on 18th day of prenatal development.

Key words: *embryogenesis, mesenchyma, lungs, kidneys, carbohydrate metabolism.*

Поступила 07.04.09

ВЗАИМООТНОШЕНИЕ КЛИНИЧЕСКИХ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ СПИДЕ И СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА (КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Б.А. Насибуллин, Н.А. Гуменюк*, А.И. Гоженко*, В.П. Бурлаченко*

Украинский НИИ медрехабилитации и курортологии, г. Одесса

** Одесский государственный медицинский университет*

Проведено комплексное исследование, в том числе и морфологическое, состояния ЦНС у 71 больного СПИДом. Показано, что в головном мозге обследованных имеют место признаки энцефалопатии независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений неврологических расстройств. Аналогичная ситуация имеет место и в отношении присутствия оппортунистической инфекции в тканях головного мозга. Поскольку несколько чаще клиническое проявление неврологических расстройств отличается у лиц, инфицированных ВИЧ вследствие инъекционной наркомании, авторы полагают, что фактором, способствующим развитию неврологических нарушений у больных СПИДом, является изменение структурно-функциональной организации мозга, обусловленное внешними воздействиями.

Ключевые слова: СПИД, ЦНС, неврологические расстройства, структурно-функциональная организация.

ВИЧ-инфекция, названная «чумой XX века», в первом десятилетии XXI века сохраняет темпы своего распространения, не меняет тяжести течения патологического процесса и 100 % летального исхода. В силу сказанного внимание исследователей к различным проблемам ВИЧ/СПИД не только не снижается, но и становится более пристальным [1].

Наряду с проблемой иммунопатогенеза ВИЧ-инфекции огромный интерес вызывает состояние нервной системы у ВИЧ-инфицированных. Согласно [2–4], нервная система вовлекается в патологический процесс у 50–90 % больных ВИЧ/СПИДом, причем в 10–20 % случаев неврологические расстройства бывают первыми проявлениями этого заболевания. При этом клинически выраженная неврологическая симптоматика встречается значительно реже, чем морфологические изменения в ткани мозга [5]. Следует отметить, что существенную часть неврологических расстройств при формулировке прижизненного диагноза связывают с поражением ЦНС криптококком, токсоплазмой, папавирусом, лимфомой и т. д. [6]. Нейротропность ВИЧ доказана многими исследователями [7], однако прямых доказательств связи формирования

клинических неврологических синдромов с развитием самого ВИЧ или оппортунистической инфекции на фоне ВИЧ-инфекции в литературе мы не встречали.

В связи с этим целью нашей работы было выявление коррелятов между картиной клинического неврологического поражения у ВИЧ-инфицированных и структурными изменениями в головном мозге.

Материал и методы. Проведено комплексное обследование 71 больного менингоэнцефалитами разной этиологии на фоне СПИДа, находившихся на лечении в Одесском областном центре профилактики и борьбы со СПИДом. Из них 47 больных выписаны из клиники и 24 — умерли в клинике. Среди обследованных 52 мужчины и 19 женщин. Возраст обследованных колебался от 19 до 59 лет, средний возраст — $(35,86 \pm 8,70)$ года. Большая часть обследованных (57 человек; 80,3 %) составляли люди наиболее социально активного возраста — 30–45 лет.

Инфицирование ВИЧ в 35 случаях происходило половым путем и в 36 — вследствие инъекционной наркомании, т. е. можно отметить смещение пути заражения с инъекционного на половой. У всех больных проведено объективное клиническое исследова-

ние и специализированное неврологическое обследование. В половине случаев проводили визуализационные исследования головного мозга (компьютерная томография), микробиологическое исследование (посев пунктата спинномозговой жидкости, в случаях смерти — ликвора из боковых желудочков). В случае смерти пациента на вскрытии извлекали кусочки головного мозга из коры лобных, теменных и височных долей и из таламуса. После 30-суточной фиксации в 4 % растворе параформальдегида кусочки заливали целлоидином по общепринятой методике и из полученных блоков изготавливали микротомные срезы толщиной 7 мкм. Полученные срезы окрашивали гематоксилин-эозином и тионином по Нисслю. Полученные препараты исследовали под световым микроскопом с выявлением структурных изменений в веществе мозга.

Результаты и их обсуждение. При исходном обследовании больные предъявляли жалобы, характерные для интоксикационного синдрома (головная боль, астения, потливость, лихорадка). У 46 больных эти симптомы были выражены сильно, у 25 — умеренно. Одновременно у 50 обследованных больных фиксировались жалобы на тошноту, рвоту. При объективном обследовании у этих больных отмечали ригидность затылочных мышц, положительные симптомы Кернига, Брудзинского. У 21 больного исходное обследование не выявило подобных отклонений.

Поскольку в 30 случаях именно неврологические расстройства явились проявлениями, заставившими больных обратиться к врачу, у всех больных при поступлении проводили углубленные обследования на очаговость поражения ЦНС. При этом в 36 случаях признаков очагового поражения не выявлено, только общемозговые. В 21 случае зафиксированы признаки корковых очаговых поражений, преимущественно гемипарезы от легких степеней их до парезов; нарушение речи — афазия; в 7 случаях фиксировались проявления нарушений деятельности подкорково-стволовых структур; в 7 случаях — симптомы и коркового, и подкорково-стволового поражения. Для прижизненной объективизации процессов поражения ЦНС 43 больным была проведена либо компьютерная томография, либо магнитно-резонансная. При этом в 9 случаях фиксировалась корковая атрофия, энцефалопатия, у 2 из них имели место клинические проявления в виде парезов или па-

раличей. В 7 случаях никаких клинических проявлений поражения ЦНС не зафиксировано. По данным визуализирующих методов исследования в 18 случаях зафиксированы единичные очаговые изменения вещества головного мозга, в 12 из них имели место клинические проявления очагового поражения ЦНС, а в 6 случаях клинических проявлений не выявлено. В 16 случаях определялись множественные очаговые изменения головного мозга. При этом в 11 случаях эти поражения сопровождалось клиническими проявлениями, а в 5 случаях проявлений клиники очагового поражения мозга не отмечалось.

Для проверки наличия оппортунистической инфекции в 24 случаях смерти больных в стационаре осуществляли посмертный бактериологический посев ликвора боковых желудочков головного мозга. В 29 случаях осуществлена прижизненная пункция спинномозговой жидкости с последующим ее бактериологическим посевом. При этом в 46 случаях высевался криптококк, а в 7 случаях менингококк и кандиды альби или гемолитический стрептококк. При этом у лиц с верифицированной оппортунистической инфекцией отсутствие или наличие клинически выявляемой неврологической симптоматики определялось практически в равной степени — 30 и 23 случая соответственно.

У умерших больных, головной мозг которых подвергался гистологическому исследованию, частота отсутствия или наличия клинических неврологических расстройств была также практически одинаковой. В 11 случаях при жизни клинических признаков расстройства деятельности ЦНС не выявлено, в 13 случаях такие нарушения зафиксированы.

При гистологическом исследовании препаратов коры лобных, теменных и височных долей определялись участки ганглиозно-клеточных разряжений. Характерно, что участки разряжения захватывали разные слои коры, что создавало картину смазанной ламинарности. В некоторых случаях фиксировались еще и очаги ганглиозно-клеточных выпадений разных размеров и разной послойной локализации. Плотность распределения глиоцитов существенно повышалась в коре и в белом веществе (глиоз). Уменьшение количества нейронов и увеличение плотности распределения глиоцитов имело место в ядрах таламуса. Обращали на себя внимание высокая распространенность

и выраженность сателлитоза. Вокруг части внутримозговых сосудов определялись скопления круглоядерных клеток. Плотность этих скоплений и их количество существенно различались у разных пациентов. Еще одной особенностью наблюдаемой гистологической картины являлась разница во внешнем виде глиоцитов. В части случаев они имели обычное, небольшое, хорошо окрашенное округлое ядро. В части же случаев ядра глиоцитов увеличены в размерах, округлые, сочной окраски с различным рисунком хроматина. Кроме того, в некоторых случаях (9 из общего числа) при исследовании ММО в ней отмечалось диффузное скопление лимфоидных элементов и во всех исследованных случаях — скопление лимфоидных элементов вокруг сосудов ММО. Следует отметить, что у 4 умерших и исследованных морфологически больных при визуализирующих исследованиях выявлены единичные очаговые изменения. При исследовании головного мозга в белом веществе теменной (3 случая) или височной (1 случай) долей обнаружены участки деструкции вещества мозга в виде округлых очагов со сливкообразным однородным содержанием без четкого отграничения от окружающей ткани мозга.

При гистологическом исследовании лимфоцитарно-гистоцитарного вала вокруг очагов деструкции не выявлено, в то же вре-

мя в самом очаге довольно много сохранных лимфоцитов.

Таким образом, во всех случаях ВИЧ–СПИДа независимо от наличия клинических проявлений имеет место энцефалопатия (ганглиозные разряжения, глиоз, явления сателлитоза). Это совпадает с данными, полученными нами ранее при исследовании головного мозга больных СПИДом, но однозначно не имеющих клинических проявлений расстройства деятельности ЦНС [8, 9]. Связывать неврологические расстройства с оппортунистической инфекцией, на наш взгляд, не совсем корректно, так как среди 53 больных, у которых было выявлено бактериологическое обсеменение спинномозговой жидкости и ликвора желудочков, встречались лица с отсутствием неврологических расстройств и с наличием этих расстройств. В то же время у лиц, инфицированных ВИЧ через инъекции наркотиков, неврологические расстройства встречались чаще, чем у лиц, заразившихся половым путем (26 из 36 наркоманов против 22 из 35 больных, заразившихся половым путем). Можно полагать, что предрасположенность к развитию клинических неврологических расстройств связана в большей степени с нарушением структурно-функциональной организации головного мозга (наркомания), чем с развитием в нем изменений, связанных с инфекцией.

Литература

1. Яковлев Н. А. Нейроспид: Неврологические расстройства при ВИЧ-инфекции/СПИДе / Яковлев Н. А., Жулев Н. М., Слюсарь Т. А. — М. : МИА, 2005. — 278 с.
2. Верещагин Н. В. Неврологические аспекты синдрома приобретенного иммунного дефицита (Аналитический обзор зарубежной литературы) / Н. В. Верещагин, Ю. К. Миловидов, Т. С. Гулевская // Мед. реферат. журнал. — 1989. — Разд. 9, № 1. — С. 3–16.
3. Говура В. В. Поражение центральной нервной системы при синдроме приобретенного иммунодефицита / В. В. Говура // Журн. неврологии и психиатрии. — 1999. — № 2. — С. 96–100.
4. Штульман Д. Р. Неврология : Справочник практического врача / Д. Р. Штульман, О. С. Левин. — [2-е изд., перераб. и допол.]. — М. : Медпресс-информ, 2002. — 284 с.
5. Bridge T. R. ADIS and HIVENS disease: a neuropsychiatric disorder / T. R. Bridge // Advances in Biochemical Psychopharmacology. — N.-Y. : Naten Press, 1988.
6. Navia B. A. ADIS encephalopathy / B. A. Navia, R. W. Price // Arch. Neurol. — 1987. — V. 44, № 1. — P. 65–69.
7. Харпер Д. Х. Вирусные заболевания центральной нервной системы / Д. Х. Харпер, Р. Т. Петерсдорф // Внутренние болезни : в 10 т. / [под ред. Е. Брунвальда]. Т. 10. — М. : Медицина, 1997. — С. 168–184.
8. Насібуллін Б. А. Зв'язок структурно-функціональних змін судинного речича та структур головного мозку ВІЛ-інфікованих хворих / Б. А. Насібуллін, В. П. Бурлаченко // Галицький лікарський вісник. — 2003. — Т. 10, № 4. — С. 68–69.
9. Насібуллін Б. А. Особенности морфологического поражения мозга при ВИЧ-инфекции, сочетанной с опийной наркоманией / Б. А. Насібуллін, В. П. Бурлаченко // Всеукр. науч.-практ. конф., посвящ. 100-летию Н. М. Шинкermana : материалы конф. — Черновцы, 2007. — С. 127–128.

ВЗАЄМВІДНОШЕННЯ КЛІНІЧНИХ НЕВРОЛОГІЧНИХ РОЗЛАДІВ ПРИ СНІДІ І СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН ГОЛОВНОГО МОЗКУ (КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)**Б.А. Насібуллін, Н.О. Гуменюк, А.І. Гоженко, В.П. Бурлаченко**

Проведено комплексне дослідження, в тому числі й морфологічне, стану ЦНС у 71 хворого на СНІД. Показано, що в головному мозку обстежених мають місце ознаки енцефалопатії залежно від наявності або відсутності клінічних проявів неврологічних розладів. Аналогічна картина спостерігалась і у відношенні наявності опортуністичної інфекції в тканинах головного мозку. Оскільки дещо частіше клінічний прояв неврологічних розладів відрізнявся у осіб, інфікованих ВІЛ унаслідок ін'єкційної наркоманії, автори вважають, що чинником, який провокує розвиток неврологічних розладів у хворих на СНІД, є зміна структурно-функціональної організації мозку, пов'язана із зовнішніми впливами.

Ключові слова: СНІД, ЦНС, неврологічні розлади, структурно-функціональна організація.

INTERRELATION OF CLINICAL NEUROLOGICAL DISORDERS AT AIDS AND STRUCTURAL AND FUNCTIONAL CHANGES OF CEREBRUM (CLINICAL AND DIAGNOSTICAL RESEARCH)**В.А. Nasibullin, N.A. Gumenyuk, A.I. Gozhenko, V.P. Burlachenko**

The complex research, including morphological, states of CNS at 71 patients with AIDS was effected. It was shown, that in cerebrum inspected the signs of encephalopathy take place regardless of presence or absence of clinical displays of neurological disorders. An analogical situation takes place and in regard to being of opportunistic infection in cerebrum. The clinical aspect of neurological disorders is slightly different to persons who had infected HIV through drug addiction. In opinion of authors, the change of structural and functional organization of brain, which conditioned external influences — it is factors that promote the development of neurological disorders for patients with AIDS.

Key words: AIDS, CNS, neurological disorders, structural and functional organization.

Поступила 14.04.09

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ БУЛЛЕЗНОГО ЭПИДЕРМОЛИЗА

А.М. Федота, П.П. Рыжко, В.М. Воронцов**

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

**Харьковский областной клинический кожно-венерологический диспансер № 1*

Впервые в Украине проведен полный, в том числе и молекулярно-генетический, анализ буллезного эпидермолиза. Частота буллезного эпидермолиза в Харьковской популяции составляет 1:190 000 человек. Тестированы три простые мутации в гене коллагена VII типа COL7A1: 4119 + 1G > T, 311C > A и 5818delC, вызывающие возникновение формы Аллопо–Сименса рецессивного дистрофического буллезного эпидермолиза, у 10 больных и их родственников.

Ключевые слова: генодерматозы, буллезный эпидермолиз, мутации гена коллагена VII типа (COL7A1).

Буллезный эпидермолиз (БЭ) объединяет группу буллезных генодерматозов, подразделяющихся на три основные группы в зависимости от уровня дермально-эпидермальных расслоений в области базальной мембраны [1].

Группа эпидермолитических или простых форм, обусловленных мутациями в генах кератина KRT5 и KRT14, характеризуется образованием пузырей на уровне эпителиоцитов базального слоя и, соответственно, представлена наиболее легкими, простыми или нерубцующимися вариантами заболевания. Большинство из них имеют аутосомно-доминантный тип наследования.

Соединительнотканые, или пограничные, формы, связанные с дефектами ламинина 5 и возникновением пузырей в зоне блестящего слоя базальной мембраны, обусловлены мутациями генов LAMB3 и LAMC5 и чаще аутосомно-рецессивны. Наиболее тяжелые, дистрофические или дермолитические формы БЭ, аутосомно-доминантные и аутосомно-рецессивные, сопровождаются появлением пузырей между плотной пластинкой базальной мембраны и дермой и связаны с мутациями гена коллагена VII типа COL7A1 (рис. 1) [2, 3].

Описано около 30 различных форм БЭ. Тяжелые рецессивные формы встречаются в различных популяциях мира с частотой в

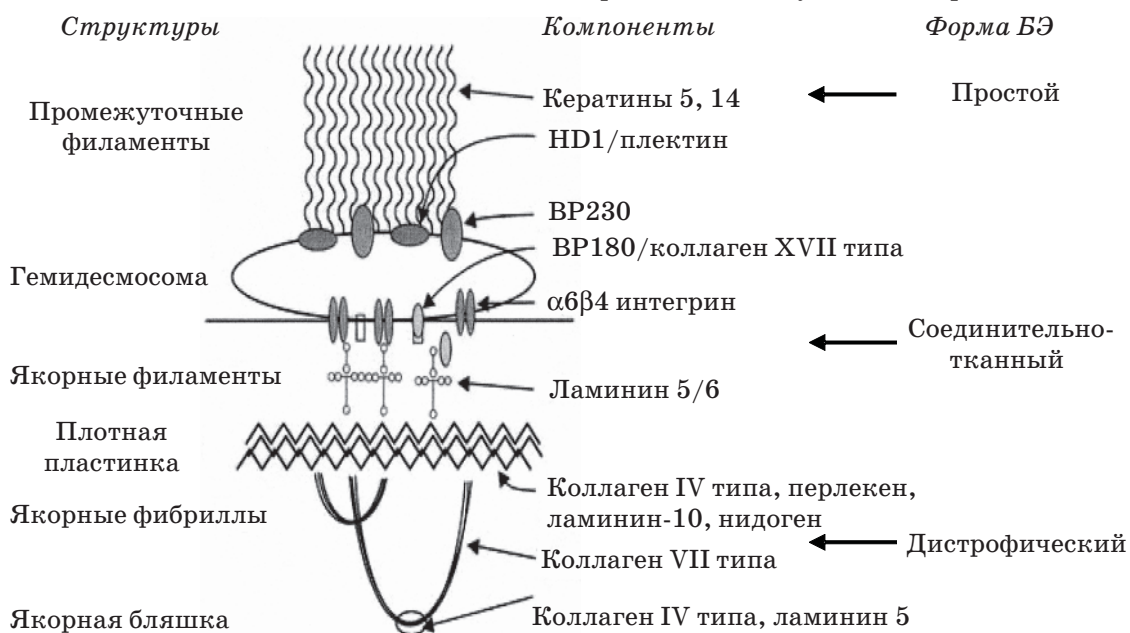


Рис. 1. Уровни формирования нарушений при различных формах БЭ

среднем 1:700 000. По данным Davison, рецессивные формы встречаются с частотой 1:300 000 рождений, а доминантные с более легким течением — 1:50 000. По данным Центрального статистического офиса DEBRA-International (2000), в мире существует приблизительно 338 670 больных БЭ, доминантные формы встречаются с частотой 1:32 000, тяжелые рецессивные — с частотой 1:700 000.

Наиболее легкими формами простого БЭ являются доминантные формы Вебера–Коккейна (Weber–Cockayne type, EBS-WC, OMIM 131800) и Кобнера (Koebner type, EBS-K, OMIM 131900). При типе Вебера–Коккейна пузыри отмечаются только на кистях и стопах, главным образом при теплой и жаркой погоде после ходьбы или работы с ручными инструментами, на других участках кожи обычно не появляются. Пузыри регрессируют без рубцов. Рецидивы заболевания наблюдаются обычно в летнее время. На подошвах и ладонях выражен значительный гипергидроз. Изредка наблюдается подошвенная кератодермия. Ногти, волосы и зубы не поражаются. Общее состояние больных не нарушено.

При типе Корнера клинические проявления обнаруживаются на первом году жизни в виде образования пузырей на стопах, кистях, в дальнейшем — на местах давления одеждой, обувью и трения (шея, поясница, локтевые, коленные суставы) через короткое время после травмы (20–30 мин). Пузыри различного размера имеют полушаровидную форму, плотную упругую крышку, с серозным или реже геморрагическим содержимым. Вокруг пузыря возникает кольцо гиперемии. Субъективно появление пузырей сопровождается жжением, болью, особенно интенсивной в первые часы после их образования. После вскрытия пузырей наступает быстрая эпителизация. Характерно повторное возникновение пузырей на одном и том же месте. В местах локализации пузырей после заживления могут наблюдаться легкое шелушение и пигментация, рубцевания не происходит.

У всех больных наблюдается ограниченный гипергидроз ладоней и подошв. Постепенно на местах постоянного давления и трения, на ладонных и подошвенных поверхностях формируется очаговый гиперкератоз. У взрослых больных могут наблюдаться изменения ногтевых пластинок стоп, реже — кистей (желтовато-серая окраска, утолщение, искривление). Слизистые обо-

лочка у взрослых обычно не поражаются. Волосы, зубы обычно нормальные. Общее состояние больных не нарушено. Обострение происходит преимущественно в жаркую погоду, хотя у детей до 2–3 лет сезонные колебания не всегда заметны. С возрастом проявления заболевания обычно уменьшаются.

Наиболее тяжелой формой дистрофического БЭ является аутосомно-рецессивная форма Аллопо–Сименса (Hallopeau–Siemens type, HS-RDEB, OMIM 226600). Симптомы заболевания обнаруживаются с рождения или появляются в раннем младенческом возрасте. Характерно появление распространенных крупных пузырей, возникающих спонтанно и в местах, подверженных травматизации. Содержимое пузырей геморрагическое. Поражаются руки, стопы, локти и колени. Пузыри также развиваются на слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта, органов дыхания, гениталий. И даже конъюнктивы и роговицы могут быть вовлечены в этот процесс. При заживлении остаются атрофические рубцы и пигментация. Обнаруживается положительный симптом Никольского. Отмечаются характерные милиумподобные кисты. Течение заболевания может осложняться присоединением вторичной инфекции. Наблюдается дистрофия ногтей, различной степени поражения зубов (дисплазия эмали, кариозное разрушение) и волос. Поражения на пальцах приводят к контрактурам. В желудочно-кишечном тракте могут возникать рубцевание, стеноз, перфорация при изъязвлении слизистых оболочек. Отмечается также тонкая пресенильная кожа, акроцианоз, гипергидроз ладоней и подошв, диффузный и очаговый гипотрихоз, акросклеродактилия, эндокринные нарушения, развитие рака на рубцах. Заболевание приводит к инвалидности [3].

В мировой литературе для гена COL7A1 (collagen VII, alpha-1 polypeptide), локализованного в локусе 3p21.3 и насчитывающего 118 экзонов, описано 42 мутантных варианта, 8 из которых и вызывают наиболее тяжелую форму БЭ — аутосомно-рецессивную форму Аллопо–Сименса (Hallopeau–Siemens type) [4, 5]. Однако в Украине генетические исследования буллезного эпидермолиза до последнего времени не проводились, и на молекулярно-генетических картах мира Украина остается «белым пятном».

Крайняя степень тяжести всех и особенно дистрофических форм, раннее начало, отсутствие эффективного лечения выдвигают

на первый план необходимость создания реестра больных БЭ, определения форм БЭ, идентификации мутаций для точной ДНК-диагностики, в том числе и пренатальной, и профилактики БЭ в украинских популяциях.

В связи с этим целью данного исследования был полный генетический анализ (популяционно-генетический, генеалогический и молекулярно-генетический) буллезного эпидермолиза в Украине на примере Харьковской популяции.

Материал и методы. Материалом для популяционно-генетического анализа послужила первичная медицинская документация Харьковского областного клинического кожно-венерологического диспансера № 1 и районных диспансеров г. Харькова и Харьковской области. Данные о численности постоянного населения города и районов области, составляющего 2 895 813 человек, были получены в Главном управлении статистики в Харьковской области.

Сбор генеалогической информации проводился методом единичной регистрации пробанда. Фенотипы пробандов и родственников оценивали комиссионно врачами-дерматологами и специалистами смежных профессий.

Молекулярно-генетический анализ проводили на базе Института медицинской генетики Клиники Западной Галилеи, Израиль (Dr. T. Falik-Zassai). На основании анализа сходства типа наследования и клинических проявлений БЭ у пробандов с представленными в литературе корреляциями генотип/фенотип [6–8] у больных с аналогичной формой БЭ для тестирования были выбраны 3 мутации гена COL7A1. Это трансверсия 4119 + 1G > T в интроне 35, трансверсия 311C > A в экзоне 7, описанная также как Y311X, и делеция 5818delC в экзоне 70 [9, 10].

Материалом для молекулярно-генетического исследования послужили образцы периферической крови 3 больных с клиническим диагнозом буллезный эпидермолиз дистрофический, тип Аллопо–Сименса, находящихся на диспансерном учете в ХОККВД № 1, и их 7 родственников I степе-

ни родства. От всех больных и/или их родственников было получено информированное согласие на участие в данном исследовании.

ДНК из образцов крови выделяли с использованием описанных ранее методов [11].

Для амплификации *in vitro* с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) мутаций гена COL7A1: 4119 + 1G > T, 311C > A и 5818delC — использовали праймеры, последовательности которых представлены в таблице.

ПЦР проводили при температурном режиме: начальная денатурация при 94 °C — 5 мин; 35 циклов: денатурация при 94 °C — 15 с, отжиг праймеров при 55 °C — 30 с, элонгация при 72 °C — 10 с; при 72 °C — 5 мин.

Гель-электрофорез продуктов ПЦР, гидролизованных эндонуклеазами рестрикции Mse I для мутации 4119 + 1G > T и Hinf I для мутации 5818delC проводили в 8 % полиакриламидном геле.

Для идентификации мутации 311C > A проводили секвенирование продуктов ПЦР с использованием BigDye Terminator v. 3.1 Cycle Sequencing Kit (Applied Biosystems) и анализировали с помощью ABI PRISM 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems).

Результаты и их обсуждение. Популяционно-генетическое исследование БЭ показало, что на территории Харьковской области проживает 15 больных БЭ, среди которых 6 имеют аутосомно-рецессивные формы дистрофического БЭ. Таким образом, в Харьковской популяции частота БЭ в целом составляет 1:190 000 человек, частота БЭ простого — 1:360 000 человек, дистрофического БЭ — 1:480 000 человек. Частота гетерозиготного носительства генов дистрофического БЭ — 1:340 человек.

Клинико-генеалогический анализ позволил идентифицировать у 6 пробандов-мужчин (из 3 семей) простую аутосомно-доминантную форму Вебера–Коккейна. У всех больных пузыри обнаруживаются на коже кистей и стоп, особенно при теплой и жаркой погоде, на других участках кожи обычно не появляются. Пузыри регрессируют без

Нуклеотидные последовательности праймеров для ПЦР амплификации мутаций гена COL7A1

Мутация	Нуклеотидная последовательность
4119 + 1G > T	5'-CAGGGCCTAAGGCGCGAATA-3' 5'-TGCAACCCACAGACCTCAC-3'
311C > A	5'-AGGATGTCAGGAGTGATAGG-3' 5'-GTTAGGTTGAATGGGGTCAGA-3'
5818delC	5'-ATACTGGATCCAAAGGGGAG-3' 5'-GCTACAAGAACCCCAATGG-3'

рубцов. На подошвах и ладонях выражен значительный гипергидроз. Ногти, волосы и зубы не поражены. Общее состояние больных не нарушено.

Анализ генеалогической информации и клинической картины у 2 пробандов-мужчин (отец и сын), позволил заключить, что они имеют простой аутосомно-доминантный тип Кобнера. Пузыри, со слов пробандов, появились с первого года жизни на местах давления одеждой, обувью и трения. На момент обследования обнаруживались пузыри различного размера с серозным или реже геморрагическим содержимым, с кольцом гиперемии вокруг. После вскрытия пузырей наступает быстрая эпителизация. Период эпителизации иногда сопровождается зудом. Характерно повторное возникновение пузырей на одном и том же месте. После регрессии пузырей рубцевания не происходит. У всех больных наблюдается ограниченный гипергидроз ладоней и подошв, очаговый гиперкератоз. Слизистые оболочки не поражены. Волосы, зубы нормальные. Общее состояние больных не нарушено.

Клиническая картина 6 пробандов, не состоящих в родстве, соответствует рецессивному дистрофическому БЭ. У 5 больных дерматоз представлен крупными пузырями, иногда с геморрагическим содержимым, которые с течением времени сливаются, увеличиваясь в размерах. После регресса отмечаются рубцовые изменения кожи. В полости рта на слизистой щек отмечались пузырьки. Кожа бледной окраски, сухая, тургор и эластичность снижены. Отмечается анонихия стоп с младенчества, ониходистрофия кистей, деформация зубов, редкие волосы, контрактуры. В разгар клинической картины проявления дерматоза отмечалось присоединение вторичной инфекции. Больные астенического телосложения, невысокого роста [12].

У 1 пробанда дистрофические поражения отмечены только на нижних конечностях, что соответствует претибальной форме дистрофического БЭ.

Анализ генеалогической информации показал, что все пробанды имеют среднюю или пониженную степень экзогамии, родители пробандов являются коренными жителями Харьковской области. Родители, пра-родители, сибсы, полусибсы, двоюродные, троюродные сибсы и другие родственники такого заболевания не имеют.

В ходе анализа родословных и клинических проявлений патологии установлено,

что 3 пробанда имеют аутосомно-рецессивный дистрофический БЭ, тип Аллопо-Сименса.

Из данных литературы известно, что данная форма, наиболее тяжелая из всех форм БЭ, может быть обусловлена какой-либо мутацией гена коллагена VII типа, уже описанной в популяциях США, Японии, Испании, Италии, Тайваня, либо еще неизученной, существующей в украинских популяциях.

Для ее идентификации проведено исследование 10 образцов ДНК 3 больных и 7 здоровых родственников I степени родства, 5 из которых являются облигатными гетерозиготами (образцы 1, 7, 9 — больные).

Результаты рестрикционного анализа мутации $4119 + 1G > T$ с использованием эндонуклеазы рестрикции Mse I у 10 обследованных представлены на электрофореграмме (рис. 2, а). Для гетерозиготных носителей мутантного гена ожидаются фрагменты в 260, 178 и 82 н. п., для больных гомозигот — в 178 и 82 н. п., нормальный аллель дает фрагмент в 260 н. п. Все образцы свидетельствуют об отсутствии мутации.

Рестрикционный анализ с использованием эндонуклеазы рестрикции Hinf I 10 образцов при тестировании мутации 5818delC

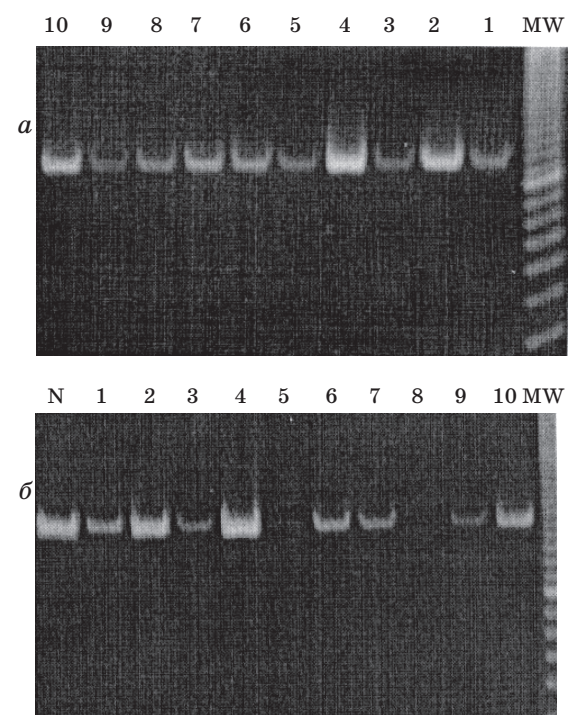


Рис. 2. Результаты рестрикционного анализа мутаций $4119 + 1G > T$ (а) и 5818delC (б) у пациентов и родственников с БЭ, 1–10. N — нормальный контроль; MW — маркер молекулярной массы. Гель-электрофорез продуктов ПЦР в 8 % полиакриламидном геле

(рис. 2, б) показал профиль, характерный для нормального аллеля, фрагмент в 314 н. п., тогда как большие гомозиготы демонстрируют фрагменты в 201 и 113 н. п., гетерозиготы — носители мутации — в 314, 201 и 113 н. п.

При использовании прямого секвенирования продуктов ПЦР для идентификации мутации 311С > А во всех образцах показано, что анализируемый фрагмент в 242 н. п. не имеет предполагаемой трансверсии С > А (рис. 3).

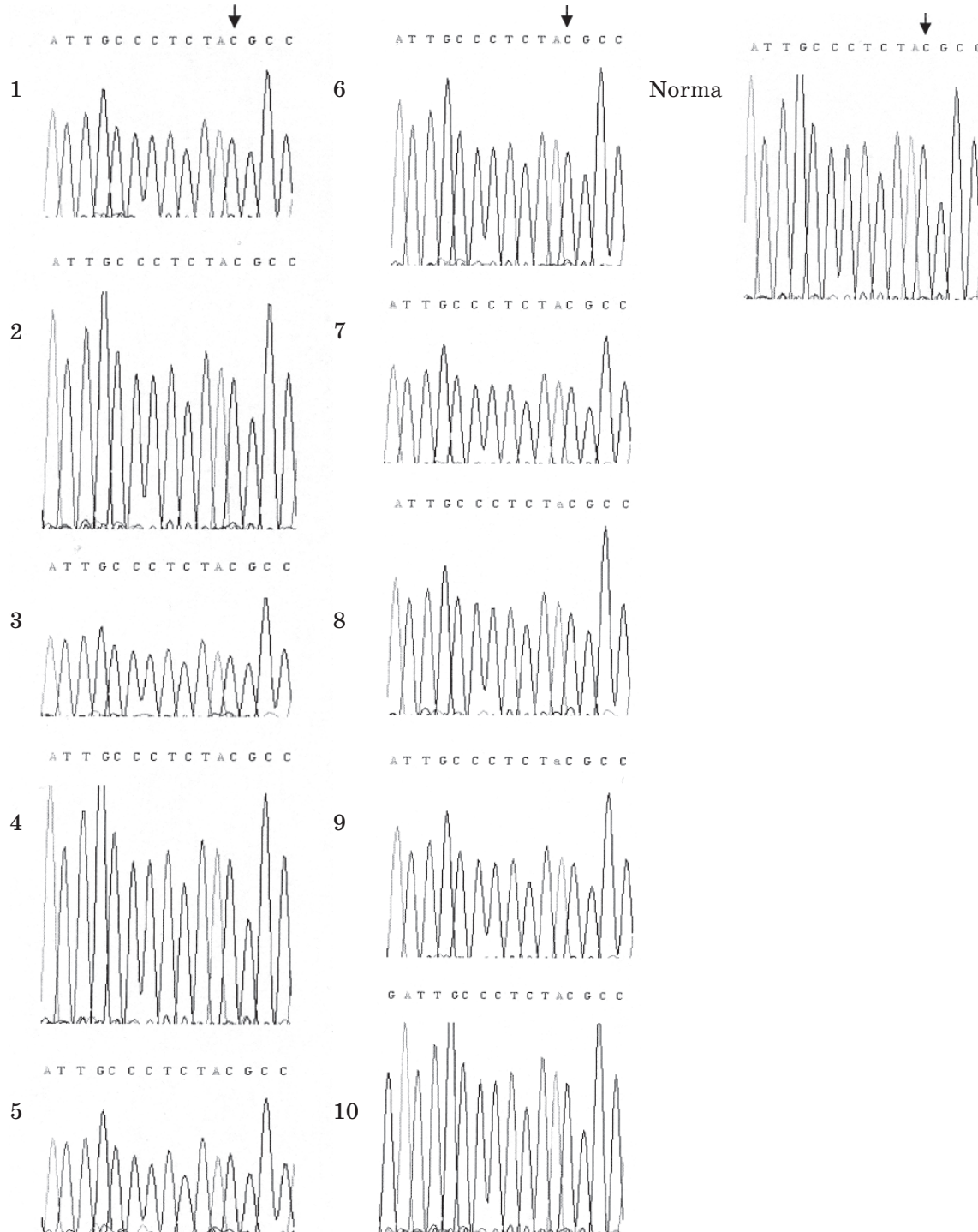


Рис. 3. Результаты анализа мутации 311С > А с использованием метода прямого секвенирования продуктов ПЦР у пациентов 1–10 и нормальный контроль (N). Стрелкой указана позиция мутантного нуклеотида

Сходство клинических проявлений, тип наследования, сходное отсутствие исследуемых мутаций у больных с аутосомно-рецессивной формой Аллопо–Сименса дистрофического БЭ и их родственников позволяет предположить у пациентов либо наличие других мутаций, представленных ранее для других популяций, либо существование не описанного еще мутантного аллеля, характерного для данного региона. В пользу последнего предположения об «эффекте основателя» может свидетельствовать то, что все пробанды происходят или имеют предков из северной части Харьковской области, характеризующейся природным повышенным радиационным фоном. Поэтому данное исследование, начавшееся с создания банка ДНК больных БЭ и их родственников, проживающих в Украине, положило начало молекулярно-генетическому анализу БЭ в украинских популяциях для идентификации мутаций и дальнейшего эффективного

тестирования больных и носителей мутантных вариантов гена.

Выводы

Молекулярно-генетический анализ буллезного эпидермолиза у жителей Харьковской области показал отсутствие у пробандов и их родственников мутаций 4119 + 1G > T, 311C > A и 5818delC в гене COL7A1, вызывающих наиболее тяжелую аутосомно-рецессивную форму Аллопо–Сименса буллезного эпидермолиза.

Продолжение исследований дистрофических форм буллезного эпидермолиза в украинских популяциях, обусловленное исключительной тяжестью его клинических проявлений, частотой гетерозиготного носительства генов (1:340 человек), необходимостью проведения различных видов диагностики и предполагаемым «эффектом основателя», позволит идентифицировать неописанные мутации.

Литература

1. Суворова К. Н. Наследственные дерматозы / К. Н. Суворова, А. А. Антоньев. — М. : Медицина, 1977. — 232 с.
2. Revised clinical and laboratory criteria for subtypes of inherited epidermolysis bullosa: a consensus report by the subcommittee on diagnosis and classification of the National Epidermolysis Bullosa Registry / J.-D. Fine, E. A. Bauer, R. A. Briggaman [et al.] // J. Am. Acad. Derm. — 1991. — V. 24. — P. 119–135.
3. Рыжко П. П. Генодерматозы: буллезный эпидермолиз / Рыжко П. П., Федота А. М., Воронцов В. М. — Харьков : Оберіг, 2009. — 184 с.
4. Jarvikallio A. Molecular basis of dystrophic epidermolysis bullosa: mutations in the type VII collagen gene (COL7A1) / A. Jarvikallio, L. Pulkkinen, J. Uitto // Hum. Mutat. — 1997. — V. 10. — P. 338–347.
5. Characterization of 18 new mutations in COL7A1 in recessive dystrophic epidermolysis bullosa provides evidence for distinct molecular mechanisms underlying defective anchoring fibril formation / A. Hovnanian, A. Rochat, C. Bodemer [et al.] // Am. J. Hum. Genet. — 1997. — V. 61. — P. 599–610.
6. Genotype-phenotype correlation in Italian patients with dystrophic epidermolysis bullosa / R. Gardella, D. Castiglia, P. Posteraro [et al.] // J. Invest. Derm. — 2002. — V. 119. — P. 1456–1462.
7. Clinical and molecular dilemmas in the diagnosis of familial epidermolysis bullosa pruriginosa / H. L. Ee, L. Liu, C. L. Goh, J. A. McGrath // J. Am. Acad. Derm. — 2007. — V. 56. — P. 77–81.
8. Epidermolysis bullosa. Type VII collagen mutations and phenotype-genotype correlations in the dystrophic subtypes / R. Varki, S. Sadowski, J. Uitto, E. Pfendner // J. Med. Genet. — 2007. — V. 44. — P. 181–192.
9. Novel COL7A1 mutations in dystrophic forms of epidermolysis bullosa / A. Kon, L. Pulkkinen, A. Ishida-Yamamoto [et al.] // J. Invest. Derm. — 1998. — V. 111, № 3. — P. 534–537.
10. Premature termination codons on both alleles of the type VII collagen gene (COL7A1) in three brothers with recessive dystrophic epidermolysis bullosa / A. M. Christiano, Y. Suga, D. S. Greenspan [et al.] // J. Clin. Invest. — 1995. — V. 95. — P. 1328–1334.
11. Maniatis T. Molecular cloning: a laboratory manual / T. Maniatis, E. Fritsch, J. Sambrook. — Cold Spring Harbor Lab., 1982. — 545 p.
12. Генетическое исследование рецессивного буллезного эпидермолиза в Харькове / П. П. Рыжко, В. М. Воронцов, А. М. Федота, Т. Фалик-Заскай // Украинский журнал дерматологии, венерологии, косметологии. — 2008. — № 4. — С. 63–66.

ГЕНЕТИЧНИЙ АНАЛІЗ БУЛЬОЗНОГО ЕПІДЕРМОЛІЗУ

О.М. Федота, П.П. Рыжко, В.М. Воронцов

Уперше в Україні проведено повний генетичний, у тому числі й молекулярно-генетичний, аналіз бульозного епідермолізу. Частота бульозного епідермолізу у Харківській популяції ста-

новить 1:190 000 осіб. Тестовані три прості мутації гена колагену VII типу COL7A1: 4119 + 1G > T, 311C > A, 5818delC, які спричиняють появу форми Аллопо–Сіменса рецесивного дистрофічного бульозного епідермолізу, у 10 хворих та їх родичів.

Ключові слова: генодерматози, бульозний епідермоліз, генетичний аналіз, мутації гена колагену VII типу (COL7A1).

GENETIC ANALYSIS OF EPIDERMOLYSIS BULLOSA

A.M. Fedota, P.P. Ryzhko, V.M. Vorontsov

For the first time genetic analysis of epidermolysis bullosa, and molecular-genetic analysis of epidermolysis bullosa have been carried out in the Ukraine population. In the Kharkov population epidermolysis bullosa is affecting approximately 1:190 000. Three common mutations in the type VII collagen gene (COL7A1) causing Hallopeau–Siemens type of recessive dystrophic epidermolysis bullosa: 4119 + 1G > T, 311C > A and 5818delC were tested in 10 patients and their relatives.

Key words: genodermatosis, epidermolysis bullosa, genetic analysis, mutations in the type VII collagen gene (COL7A1).

Поступила 18.03.09

АНТИЦИПАЦІЯ ПРИ НАСЛЕДОВАНИИ САХАРНОГО ДІАБЕТА

*Л.А. Атраментова, О.П. Барбул**

*ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского», г. Харьков
Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Установлено явление антиципации при наследовании сахарного диабета в родословных больных. Знание закономерностей манифестации заболевания в родословных позволит проводить генетическое прогнозирование при курировании семей с сахарным диабетом. При наличии больных родителей у здоровых потомков можно предсказать возможный возраст манифестации заболевания у последних, опираясь на закономерности антиципации для сахарного диабета.

Ключевые слова: антиципация, возраст манифестации, сахарный диабет.

Сахарный диабет — заболевание с генетической компонентой — характеризуется генетической гетерогенностью и клиническим полиморфизмом. Наиболее наглядным и доступным для наблюдения проявлением клинического полиморфизма сахарного диабета является возраст манифестации заболевания [1–5]. Возраст манифестации одного и того же заболевания обычно варьирует в пределах одной родословной. Детальный анализ этого показателя нередко позволяет обнаружить явление, называемое антиципацией. Антиципация — появление признаков одного и того же заболевания у потомков в более раннем возрасте, чем у родителей, и более тяжелое течение. Антиципация обнаруживается при наследовании различных заболеваний: нейрогенеративных [5], онкологических [2, 3], сосудистых [4] и др. Знание закономерностей манифестации заболевания в родословных позволит проводить генетическое прогнозирование при курировании семей с сахарным диабетом.

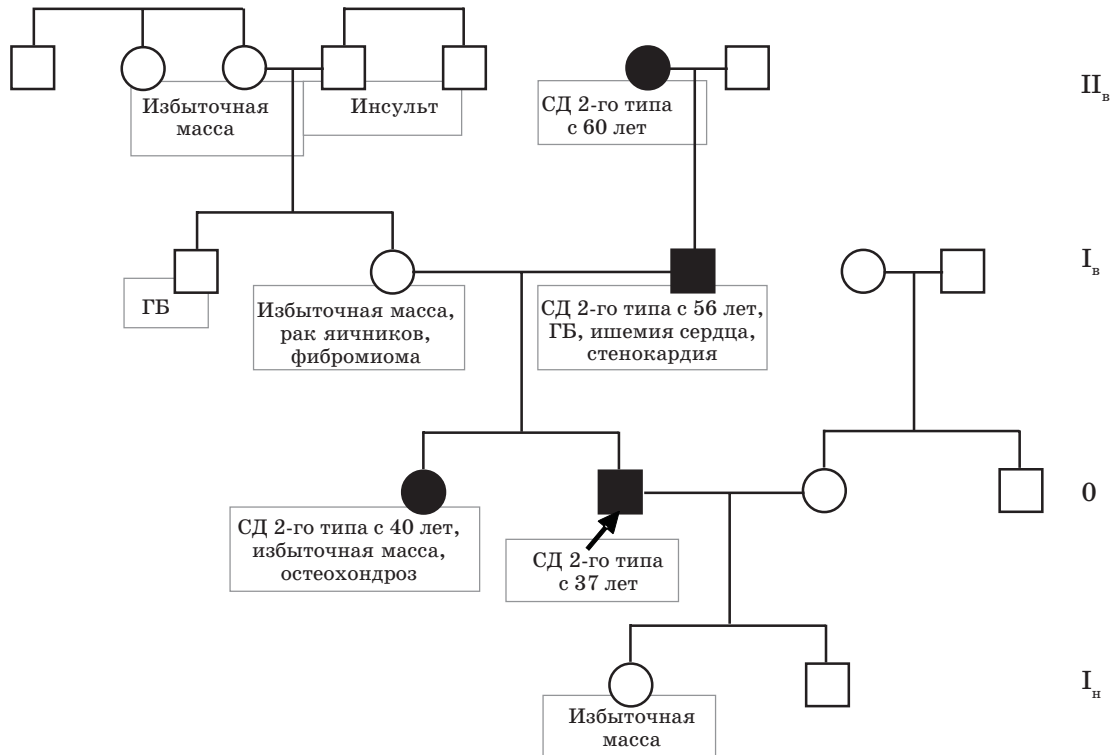
Цель работы — изучить возраст манифестации сахарного диабета в родословных больных сахарным диабетом.

Материал и методы. В терапевтическом отделении клиники ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского» собрана генеалогическая информация у 170 больных сахарным диабетом (СД): 40 больных СД 1-го типа, 130 — СД 2-го типа. В 108 парах родитель–потомок учтен возраст манифестации заболевания. При составлении родословных поколение пробанда считали нулевым и обозначали соответствующим символом (0). Восходящие поколения помечали индексом «в» (I_v — родители, II_v — прародители и т. д.), нисходящие по-

коления — индексом «н» (I_n — дети, II_n — внуки и т. д.). В каждой паре вычисляли разность между возрастом манифестации заболевания родителя и потомка (d). Распределение показателя возраст манифестации заболевания на соответствие закону Гаусса проводили методом Колмогорова–Смирнова. Во всех группах оно оказалось нормальным, что определило целесообразность применения параметрической статистики. Вычисляли общезначимые статистические показатели: среднее арифметическое (x) и стандартное отклонение (s). Для каждой пары вычисляли отношение (d) к возрасту манифестации заболевания у родителя. Средние арифметические сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента, дисперсии — с помощью F-критерия Фишера. Оценку статистических гипотез проводили на уровне значимости 0,05 [6].

Результаты и их обсуждение. В большинстве проанализированных нами родословных манифестация сахарного диабета в нисходящих поколениях происходит раньше, чем в восходящих. Родословная больного сахарным диабетом мужчины, которому на момент обследования был 41 год, представлена на рисунке. Сахарный диабет был диагностирован у него в возрасте 37 лет. Его родная сестра болеет сахарным диабетом с 40 лет, отец — с 56 лет, бабушка по отцу — с 60 лет.

Количественный анализ возрастных характеристик показал следующее. В 88 % родственных пар сахарный диабет у потомка манифестировал в более раннем возрасте, чем у его родителя: величина d имела положительный знак, т. е. наблюдался эффект антиципации (табл. 1, 2). Антиципация ча-



Родословная больного В. со случаями сахарного диабета: ГБ — гипертоническая болезнь; стрелкой обозначен пробанд; черными значками — СД

Таблица 1. Распределение родственных пар по возрасту манифестации диабета, %

Родственные пары	Возраст манифестации сахарного диабета		
	P>F	P<F	P=F
Родитель-потомок (n=108)	87,9	6,5	5,6
Родитель-дочь (n=56)	84,0	7,1	8,9
Родитель-сын (n=52)	90,3	5,8	3,9
Мать-потомок (n=80)	91,2	3,8	5,0
Отец-потомок (n=28)	78,6	14,3	7,1
Мать-дочь (n=39)	87,1	2,6	10,3
Мать-сын (n=41)	87,8	7,3	4,9
Отец-дочь (n=17)	70,6	17,6	11,8
Отец-сын (n=11)	90,9	9,1	0

Примечание. P — родитель, F — потомок, P>F — заболевание у потомка началось раньше, P<F — позже и P=F — в том же возрасте, что и у родителя.

ще отмечается у сыновей, чем у дочерей (90,3 % против 84,0 %; $p>0,05$), и более вероятно, если больна мать (91,2 %), чем в ситуации, когда болен отец (78,6 %; $p<0,01$). При больной матери вероятность антиципации для сына и дочери одинакова и составляет 88,0 %. Если болен отец, антиципация у сыновей наблюдается в 90,9 % случаев, у дочерей — в 70,6 % случаев ($p>0,05$). СД у потомков начинается в среднем раньше, чем

у родителей, на 7–20 лет. При этом размах изменчивости этого показателя значительно не меняется (табл. 3).

Антиципация приводит к тому, что качество жизни, если оценивать его по количеству прожитых лет без признаков СД, уменьшилось на 12–36 % (табл. 4). В этом смысле наиболее серьезные последствия ожидаются у сына при наличии больного отца.

Таблица 2. Средний возраст манифестации сахарного диабета

Родственные пары	Средний возраст манифестации				F	p	t	p
	родитель		потомок					
	$\bar{X} \pm s_{\bar{X}}$	s	$\bar{X} \pm s_{\bar{X}}$	s				
Родитель-потомок (n=108)	56,1±1,0	10,6	43,4±1,1	11,3	1,06	>0,05	8,56	<0,001
Родитель-дочь (n=56)	55,1±1,6	11,7	44,7±1,6	12,1	1,04	>0,05	4,63	<0,001
Родитель-сын (n=52)	57,1±1,3	9,3	41,9±1,4	10,2	1,10	>0,05	7,96	<0,001
Мать-потомок (n=80)	56,8±1,1	10,2	43,9±1,2	10,4	1,02	>0,05	7,99	<0,001
Отец-потомок (n=28)	53,9±2,2	11,7	41,9±2,6	13,6	1,17	>0,05	3,57	<0,001
Мать-дочь (n=39)	55,5±2,0	12,3	43,70±1,97	12,3	1,00	>0,05	4,24	<0,001
Мать-сын (n=41)	58,1±1,2	7,6	44,0±1,3	8,3	1,08	>0,05	8,03	<0,001
Отец-дочь (n=17)	54,2±2,5	10,4	47,0±2,8	11,6	1,11	>0,05	1,90	>0,05
Отец-сын (n=11)	53,6±4,2	13,8	33,9±4,0	13,1	1,06	>0,05	3,42	<0,001

Примечание. $\bar{X} \pm s_{\bar{X}}$ — среднее значение возраста манифестации и его статистическая ошибка; s — стандартное отклонение; F — критерий Фишера; t — критерий Стьюдента; p — уровень значимости.

Таблица 3. Средняя разница возраста манифестации заболевания у родителя и потомка

Родственные пары	$\bar{d} \pm s_{\bar{d}}$	s
Родитель-потомок (n=108)	12,7±1,1	11,5
Родитель-дочь (n=56)	10,4±1,5	11,1
Родитель-сын (n=52)	15,3±1,6	11,4
Мать-потомок (n=80)	13,0±1,2	10,9
Отец-потомок (n=28)	12,1±2,5	13,2
Мать-дочь (n=39)	11,8±1,8	10,9
Мать-сын (n=41)	14,1±1,7	10,9
Отец-дочь (n=17)	7,2±2,7	11,1
Отец-сын (n=11)	19,6±3,9	13,0

Примечание. $\bar{d} \pm s_{\bar{d}}$ — средняя разница возраста манифестации заболевания и его статистическая ошибка; s — стандартное отклонение.

Таблица 4. Степень антиципации для возраста манифестации заболевания у родителей и потомков

Родственные пары	$\bar{A} \pm s_{\bar{A}}$	s
Родитель-потомок (n=108)	21,45±0,02	0,22
Родитель-дочь (n=56)	17,84±0,03	0,20
Родитель-сын (n=52)	25,35±0,03	0,24
Мать-потомок (n=80)	21,48±0,02	0,21
Отец-потомок (n=28)	21,37±0,05	0,26
Мать-дочь (n=39)	20,51±0,03	0,18
Мать-сын (n=41)	22,41±0,04	0,23
Отец-дочь (n=17)	11,71±0,05	0,23
Отец-сын (n=11)	36,30±0,07	0,24

Примечание. $\bar{A} \pm s_{\bar{A}}$ — средний показатель степени антиципации и его статистическая ошибка.

Трудно сказать, почему СД у потомков начинается в среднем раньше, чем у родителей. В качестве обсуждения можно использовать результаты молекулярно-генети-

ческих исследований антиципации нейрогенеративных заболеваний, наследуемых по моногенному типу [7, 8]. При этих болезнях антиципация связана с умножением три-нуклеотидных повторов в соответствующем гене. Корреляция между количеством повторов и возрастом манифестации заболевания в ряде случаев оказывается настолько тесной, что по их числу можно с точностью до года предсказать не только возраст, в котором появятся первые признаки болезни, но и продолжительность жизни больного [9]. Не исключено, что в основе антиципации при СД лежит подобный генетический механизм. Однако полигенная природа СД существенно осложняет поиск генов, склонных к умножению нуклеотидных повторов. Несмотря на неизученность природы антиципации при СД, само это явление можно использовать в генетическом прогнозировании при консультации семей. Так, дочь и сын пробанда (рисунок) не достигли возраста манифестации заболевания. Если в прогнозе опираться на выявленные закономерности (при наличии больного отца возраст манифестации заболевания у дочери меньше в среднем на 5 лет, а у сына — на 15 лет,

табл. 3), то у дочери возможно проявление СД в возрасте примерно 35 лет, а у сына — примерно в 25 лет. В этой родословной встречаются родственники с избыточной массой и сердечно-сосудистыми проблемами, которые, как и СД 2-го типа, являются составляющими метаболического синдрома [10, 11]. Увеличивает вероятность заболевания дочери ее избыточная масса. Выдвинутый прогноз может быть проверен при лонгитюдном исследовании, которое авторы намерены проводить и в дальнейшем. А в настоящее время сын и дочь пробанда должны пройти обследование у эндокринолога для выявления возможных скрытых признаков СД. Такая практика будет семейной медициной в действии. В заключение хочется отметить, что в 10–15 % случаев при наследовании СД антиципация не наблюдается. В чем состоят клинико-генеалогические особенности этих семей — задача будущих исследований.

Авторы выражают благодарность главному врачу клиники Ю.П. Белевцову и ведущей отделением клинической эндокринологии О.О. Хижняк за содействие в проведении исследования.

Литература

1. Федота О. М. Генетичне дослідження псоріазу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 03.00.15 «Генетика» / О. М. Федота. — Харків, 1997. — 18 с.
2. Атраментова Л. А. Корреляция между родственниками по возрасту манифестации рака легкого и рака толстого кишечника / Л. А. Атраментова, Л. В. Беляева // Генетика. — 2003. — Т. 39, № 12. — С. 1702–1709.
3. Клинико-генетические аспекты меланомы кожи. I. Распространенность, семейное изучение, генетическая гетерогенность / Р. Ф. Гарькавцева, Т. С. Ситникова, Т. П. Казубская [и др.] // Генетика. — 1995. — Т. 35, № 11. — С. 1557–1561.
4. Атраментова Л. А. Эффект антиципации при распространенных заболеваниях (на примере ишемического инсульта и остеохондроза) / Л. А. Атраментова, Т. В. Тыжненко // Вестник ХНУ. — 2006. — Вып. 3, № 729. — С. 42–47.
5. Генная и генно-клеточная терапия и нейродегенеративные заболевания / М. В. Угрюмов, А. С. Ермаков, А. П. Попов, Р. И. Жданов // Вопросы медицинской химии. — 2000. — № 3. — С. 246–251.
6. Armitage P. Statistical methods in medical research / P. Armitage, G. Berry. — [3rd ed.]. — Blackwell Scientific Publications, 1994. — 620 p.
7. Гинтер Е. К. Медицинская генетика / Е. К. Гинтер. — М. : Медицина, 2003. — 448 с.
8. Бочков Н. П. Клиническая генетика / Н. П. Бочков. — М. : Медицина, 2001. — 439 с.
9. Huntington's disease / М. Е. MacDonald, S. Gines, J. F. Gusella [et al.] // Neuromolecular Med. — 2003. — № 4 (1–2). — P. 7–20.
10. European Diabetes Policy Group. A desktop guide to type 2 diabetes mellitus // Diabet Med. — 1999. — V. 16. — P. 716–730.
11. Жук Е. А. Впервые выявленный сахарный диабет I типа с позиций современной иммунологии / Е. А. Жук // Иммунология. — 1997. — № 2. — С. 16–18.

АНТИЦИПАЦІЯ ПРИ СПАДКУВАННІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Л.О. Атраментова, О.П. Барбул

Встановлено явище антиципації при спадкуванні цукрового діабету в родовах хворих. Знання закономірностей маніфестації захворювання в родовах хворих дозволить проводити генетичне прогнозування при курації родин з цукровим діабетом. При наявності хворих батьків у здо-

рових нащадків можна передбачити можливий вік маніфестації захворювання у останніх, спираючись на закономірності антиципації для цукрового діабету.

Ключові слова: антиципація, вік маніфестації, цукровий діабет.

ANTICIPATION IN INHERITANCE OF THE DIABETES MELLITUS

L.A. Atramentova, O.P. Barbul

The phenomenon of anticipation of diabetes in pedigrees of patients was determined. It means, that by knowing the regularities of the manifestation of disease we can perform genetic prediction during the medical observation of families with diabetics. If a healthy offspring has a sick parent it can be possible to predict the age of manifestation of disease in the offspring, relying on the laws of anticipation for diabetes.

Key words: anticipation, age of manifestation, diabetes mellitus.

Поступила 13.03.09

РЕЗУЛЬТАТИ РЕНТГЕНОГРАФІЇ У ХВОРИХ З СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСЬКОГО–ТЕРНЕРА

М.В. Лонич

Харківський національний медичний університет

Проведено оцінку стану кісткової системи у хворих з синдромом Шерешевського–Тернера за допомогою рентгенологічного, рентгенограмометричного, ультразвукового методів. Описано особливості рентгенологічної картини у хворих з різними варіантами аберацій X-хромосоми. Встановлено високу частоту дифузного остеопорозу (72,7 %), дегенеративно-дистрофічних змін (63,6 %), затримку кісткового віку у всіх пацієнток 18–25 років. Коефіцієнт кореляції між показниками ультразвукової денситометрії і візуальною оцінкою епіфізарного остеопорозу становив 0,62 (кість і п'ятова кістка), 0,78 (хребет і п'ятова кістка), що свідчить про значну подібність змін губчастої тканини в різних відділах скелета. Найбільш виражені зміни з боку кісткової системи спостерігались при моносомії X-хромосоми.

Ключові слова: синдром Шерешевського–Тернера, кісткова система, остеопороз.

Проблема вивчення структурно-функціонального стану кісткової системи при дисгенезії гонад постійно привертає увагу дослідників. Це обумовлено високою частотою виражених змін кісткової системи на тлі гормональної дисфункції (гіпогонадизм, в тому числі гіпоестрогенія, дисфункція щитоподібної залози, підвищений рівень гіпофізарних гонадотропінів, цукровий діабет) [1–3]. За даними [4–6], у більшості пацієнток з синдромом Шерешевського–Тернера (СШТ) спостерігається затримка росту, порушення накопичення пікової маси кістки, відставання кісткового віку від хронологічного, поява аномалій скелета, порушення процесів кісткового ремоделювання з демінералізацією кісткової тканини і розвитком остеопенії та остеопорозу, дегенеративно-дистрофічні зміни у хребцево-рухових сегментах.

За даними зарубіжних досліджень відомо, що розвиток низькоростості при СШТ зумовлений геном SHOX (shot stature homeobox), який пригнічує злиття ростової пластинки і дозрівання скелета дистальної частини кінцівок, в той час як при гаплоїдній недостатності гена злиття ростової пластинки прискорюється, що може пояснити кісткові диспропорції при СШТ [7, 8]. Однак досі залишаються нез'ясованими фактори, з якими пов'язано зниження мінеральної щільності кісткової тканини при СШТ: тільки як результат гіпоестрогенії або воно зумовлено відсутністю генетичного матеріалу X-хромосоми на тлі гіпоестрогенії [9, 10]. Тому питання вивчення стану структури

кісток у жінок з різними варіантами аберацій X-хромосоми при СШТ (при моносомії X, мозаїчних формах синдрому, структурних аномаліях X-хромосоми) залишається відкритим і вимагає вирішення. В доступній літературі недостатньо висвітлено рентгенологічні зміни і ступінь їх виразності при СШТ. Не проводилось порівняння ефективності методів дослідження кісткової тканини при СШТ.

Для діагностики змін кісткової системи використовують променеві, біохімічні лабораторні методи, ультразвукову денситометрію (УЗДМ). Серед променевих методів основне місце займає рентгенологічне дослідження, яке дозволяє вивчати зміни форми, розміри та структуру кісток, в тому числі й остеопороз, але відомо, що при візуальній оцінці рентгенограм остеопороз діагностується після втрати 20–30 % кісткової маси, тому для більш ранньої діагностики остеопорозу застосовують рентгенограмометричні методи, які дозволяють діагностувати остеопороз при втраті 5–10 % кісткової маси.

Метою даного дослідження було вивчення особливостей стану кісткової системи у жінок з різними варіантами аберацій X-хромосоми за допомогою променевих методів.

Матеріал і методи. Об'єктом дослідження стали жінки віком від 18 до 35 років з підтвердженим за результатами цитогенетичного дослідження СШТ з різними варіантами аберацій X-хромосоми: з моносомією X, структурними аномаліями X-хромосоми та мозаїчними формами синдрому,

які спостерігаються у Харківському спеціалізованому медико-генетичному центрі.

Традиційну рентгенографію хребта у двох взаємно перпендикулярних проекціях (прямій та бічній) проводили 22 пацієнтам, які скаржилися на болі в хребті. Крім того, для визначення загальних змін структури кісток (довгих — п'яткових та губчастих — епіфізів дистальних відділів скелета) і кісткового віку 16 хворим 18–25 років було виконано рентгенографію кистей у прямій проекції. Було проаналізовано 72 рентгенограми хребта, із них 28 — шийного відділу, 30 — грудного і 14 — поперекового відділу хребта. 14 хворим було виконано рентгенографію двох відділів: грудного і шийного — 11, грудного і поперекового — 3.

Всім хворим також була виконана УЗДМ на ультразвуковому кістковому денситометрі «Achilles-express» (Lunar Corp., USA) на п'ятковій кістці (губчаста кісткова тканина).

У хворих було проведено порівняльну оцінку даних рентгенологічного і ультразвукового досліджень. У пацієнтів також визначали рентгенограмометричні показники: кортикальний індекс (КІ), індекс клиноподібності тіл хребців (I_{kl}), центральний індекс Барнетта–Нордіна (ІН).

Результати та їх обговорення. У хворих, яким було проведено рентгенологічне дослідження, замісна гормональна терапія до цього не проводилась, тому виявлені зміни можна трактувати як характерні для СШТ.

При візуальному аналізі рентгенограм кистей у більшості хворих (68,8 %) визначався епіфізарний остеопороз різного ступеня виразності (рис. 1), причому у пацієнок



Рис. 1. Рентгенограма лівої кисті хв. Б., 19 років (група з моносомією Х-хромосоми): епіфізарний остеопороз, еностоз проксимальної фаланги другого пальця

з моносомією Х-хромосоми він зустрічався найчастіше (83,3 %).

Але при візуальному аналізі навіть з урахуванням даних рентгенограмометрії (таблиця) на рівні діафізів кісток розрідження кісткової структури не відмічено, кортикальний шар у переважній більшості хворих (81,8 %) був нормальної ширини, а кортикальний індекс (КІ) дорівнював в середньому 55,3 %, що також відповідає його нормальним показникам у дорослих.

Крім епіфізарного остеопорозу було відмічено вкорочення переважно п'ятої, рідше четвертої п'яткової кістки у пацієнтів з моносомією Х-хромосоми і затримку кісткового віку на 4–6 років у всіх пацієнтів 18–25 років на рівні синостозів кісток (рис. 2).

Необхідно відмітити, що при великій частоті епіфізарного остеопорозу в епіфізах довгих кісток та в губчастих кістках за п'ястка у 56,2 % хворих на його тлі були відмічені еностози (вогнищевий локальний склероз), рис. 3.

Розміри других п'яткових кісток вірогідно не розрізнялись по групах, тому індекс співвідношення п'ятої і другої п'яткових кісток був найменшим у хворих з моносомією Х у порівнянні з показником у пацієнок з мозаїчними формами СШТ, де він відповідав нормальним значенням ($p < 0,05$), додатково підтверджуючи вірогідне зменшення розмірів вказаних п'яткових кісток.

КІ також був вірогідно найменшим у хворих з моносомією Х ($p < 0,05$) і у 33,3 % відповідав рівню остеопенії, тобто був меншим за 50,0 %. У пацієнок зі структурними аномаліями Х-хромосоми та мозаїчними формами СШТ КІ менше 50,0 % відмічений лише у поодиноких випадках.

У 81,2 % пацієнтів, яким було проведено рентгенологічне дослідження кісток кистей, показник міцності при УЗДМ дорівнював у середньому значенню остеопорозу: ($65,5 \pm 6,6$) %, критерій Т коливався від рівня остеопенії (-1,3) до рівня остеопорозу (-2,8).

Коефіцієнт кореляції між показниками УЗДМ і візуальною оцінкою епіфізарного остеопорозу становив 0,62, що свідчить про значну подібність змін губчастої тканини в різних відділах скелета (кисть і п'ятова кістка). Між губчастою і кортикальною речовиною кісток подібного відношення не встановлено і коефіцієнт кореляції дорівнював 0,22 (дуже слабка кореляція). Виявлені зміни можна пояснити своєчасним формуванням кортикального шару кістки у більшості хворих з СШТ при відставанні побудо-

Рентгенограмометричні показники кісток кистей у хворих на СШТ

Група	Довжина п'ясткової кістки, мм			Індекс L-5/L-2	КІ, %	Епіфізарний остеопороз, %
	5-ї (L-5)	4-ї (L-4)	2-ї (L-2)			
Моносомія Х-хромосоми	37,3±8,0	41,0±8,2	56,6±3,4	0,66±0,11	50,0±6,0	83,3
Структурні аномалії Х-хромосоми	43,0±3,5*	47,0±4,8*	57,2±1,8	0,75±0,04*	57,0±9,0*	50,0*
Мозаїчні форми СШТ	45,0±4,0*	48,0±3,6*	58,3±2,6	0,77±0,06*	62,4±10,2*	66,7*
Всього	41,6±5,4	45,1±5,6	57,4±2,7	0,72±0,07	55,3±8,0	68,8

* $p < 0,05$; достовірно при порівнянні з показником у хворих з моносомією Х-хромосоми.



Рис. 2. Рентгенограма кистей хв. М., 20 років (група з моносомією Х): вкорочення п'ятої п'ясткової кістки, відставання кісткового віку від паспортного на 5 років

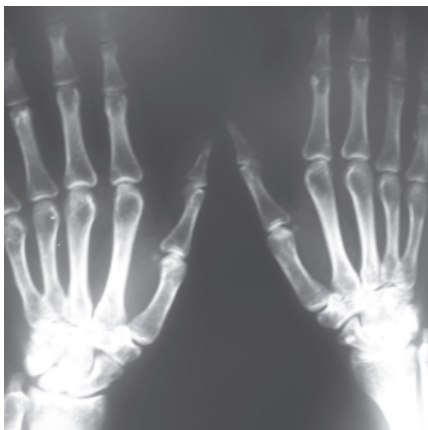


Рис. 3. Рентгенограма кистей хв. М., 35 років (група з моносомією Х): множинні еностози ви губчастої тканини і більшого впливу гормональних порушень на губчасту речовину кістки.

Таким чином, для СШТ на рентгенограмах кистей можна вважати характерним утворення епіфізарного остеопорозу (тобто розвитку остеопорозу переважно губчастої

частини кісток) з достатньо частими проявами локального склерозу (еностозами), а також вкорочення п'ятої і четвертої п'ясткових кісток при відсутності Х-хромосоми, а також затримку кісткового віку у віці 18–25 років незалежно від каріотипу хворих.

Дегенеративно-дистрофічні зміни хребта у пацієнтів з СШТ були встановлені у 63,6 % обстежених. Вони проявлялися в основному ознаками диспластичного остеохондрозу грудного відділу хребта: звуженням міжхребцевих просторів, нерівністю замыкаючих пластинок, їхнім нерівномірним потовщенням, наявністю гриж Шморля і передніх хрящових вузлів, нерізко вираженими клиноподібними деформаціями тіл хребців (рис. 4), в більшості випадків без посилення грудного кіфозу. Диспластичний остеохондроз поєднувався з деформуючим спондилоартрозом. Ознак деформуючого спондиліозу грудного відділу хребта не встановлено. Вірогідних ознак частоти поширеності дистрофічних змін хребта між окремими групами хворих не встановлено.

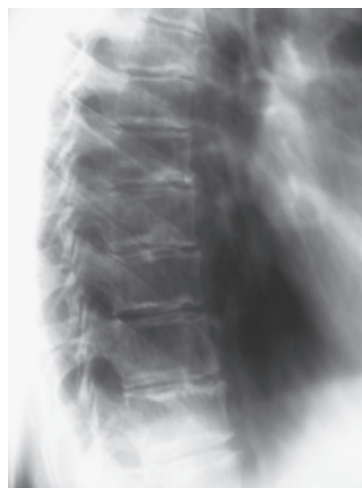


Рис. 4. Рентгенограма грудного відділу хребта у бічній проекції хв. М., 35 років (група з моносомією Х): диспластичний остеохондроз

У пацієнтів 18–25 років на тлі диспластичного остеохондрозу були визначені точки скостеніння апофізів тіл хребців, що свідчить про затримку розвитку локального кісткового віку хребців на 3–4 роки (рис. 5). Крім того, у таких хворих визначались сколіотичні деформації постави (57,1 %).

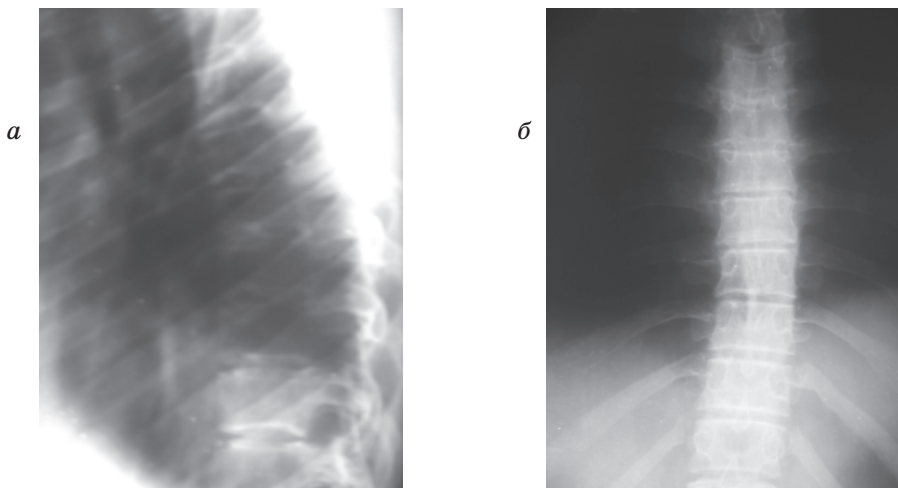


Рис. 5. Рентгенограма грудного відділу хребта в бічній (а) і прямій (б) проекціях хв. Б., 19 років (група з мозаїчною формою СШТ): диспластичний остеохондроз, наявність точок скостеніння апофізів тіл хребців

Зміни структури хребців у вигляді дифузного остеопорозу (зменшення інтенсивності тіл хребців, потоншення замикаючих пластин і контурів, симптом «рами», більш виражені вертикальні кісткові балки) візуально визначені у 72,7 % обстежених (рис. 6). У всіх хворих остеопороз був нерізно вираженим без значних деформацій тіл хребців, але й індекс клиноподібності середньогрудних хребців дорівнював 0,80–



Рис. 6. Рентгенограма грудного відділу хребта у бічній проекції хв. С., 23 років (група з мозаїчною формою СШТ): дифузний остеопороз, індекс клиноподібності Т5 дорівнює 0,8

0,85 (нормою для людей до 40 років вважається 1,0–0,9). Центральний індекс Барнета–Нордина у поперековому відділі для окремих хребців також становив 80–78 %, що є нижньою межею норми для людей старше 40 років, а для віку 18–35 років вже є початковими проявами остеопоротичних

деформацій тіл хребців, що підтверджує й об'єктивізує візуальну оцінку рентгенограм. Остеопороз визначався і на тлі дегенеративно-дистрофічних змін незалежно від віку і каріотипу хворих.

Дистрофічні зміни в шийному відділі хребта відмічались значно рідше (28,6 %) і проявлялися початковими ознаками остеохондрозу, загостренням гачкоподібних відростків.

У поперековому відділі виявлені аномалії положення суглобових відростків у сегментах L4-L5, L5-S1 у 42,9 % обстежених у поєднанні з деформуючим спондилоартрозом, що і було причиною болювого синдрому у цих хворих.

Коефіцієнт кореляції між показниками УЗДМ і даними рентгенологічного обстеження хребта стосовно виявлення остеопорозу дорівнював 0,78 — дещо вище, ніж за рентгенограми кистей, і відповідає сильним кореляційним зв'язкам між показниками різних видів досліджень.

Висновки

1. У більшості хворих з синдромом Шерешевського–Тернера, які не одержували замісної гормональної терапії, визначаються зміни зі сторони опорно-рухового апарату: дифузний остеопороз (72,7 %), дегенеративно-дистрофічні зміни (63,6 %).

2. Найбільш виражені зміни при аналізі рентгенограмметричних показників (КІ був вірогідно найменшим у хворих з моносомією X і в 33,3 % відповідав рівню остеопенії, тобто був меншим за 50,0 %, в той час як у пацієнток зі структурними аномаліями X-хромосоми та при мозаїчних формах КІ менше 50 % відмічений лише у поодиноких випадках) і аномалії розвитку кісткової системи встановлені у хворих з моносомією X-хромосоми.

3. Затримка кісткового віку на рівні синостозів кісток на 4–6 років встановлена у всіх пацієнтів 18–25 років незалежно від каріотипу хворих.

4. У більшості хворих з синдромом Шерешевського–Тернера відбувається своєчасне формування кортикального шару на тлі затримки побудови губчастої тканини, що свідчить про більший вплив гормональних порушень на губчасту речовину кістки.

5. Коефіцієнт кореляції між показниками ультразвукової денситометрії і візуальною оцінкою епіфізарного остеопорозу склав 0,62 (кисть і п'ятова кістка); 0,78 (хребет і п'ятова кістка), що свідчить про

значну подібність змін губчастої тканини в різних відділах скелета.

6. Остеопороз визначався на тлі дегенеративно-дистрофічних змін незалежно від віку і каріотипу хворих, тому його розвиток не можна пов'язувати лише з віковими змінами, а, навпаки, можна вважати, що остеопороз і остеопенічні стани є проявами основного захворювання, тобто синдрому Шерешевського–Тернера.

Отже, за допомогою використаних методів встановлено особливості стану кісткової системи у хворих з синдромом Шерешевського–Тернера при різних варіантах аберацій X-хромосоми. Отримані результати про розповсюдженість порушень кісткової структури у хворих з синдромом Шерешевського–Тернера допоможуть при створенні програм профілактики розвитку остеопорозу при цій патології з використанням досить поширених методів (променева діагностика, ультразвукова денситометрія) без застосування складних і коштовних приладів, що є актуальним, враховуючи дуже високу поширеність остеопорозу серед цих пацієнток і його тяжкі наслідки.

Література

1. Драгун С. А. Состояние минеральной плотности костной ткани и костного метаболизма при синдроме Шерешевского–Тернера / С. А. Драгун, Т. В. Семичева, Е. Н. Андреева // Остеопороз и остеопатии. — 2005. — № 2. — С. 44–48.
2. Бондаренко Л. И. Эндокринная гинекология: препарат выбора — Дивигель / Л. И. Бондаренко, Е. В. Иващенко, В. Н. Пилипенко // Репродуктивное здоровье женщины. — 2005. — № 1 (21). — С. 51–55.
3. Влияние статинов в сравнении с кальцием и витамином D на показатели костного метаболизма и минеральную плотность костной ткани (МПК) у женщин с остеопенией в менопаузе / Н. С. Крыжова, Л. Я. Рожинская, И. П. Ермакова, А. В. Ильин // Остеопороз и остеопатии. — 2005. — № 2. — С. 37–43.
4. Поворознюк В. В. Структурно-функціональний стан кісткової тканини у жінок із синдромом Тернера / В. В. Поворознюк, Л. І. Бондаренко, О. В. Бондаренко // Проблеми остеології. — 2000. — Т. 3, № 4. — С. 4–8.
5. Клинико-кариотипическая характеристика синдрома Шерешевского–Тернера / Л. А. Тарская, А. П. Прытков, В. И. Трубников [и др.] // Проблемы эндокринологии. — 1996. — Т. 42, № 3. — С. 22–24.
6. Decreased sensitivity to insulin-like growth factor I in Turner's syndrome: a study of monocytes and T lymphocytes / Z. Hochberg, M. Aviram, D. Rubin, S. Pollack // European J. Clinical Investigation. — 1997. — V. 27. — P. 543–547.
7. Clement-Jones M. The short stature homeobox gene SHOX is involved in skeletal abnormalities in Turner syndrome / M. Clement-Jones, S. Schiller, E. Rao // Human Mol. Genetics. — 2000. — V. 9. — P. 695–702.
8. Ellison J. W. PHOG, a candidate gene for involvement in the short stature of Turner syndrome / J. W. Ellison, Z. Wardak, M. F. Young // Human Mol. Genetics. — 1997. — V. 6. — P. 1341–1347.
9. Bertelloni S. Volumetric bone mineral density in young women with Turner's syndrome treated with estrogens or estrogens plus growth hormone / S. Bertelloni, L. Cinquanta, G. I. Baroncelli // Hormonal Research. — 2000. — V. 53, № 2. — P. 72–76.
10. Bergmann P. Comparative study of the changes in insulin-like growth factor-1, procollagen-III N-terminal extension peptide, bone gla-protein and bone mineral content in children with Turner syndrome treated with recombinant growth hormone / P. Bergmann, J. Valsamis, J. Van Perborgh // J. Clinical Endocrinal Metabolism. — 1990. — V. 71. — P. 1461–1467.

РЕЗУЛЬТАТЫ РЕНТГЕНОГРАФИИ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО–ТЕРНЕРА**М.В. Лоньч**

Проведена оценка состояния костной системы у больных с синдромом Шерешевского–Тернера с помощью рентгенологического, рентгенограмметрического, ультразвукового методов. Описаны особенности рентгенологической картины у пациентов с различными вариантами aberrаций X-хромосомы. Установлены высокая частота диффузного остеопороза (72,7 %), дегенеративно-дистрофических изменений (63,6 %), задержка костного возраста у всех больных 18–25 лет. Коэффициент корреляции между показателями ультразвуковой денситометрии и визуальной оценкой эпифизарного остеопороза составил 0,62 (кость и пяточная кость), 0,78 (позвоночник и пяточная кость), что свидетельствует об изменениях губчатой ткани в разных отделах скелета. Наиболее выраженные изменения наблюдались у пациенток с моносомией X-хромосомы.

Ключевые слова: синдром Шерешевского–Тернера, костная система, остеопороз.

RESULTS OF X-RAY EXAMINATION IN PATIENTS WITH TURNER'S SYNDROME**М.В. Lonych**

The condition of osseous system in patients with Turner's syndrome was investigated with x-ray, ultrasonic methods. The peculiarities x-ray picture in patients with different variations of aberrations in X chromosome were described. The high frequency of osteoporosis (72,7 %), degenerative changes (63,3 %), lagging of bone age compared from chronological in all patients 18–25 years were determined. Coefficient of correlation between ultrasonic densitometry and visual appraisal osteoporosis in epiphysis was 0,62 (hand and heel bone), 0,78 (spine and heel bone).

Key words: Turner's syndrome, bone system, osteoporosis.

Поступила 27.02.09

ТЕРАПІЯ

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ
АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА
И АНТАГОНИСТОВ РЕЦЕПТОРОВ АНГИОТЕНЗИНА II
НА ДИНАМИКУ АКТИВНОСТИ ПРОТЕИНАЗ
У БОЛЬНЫХ УМЕРЕННОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

П.Г. Кравчун, В.Д. Бабаджан, Т.С. Филиппская, М.А. Лесовая

Харьковский национальный медицинский университет

Показано, что применение антагонистов рецепторов ангиотензина II при умеренной артериальной гипертензии, в отличие от ингибиторов АПФ, приводит к более полной метаболической защите клеток от действия ангиотензина II, который образуется не только АПФ-зависимым путем, а и под влиянием протеиназ. Назначение ингибиторов АПФ предпочтительнее при высокой активности АПФ-зависимого пути превращения ангиотензина I и трипсиноподобных протеиназ, тогда как прием антагонистов ангиотензина II предпочтителен при активации не только АПФ-зависимого, а и альтернативного пути превращения ангиотензина II, осуществляемого химотрипсиноподобными протеиназами, прежде всего химазой, и тонином. Несмотря на высокую эффективность как ингибиторов АПФ, так и антагонистов рецепторов ангиотензина II, последние на 16,45 % эффективнее снижают активность протеиназ, преимущественно химотрипсиноподобных.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, ангиотензинпревращающий фермент, антагонисты рецепторов ангиотензина II, протеиназы.

Активация ренин-ангиотензиновой системы (РАС) играет ведущую роль в формировании артериальной гипертензии (АГ) и ее последствий, в частности, гипертрофии левого желудочка сердца и гипертрофии гладкомышечных клеток сосудистой стенки, вазоконстрикции [1]. Механизмы действия и компоненты РАС к настоящему времени достаточно хорошо изучены. На этом основании разработаны и широко применяются высокоэффективные препараты, являющиеся антагонистами компонентов РАС: ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и антагонисты рецепторов ангиотензина II (АРА II) [2].

Исследования последних лет дополнили и изменили представления о механизмах образования ангиотензина II (АТII) [3]. Было доказано существование ферментов, отличных от АПФ, которые способны образовывать АТII как из АТI, так и из ангиотензиногена в тканях и органах человека. Такими ферментами оказались химаза, катеп-

син G и тонин [4–8]. Согласно классификации Л.А. Беловой (1998 г.), с учетом природы активного центра фермента ангиотензин-II-образующие ферменты подразделяются на трипсиноподобные протеиназы (трипсин, калликреин, тонин и т. д.) и химотрипсиноподобные (катепсин G и химаза) [9].

Принципиальное значение имеет тот факт, что в различных тканях и органах преобладает либо классический (через АПФ), либо альтернативный путь образования АТII. Оказалось, что в правых отделах сердца доминирует образование АТII через АПФ, в то время как в левых отделах сердца — по химазному пути [10]. Химазный путь генерации АТII преобладает в адвентиции кровеносных сосудов, в эндотелии же активность двух путей образования АТII примерно одинакова [11].

Катепсин G — химотрипсиноподобная протеиназа лейкоцитов, содержащаяся главным образом в нейтрофилах и селезенке. Катепсин G попадает в кровоток в резу-

льтате воздействия внешних стимуляторов при разрушении секреторных гранул. Катепсин G превращает ангиотензиноген, циркулирующий в плазме крови, в АТІІ. В то же время катепсин G может влиять на сосудистый тонус, так как, будучи катионным белком, он повышает проницаемость эндотелия. Являясь химотрипсиноподобной протеиназой, обладающей также фибринолитической активностью, катепсин G способен расщеплять молекулу АТІ в двух местах: по связи Tyr4–Phe5 и Phe8–His9. Катепсин G способен локально образовывать АТІІ и модулировать таким образом локальный кровоток [12].

Тонин, как и тканевые калликреины, принадлежит к семейству сериновых протеиназ. Тонин генерирует АТІІ из ангиотензиногена и АТІ, но в отличие от АПФ не инактивирует брадикинин. Тонин обладает трипсиноподобной активностью. Однако, тонин хотя и обладает гидролитической активностью по отношению к синтетическим субстратам трипсина, по отношению к АТІ проявляет только химотрипсиноподобную активность, расщепляя связь Phe–His в АТІ и (des-Asp1)–АТІ [13].

С момента появления в клинической практике ингибиторов АПФ прошло много лет, прежде чем клинические и экспериментальные исследования позволили установить факт переоценки возможностей ингибиторов АПФ в реализации эффективной блокады РАС. У многих больных при длительной терапии ингибиторами АПФ происходит постепенное увеличение концентрации АТІІ в плазме крови, а в некоторых случаях даже возвращение ее к исходным значениям несмотря на продолжающийся прием препарата [14]. Повышенное образование АТІІ несмотря на стабильную блокаду АПФ является следствием наличия дополнительных путей синтеза фермента, преимущественно на тканевом уровне при длительной терапии ингибиторами АПФ [15]. В этом случае основную роль в преобразовании АТІ в АТІІ уже играют не АПФ, а сериновая протеиназа (химаза), катепсин G и тонин. В связи с изложенным применение АРА II, обладающих высокой селективностью к АТ₁-рецепторам, может иметь ряд преимуществ, поскольку препараты этой группы устраняют эффекты АТІІ независимо от пути его образования.

Вместе с тем проведено еще очень мало исследований, направленных на выявление особенностей путей образования АТІІ у

больных АГ и их влияния на выбор и эффективность антигипертензивной терапии. Необходимость эффективного применения лекарственных препаратов, подавляющих вазоконстрикторное действие АТІІ, диктует необходимость обоснованного выбора конкретного класса лекарств. Перечисленные факты послужили предпосылкой для проведения сравнительного анализа влияния ингибиторов АПФ и АРА II на ферменты АПФ-независимого превращения АТІІ.

Цель работы — изучить особенности и различия влияний ингибиторов АПФ и АРА II на активность протеиназ у больных умеренной артериальной гипертензией.

Материал и методы. Обследовано 40 пациентов с умеренной АГ, составивших 1-ю и 2-ю клинические группы, и 26 здоровых лиц, вошедших в контрольную группу. Активность ферментов альтернативного превращения АТ в группах больных определяли в базальных условиях при поступлении в клинику и в конце стационарного курса лечения, составившего 21 день. В контрольной группе обследование осуществляли однократно в базальных условиях.

Активность химазы и α_1 -ингибитора протеиназ (α_1 -ИП), общей протеиназы, не трипсиноподобной протеиназы (НТПП), тонина, катепсина G в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием тест-систем, разработанных в Институте терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины [16]. Метод основан на использовании в качестве субстрата протеолитической реакции иммобилизованного на поверхности полистирола маркерного фермента, предварительно конъюгированного с субстратным белком. Для определения активности химазы в качестве субстрата использовали фрагмент 5–8 АТІІ. Активность химазы выражали в процентах расщепления субстрата.

Активность α_1 -ИП определяли после проведения реакции связывания 1:1 эластазы (0,5 Ед/л) со специфическим ингибитором и рассчитывали по калибровочному графику зависимость оптической плотности от активности контрольных растворов эластазы.

Для определения уровня α_2 -макроглобулина (α_2 -МГ) в качестве субстрата протеолитической реакции использовали протамин-сульфат. После проведения реакции образования комплекса протеиназа–ингибитор протеиназ к реакционной смеси добавляли 1:1 по объему соевый ингибитор трипсина в концентрации 150 мкг/мл. Уровень α_2 -МГ

в пробах рассчитывали по остаточной активности трипсина, связанного с α_2 -МГ.

Активность калликреина и калликреиногена определяли спектрофотометрическим методом [17].

Для изучения особенностей и различий в эффектах терапии на активность ферментов альтернативного превращения АТ больные были разделены на две группы: 1-я клиническая группа — больные, принимавшие ингибиторы АПФ (лизиноприл 20 мг/сут); 2-я — больные, принимавшие АРА II (лосартан 50 мг/сут). Включение больных в ту или иную группу осуществлялось с помощью метода свободной выборки. Полученные данные статистически обработаны. С помощью метода вариационной статистики вычисляли средние величины M , среднеквадратичные отклонения σ средней ошибки средней величины m , значения достоверности p и критерий достоверности t . Различия между сравниваемыми показателями признавали достоверными, если значение вероятности было $\geq 95\%$ ($p < 0,05$) [18].

Результаты. До лечения в базальных условиях достоверных различий ($p < 0,005$) между показателями активности изучаемых ферментов в сравниваемых клинических группах больных умеренной АГ ни по одному из параметров не выявлено (табл. 1).

После терапии ингибитором АПФ (табл. 2) отмечено достоверное снижение общей активности протеиназ на 41,5 % ($p_1 < 0,05$), активности тонина на 18,4 % ($p_1 < 0,001$), калликреина — на 46,4 % ($p_1 < 0,001$), калликреиногена — на 47,6 %, химазы — на 32 % ($p_1 < 0,001$), α_2 -МГ — на 33,1 % ($p_1 < 0,05$) и активности α_1 -ИП на 7,8 % ($p_1 < 0,001$). Выявлена тенденция к снижению активности катепсина G ($p_1 > 0,05$) и нетрипсиноподобных протеиназ ($p_1 > 0,05$).

Таблица 1. Степень однородности групп больных умеренной АГ, получавших различные режимы терапии, до лечения ($M \pm m$)

Показатель	Ингибиторы АПФ (n=20)	АРА II (n=20)
Общая активность протеиназ, г/л·ч	0,01592±0,00329	0,01848±0,00136
НТПШ, г/л·ч	0,0145±0,0021	0,0178±0,0012
Тонин, Е	0,00582±0,00027	0,00546±0,00025
Калликреин, ЕД/мл	149,41±0,23	117,20±0,28
Калликреиноген, ЕД/мл	406,27±23,42	392,95±5,84
Химаза, Е	0,02633±0,00117	0,02652±0,00012
Катепсин G, мкг/мл	0,00199±0,00042	0,00144±0,00044
α_1 -ИП, г/л·ч	7,368±0,028	7,411±0,022
α_2 -МГ, мкг/мл	0,384±0,024	0,422±0,035

Таким образом, выявлены признаки снижения общей протеиназной активности за счет трипсиноподобных протеиназ, таких как калликреин, калликреиноген, тонин. Однако несмотря на благоприятную динамику указанных показателей у больных умеренной АГ в процессе терапии ингибиторами АПФ их полной нормализации не наступило (табл. 1).

Определение степени динамики активности протеиназ под влиянием терапии ингибитором АПФ с помощью t -критерия показало, что выраженный эффект ($t \geq 6,0$) был установлен только для одного показателя — калликреина ($t=6,26$). Умеренный гуморальный эффект был получен для тонина ($t=5,74$), общей активности протеиназ ($t=5,37$), химазы ($t=4,27$), калликреиногена ($t=3,86$). Слабая степень нормализации наблюдалась в отношении α_1 -ИП ($t=2,94$), нетрипсиноподобных протеиназ ($t=2,36$), катепсина G ($t=1,31$) и α_2 -МГ ($t=1,23$).

Таким образом, ингибиторы АПФ оказывают достаточно слабое влияние на основные ферменты, участвующие в АПФ-независимом пути превращения АТІ в АТІІ, такие как нетрипсиноподобные протеиназы, представителями которых являются катепсин G и химаза, однако в целом благоприятный эффект в отношении общей активности протеиназ обеспечивается за счет трипсиноподобных протеиназ.

Для комплексной оценки терапевтического влияния ингибиторов АПФ на соотношения протеиназ были определены средние суммарные значения t -критерия. Анализ этих значений показал, что до лечения степень отклонения от норматива ферментного гомеостаза имела значение $t=2,76$ ($p < 0,01$), а после лечения снизилась на 21,74 % и приблизилась к пороговому значению контроля

($t=2,16$; $p<0,05$), что указывает на умеренно выраженное нормализующее суммарное влияние терапии ингибиторами АПФ на активность протеиназ и их ингибиторов.

Использование у больных умеренной АГ АРА II привело к достоверному снижению общей активности протеиназ на 43,9 % ($p<0,001$), активности нетрипсиноподобных протеиназ на 53,4 % ($p<0,001$), тонина — на 20,0 % ($p<0,001$), калликреина — на 13,1 % ($p<0,01$), калликреиногена — на 21,8 % ($p<0,001$), химазы — на 47,5 % ($p<0,001$), катепсина G — на 35,0 % ($p<0,05$), α_2 -МГ — на 36,4 % ($p<0,001$), а также повышение уровня α_1 -ИП — на 6,9 % ($p<0,001$).

Однако несмотря на позитивные сдвиги активностей ферментов альтернативного превращения АТ после терапии активность катепсина G оставалась достоверно выше, чем в группе контроля, на 40 % ($p<0,05$), калликреина — ниже на 39,7 % ($p<0,001$), калликреиногена — ниже на 4,5 % ($p<0,001$). В то же время активность химазы стала ниже таковой в контрольной группе на 52,2 % ($p<0,01$), α_2 -МГ — на 21,4 % ($p<0,05$). Наблюдалась нормализация активности тонина, α_2 -МГ и α_1 -ИП в группе больных ГБ после курса терапии АРА II.

Следовательно, проведение терапии АРА II у больных умеренной АГ несмотря на значительные позитивные сдвиги в активности нетрипсиноподобных протеиназ, таких как химаза и катепсин G, не позволяет нормализовать общую протеиназную активность, прежде всего за счет их трипсиноподобных представителей, таких как калликреин и калликреиноген, а значит, полностью устранить их патофизиологические эффекты.

Анализ степени динамики уровня ферментов альтернативного превращения АТ под влиянием АРА II с помощью t -критерия установил, что выраженный эффект наблюдался в виде снижения активности химазы ($t=7,42$) и нетрипсиноподобных протеиназ ($t=6,32$). Умеренное влияние АРА II отмечено в отношении общей активности протеиназ ($t=5,64$), активности катепсина G ($t=5,11$), α_1 -ИП ($t=4,35$), α_2 -МГ ($t=3,18$). Слабое воздействие АРА II установлено на активность калликреина ($t=3,0$), калликреиногена ($t=2,69$) и тонина ($t=2,51$).

Обсуждение результатов. В [15] были отмечены отличия в клинических и гемодинамических эффектах АРА II от ингибиторов АПФ у больных АГ. Это, возможно, связано со способностью АРА II влиять на

оба пути образования АТII, в отличие от ингибиторов АПФ, блокирующих только классический, т. е. АПФ- и ренинзависимый пути образования АТII. Однако подробных исследований, в которых антигипертензивное действие препаратов сопоставлялось бы с состоянием ферментов альтернативного АПФ-образования АТII, проведено крайне мало [19].

В результате проведенных нами исследований установлено, что как ингибиторы АПФ, так и АРА II оказывают существенное влияние на активность протеиназ, в состав которых входят ферменты альтернативного АПФ-образования АТII. Однако корреляционный анализ выявил различия между рассматриваемыми корреляционными структурами гуморального эффекта обеих групп препаратов, составивший 60 %. Эти данные свидетельствуют о том, что каждый из методов терапии обладает спецификой влияния на обмен протеиназ и их ингибиторов, что, по-видимому, объясняется различиями в механизмах действия препаратов.

Согласно полученным нами результатам, у больных умеренной АГ сравнение ранговых структур динамики активности ферментов до и после лечения как ингибиторами АПФ, так и АРА II показало, что значимые различия между группами (разница в 3 ранга и более) выявлены для активности тонина (разница 7 рангов), калликреина (разница 4 ранга), катепсина G (разница 3 ранга) и химазы (разница 5 рангов).

При этом при лечении АРА II более высокий ранг, чем при лечении ингибиторами АПФ, выявила динамика активности нетрипсиноподобных протеиназ (разница 4 ранга), активности катепсина G (разница 6 рангов) и химазы (разница 5 рангов).

Сравнительный анализ средних значений t -критерия всех показателей позволяет комплексно оценить степень динамики ферментов. При анализе этих значений видно, что в целом под влиянием ингибиторов АПФ и АРА II отмечена высокодостоверная динамика ($t=2,93$; $p<0,01$) по нормализации большинства ферментов, обладающих протеиназной активностью. Однако при использовании АРА II она имела более высокие значения ($t=3,59$; $p<0,001$), что свидетельствует о более значимом гуморальном эффекте АРА II по сравнению с ингибиторами АПФ на протеолитическую активность ферментов при лечении больных ГБ.

Сравнение данных комплексной оценки степени отклонения показателей от норма-

Таблиця 2. Активність протеиназ і їх інгібиторів в динаміці

Показатель	Контроль (n=26)	Інгібітор
		до лічення
Общая активность протеиназ, г/л·ч	0,00559±0,00056	0,01592±0,00229 p<0,001
НТПШ, г/л·ч	0,0125±0,0010	0,0208±0,0021 p>0,05
Тонин, Е	0,00531±0,00030	0,00592±0,00027 p>0,05
Калликреин, ЕД/мл	125,84±5,92	154,41±4,23 p>0,05
Калликреиноген, ЕД/мл	324,52±3,56	406,27±23,42 p<0,05
Химаза, Е	0,01190±0,00110	0,02633±0,00117 p<0,001
Катепсин G, мкг/мл	0,00096±0,00010	0,00184±0,00042 p<0,05
α ₁ -ИП, г/л·ч	7,781±0,030	7,976±0,034 p>0,05
α ₂ -МГ, мкг/мл	0,276±0,027	0,384±0,024 p<0,05

Примечание. Достоверность по сравнению с показателем: p — контроля; p₁ — до лечения.

тива до и после терапии выявило, что комплексный терапевтический эффект ингибиторов АПФ, оцененный по протеолитической активности ферментов, составляет 21,74 %, а АРА II имеет более высокие значения — 38,19 %, т. е. на 16,45 % выше.

Для выявления системности действия на обмен протеиназ рассматриваемых методов лечения, т. е. влияет ли терапия на всю группу больных или только оказывает селективный эффект на часть больных, был проведен корреляционный анализ между активностью каждого фермента до и после терапии.

Данные этого анализа свидетельствуют о том, что терапия ингибиторами АПФ вызывает однозначный для всей группы больных терапевтический эффект в отношении калликреина (r=0,62; p<0,05) и тонина (r=0,51; p<0,05). По остальным показателям достоверность связи между значением показателя до и после лечения была сравнительно низкой.

Терапия АРА II вызвала однозначный эффект среди больных в однородной группе по значительно большему числу параметров (6), а именно: катепсину G (r=0,75; p<0,05),

калликреину (r=0,70; p<0,05), калликреиногену (r=0,87; p<0,05), химазе (r=0,71; p<0,05), общей активности протеиназ (r=0,65; p<0,05) и активности нетрипсиноподобных протеиназ (r=0,60; p<0,05).

Полученные нами результаты можно объяснить с позиций теории контактной системы активации протеиназ, разработанной R.W. Colman и A.H. Schmaier в 1997 г. в экспериментах с эндотелиальными клетками, коллагеном и другими биологическими структурами [20].

В настоящее время контактная система активации рассматривается как триггерный механизм, запускающий активацию всех пяти протеолитических систем плазмы крови: свертывание, фибринолиз, комплемент, а также калликреин-кининовую и ренин-ангиотензиновую, кооперативное действие которых обеспечивает процессы адаптации и защиты организма.

Согласно данной теории гуморальная активация запускает серию протеолитических реакций, катализируемых биомолекулярными комплексами, состоящими из высокомолекулярных кининов (ВМК), прекалликреина, факторов свертывания крови XI и XII.

терапії інгібіторами АПФ і АРА ІІ у больних умеренной АГ ($M \pm m$)

АПФ (n=20)	АРА ІІ (n=20)	
	до лічення	після лічення
0,01126±0,00149	0,01848±0,00160	0,01005±0,00130
p<0,001; p ₁ <0,05	p<0,001	p<0,01; p ₁ <0,001
0,0176±0,0018	0,0218±0,0012	0,0142±0,0012
p>0,05; p ₁ >0,05	p<0,005	p>0,05; p ₁ <0,001
0,00497±0,00032	0,00596±0,00025	0,00544±0,00030
p<0,01; p ₁ <0,001	p>0,05	p<0,05; p ₁ <0,01
118,76±3,47	159,20±0,28	141,75±0,94
p<0,001; p ₁ <0,001	p>0,05	p<0,001; p ₁ <0,01
338,52±23,8	396,95±5,84	337,71±5,06
p>0,05; p ₁ <0,05	p<0,05	p<0,001; p ₁ <0,001
0,01846±0,00012	0,02652±0,00012	0,01556±0,00020
p<0,05; p ₁ <0,001	p<0,001	p<0,01; p ₁ <0,001
0,00158±0,00024	0,00168±0,00012	0,00128±0,00015
p<0,01; p ₁ >0,05	p<0,001	p<0,05; p ₁ <0,01
7,612±0,022	7,642±0,025	7,796±0,042
p<0,001; p ₁ <0,05	p<0,001	p>0,05; p ₁ <0,05
0,257±0,043	0,422±0,035	0,298±0,024
p>0,05; p ₁ <0,05	p<0,01	p<0,05; p ₁ <0,001

Фактор XII в присутствіи ВМК подвергается активации (XIIa). Фактор XIIa трансформирует плазменный прекалликреин в калликреин и активирует фактор XI в фактор XIa. Калликреин путем расщепления ВМК освобождает высокоактивный брадикинин. Фактор XIa в дальнейшем участвует в процессе гемостаза, а его избыток может прерывать каскад контактной системы активации протеиназ путем гидролиза молекулы ВМК в зоне домена, при этом ВМК лишается своей кофакторной функции.

На поверхности эндотелиальных клеток активация прекалликреина не зависит от наличия фактора XII. Прекалликреин активируется под действием мембраносвязанных протеиназ с образованием калликреина, который, в свою очередь, активирует фактор XII. Калликреин расщепляет ВМК с образованием брадикинина, и комплекс декининированного ВМК с калликреином «снимается» с поверхности эндотелиоцитов и поступает в кровоток. В плазме крови активность калликреина контролирует главным образом инактиватор первого компонента комплемента α_2 -МГ. Регуляция активности тканевых калликреинов осуществ-

вляется под действием эндогенных тканевых и плазменных серпинов, среди которых наиболее известен α_1 -ИП [21].

Взаимодействие брадикинина с V_1 -рецепторами вызывает гиперальгезию, связанную с хроническим воспалением. Активация V_2 - и V_1 -рецепторов приводит к мобилизации внутриклеточного Ca^{2+} с последующим активированием протеинкиназы C, запуская каскад передачи сигнала внутри клетки через вторичные мессенджеры, такие как оксид азота (NO), циклический гуанозинмонофосфат (цГМФ), простагландины. Образование этих мессенджеров в эндотелиальных клетках и поступление их в гладкомышечные клетки обеспечивает процесс сосудистой релаксации [1, 3, 4].

Лейкоциты и тучные клетки способны высвободить из азурофильных гранул протеиназы, в том числе катепсин G и химазу, которые обладают свойством инактивировать калликреин и фактор XIIa [5, 7, 8]. Таким образом, освобожденные протеиназы гидролизуют множество структурных и других белков. Под действием этих протеиназ происходит АПФ-независимое превращение АТІ в АТІІ, что приводит к наруше-

нию баланса между процессами вазоконстрикции и вазодилатации и имеет важное значение в патогенезе АГ [7].

Самую важную роль в метаболизме брадикинина играют два фермента — кининаза I [аргинин-карбоксипептидаза, карбоксипептидаза N], локализованная в плазме крови, и кининаза II [карбоксикатепсин, ангиотензин-I-превращающий фермент] — мембраносвязанный фермент, локализованный в эндотелии сосудов, главным образом легких, а также в тканях почек и в меньшем количестве в тканях других органов. АПФ является бифункциональным ферментом: отщепляя C-концевой дипептид, он переводит АТІ в АТІІ, сильный прессорный пептид, и разрушает гипотензивный пептид брадикинин. Снижение артериального давления широко распространены ингибиторами АПФ обусловлено не только блокированием образования АТІІ, но и повышением уровня брадикинина [7].

В нашем исследовании обнаружено угнетение продукции калликреина, калликреиногена и синхронное снижение активности α_1 -ИП под действием ингибитора АПФ, что обусловлено, очевидно, накоплением брадикинина в плазме. Уменьшение давления прессорного звена гомеостаза на тканевом уровне в результате угнетения образования АТІІ вследствие приема ингибитора АПФ и увеличение активности депрессорных гуморальных факторов, таких как брадикинин, способствуют снижению общей активности протеиназ и тонина по принципу отрицательной обратной связи [21]. В эту концепцию недостаточно хорошо вписывается некоторая регуляторная автономность катепсина G, проявляющего повышенную активность и после продолжительного приема ингибиторов АПФ. В основе такой торпидности гуморального эффекта катепсина G, возможно, лежит его свойство высвобождаться из клеток в ответ на любые достаточно сильные гуморальные стимулы (бинарная активность фермента).

При приеме АРА II, с одной стороны, снижается прессорное действие АТІІ на клеточные структуры через АТ₁-рецепторы, а с другой — усиливается депрессорная стимуляция через АТ₂-рецепторы, что способствует более значимому, чем при приеме ингибиторов АПФ, снижению общей активности протеиназ, прежде всего за счет их нетрипсиноподобных представителей, таких как химаза и катепсин G. Активность трипсиноподобных протеиназ также снижается, но

менее значимо, чем при лечении с ингибиторами АПФ.

В группе больных, принимавших АРА II, снижение уровня калликреина в динамике терапии носило относительный характер и сопровождалось повышением активности α_1 -ИП до нормативного уровня, отражающим, по-видимому, регуляторные сдвиги. Активность α_2 -МГ снизилась в динамике терапии в обеих группах сравнения независимо от вида терапии, что, очевидно, может служить маркером уменьшения общей протеиназной активности.

Можно заключить, что прием как ингибиторов АПФ, так и АРА II, способствует значительной гуморальной разгрузке тканевых структур компонентов сердечно-сосудистой системы, особенно в случае их выраженного дисбаланса, наблюдаемого при АГ, что проявляется, в частности, в снижении активности трипсино- и нетрипсиноподобных протеиназ. Столь благоприятные гуморальные эффекты обеих групп антигипертензивных препаратов определяют их ключевую роль в долгосрочной терапии больных АГ, что доказано в большом количестве многоцентровых исследований, проведенных в течение последних 20 лет. Выявленные нами особенности эффектов ингибиторов АПФ и АРА II на активность трипсино- и нетрипсиноподобных протеиназ являются дополнительными аргументами в пользу рассмотрения клинических и гуморальных вариантов сочетанного применения данных препаратов при лечении больных гипертонической болезнью и хронической сердечной недостаточностью, о чем сообщается в последние годы [22].

Выводы

1. Применение антагонистов рецепторов ангиотензина II при умеренной артериальной гипертензии, в отличие от применения ингибиторов АПФ, приводит к более полной метаболической защите клеток от воздействия ангиотензина II, образующегося не только АПФ-зависимым путем, но и под влиянием протеиназ.

2. Назначение ингибиторов АПФ более предпочтительно при высокой активности АПФ-зависимого пути превращения ангиотензина I и трипсиноподобных протеиназ, в то время как прием антагонистов рецепторов ангиотензина II предпочтителен при активации не только АПФ-зависимого, но и альтернативного пути превращения ангиотензина II, осуществляемого химотри-

псиноподобными протеиназами, прежде всего химазой, и тонином.

3. Несмотря на высокую эффективность как ингибиторов АПФ, так и антагонистов

рецепторов ангиотензина II, последние на 16,45 % эффективнее снижают активность протеиназ, преимущественно химотрипсиноподобных.

Литература

1. Беленков Ю. Н. Ингибиторы АПФ в лечении сердечно-сосудистых заболеваний (квинаприл и эндотелиальная дисфункция) / Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Атеев Ф. Т. — М., 2001. — 86 с.
2. Сіренко Ю. М. Артеріальна гіпертензія / Ю. М. Сіренко. — К. : Моріон, 2002. — 200 с.
3. АПФ-зависимый и симпатический компоненты регуляции артериального давления у пациентов с эссенциальной гипертензией / Т. В. Апарина, О. А. Гомазков, Э. А. Дилакян, А. Н. Бритов // Вопросы медицинской химии. — 2001. — № 4. — С. 20–24.
4. Сидоренко Б. А. Блокаторы АТ₁-ангиотензиновых рецепторов / Б. А. Сидоренко, Д. В. Преображенский. — М., 2001. — 200 с.
5. Arakawa K. Serine protease angiotensin II systems / K. Arakawa // J. Hypertension. — 2002. — V. 14, № 5. — P. 43–48.
6. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II-forming enzyme in the human heart / H. Urata, A. Kinoshita, K. Misono [et al.] // J. Biol. Chem. — 2004. — V. 65. — P. 348–357.
7. Husain A. The chymase-angiotensin system in humans / A. Husain // J. Hypertension. — 2004. — № 11. — P. 1155–1159.
8. Identification of a human neutrophil angiotensin II-generating protease as cathepsin G / N. Tonnesen, M. Klempner, K. Austen, B. Wintroub // J. Clin. Invest. — 2001. — № 9. — P. 25–30.
9. Химотрипсиноподобные протеиназы и их роль в патогенезе артериальных гипертензий / Л. А. Белова, О. Г. Оглоблина, Н. М. Чихладзе [и др.] // Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии : тезисы докл. в 2 т. // СПб. : Изд-во СПб ГМУ, 1998. — Т. 1. — С. 176–179.
10. Angiotensin II forming pathways in normal and failing human hearts / H. Urata, B. H. Healy, R. Stewart [et al.] // Circ. Res. — 2001. — № 66. — P. 883–890.
11. Cellular localization and regional distribution of an angiotensin II-forming chymase in the heart / H. Urata, K. D. Boehm, A. Philip [et al.] // J. Clin. Invest. — 1993. — V. 91. — P. 1269–1281.
12. Identification of a human neutrophil angiotensin II-generating protease as cathepsin G / M. G. Tonnesen, M. S. Klempner, K. F. Austen, B. U. Wintroub // J. Clin. Invest. — 2001. — № 69. — P. 25–30.
13. Thibault G. Tonin, an esteroprotease from rat sub maxillary glands / G. Thibault, J. Genest // Biochim. Biophys. Acta. — 1999. — № 660. — P. 23–29.
14. Gavras H. Report on the fifth annual Laragh conference: Interaction of the angiotensin converting enzyme (ACE) with the renin-angiotensin system, the kinin system and beyond / H. Gavras // Am. J. Hypertens. — 2005. — № 1. — P. 18–22.
15. Gavras I. Effects of eprosartan versus enalapril in hypertensive patients on the renin-angiotensin-aldosterone system and parameters: results from a 26-week, double-blind, multicentre study / I. Gavras, H. Gavras // Curr. Med. Res. Opin. — 1999. — V. 15 (1). — P. 15–24.
16. Пат. 1655991 Российская Федерация, МПК G 01 № 33/48, C 12 Q 1/38. Способ определения активности протеиназ или их ингибиторов в биологических жидкостях // Самохина Л. М., Дубинин А. А. — № 4654144 ; заявл. 22.02.89 ; опублик. 20.01.94.
17. Пасхина Т. С. Упрощенный метод определения калликреиногена и калликреина в сыворотке (плазме) крови человека в норме и при некоторых патологических состояниях / Т. С. Пасхина, А. В. Кринская // Вопросы медицинской химии. — 1974. — Т. XX, № 6. — С. 660–663.
18. Бейли Н. Статистические методы в биологии / Н. Бейли. — М. : Мир, 1963. — 316 с.
19. Evaluation of clinical usefulness of TCV-116 (Candesartan Cilexetil) in patients with essential hypertension, double blind, parallel group-comparison study using enalapril maleat as control drug (in Japanese) / K. Arakawa, T. Ogihara, O. Limura [et al.] // Rinsho Iyaku. — 1996. — № 12. — P. 2613–2661.
20. Colman R. W. Contact system: a vascular biology modulator with anticoagulant, profibrinolytic, antiadhesive, and proinflammatory attributes / R. W. Colman, A. H. Schmaier // Blood. — 1997. — V. 90, № 10 (Nov. 15). — P. 3819–3843.
21. Murano G. Protease inhibitors of human plasma. Biochemistry and pathophysiology / G. Murano // J. Med. — 2001. — № 12. — P. 41–46.
22. Azizi M. Blockade of the renin-angiotensin system by a combination of ACE inhibitors and АТ₁-receptor antagonists / M. Azizi // Rev. Prat. — 2005. — № 1. — P. 1167–1174.

ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ І АНТАГОНІСТІВ РЕЦЕПТОРІВ АНГІОТЕНЗИНУ ІІ НА ДИНАМІКУ АКТИВНОСТІ ПРОТЕЇНАЗ У ХВОРИХ З ПОМІРНОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

П.Г. Кравчун, В.Д. Бабаджан, Т.С. Філіппська, М.А. Лісова

Показано, що застосування антагоністів рецепторів ангіотензину ІІ при помірній артеріальній гіпертензії, на відміну від інгібіторів АПФ, приводить до повнішого метаболічного захисту клітин від дії ангіотензину ІІ, що утворюється не тільки АПФ-залежним шляхом, а й під впливом протеїназ. Призначення інгібіторів АПФ переважніше при високій активності АПФ-залежного шляху перетворення ангіотензину І і трипсиноподібних протеїназ, тоді як прийом антагоністів рецепторів ангіотензину ІІ переважний при активації не тільки АПФ-залежного, а і альтернативного шляху перетворення ангіотензину ІІ, здійснюваного хімотрипсиноподібними протеїназами, перш за все хімазою, і тоніном. Незважаючи на високу ефективність як інгібіторів АПФ, так і антагоністів рецепторів ангіотензину ІІ, останні на 16,45 % ефективніше знижують активність протеїназ, переважно хімотрипсиноподібних.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ангіотензинперетворюючий фермент, антагоністи рецепторів ангіотензину ІІ, протеїнази.

INFLUENCE OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS AND ANGIOTENSIN II BLOCKERS ON DYNAMICS OF PROTEINASE ACTIVITY IN PATIENTS WITH MODERATE ARTERIAL HYPERTENSION

P.G. Kravchun, V.D. Babadshan, T.S. Filippska, M.A. Lesovaya

It was shown, that prescription of AT₁-blockers in patients with moderate arterial hypertension, unlike ACE-inhibitors, results in more complete metabolic protection of cells from angiotensin II influence, appearing not only by an ACE-dependent way but also under influence of proteinases. Setting of ACE-inhibitors more preferably at high activity of ACE-dependent angiotensin I transformation and thripsine-like proteinases, while the prescription of AT₁-blockers is preferable in activating not only ACE-dependent but also alternative way of angiotensin II transformation, carried out hymothripsine-like proteinases, foremost hymase, and tonin. In spite of high efficiency both ACE-inhibitors and AT₁-blockers, last on 16,45 % more effectively reduce proteinases activity, mainly hymothripsine-like one.

Key words: arterial hypertension, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II blockers, proteinases.

Поступила 30.09.08

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ НА ФОНЕ НАГРУЗОЧНЫХ ПРОБ

О.С. Шевченко, М.И. Кожин, Надим Н.М. Альджибри

Харьковский национальный медицинский университет

Определяли степень информативности нагрузочных эхокардиографических проб в диагностике различных типов нарушения диастолической функции миокарда левого желудочка у больных с начальными стадиями хронической сердечной недостаточности, развившейся на фоне артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца. Проба с изометрической физической нагрузкой позволяет объективизировать тяжесть диастолической дисфункции левого желудочка по степени снижения диастолического резерва.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, трансмитральный диастолический поток, проба с изометрической нагрузкой.

Как показывают последние исследования, практически у 30–50 % пациентов с клиническими признаками хронической сердечной недостаточности (ХСН) имеется нормальная либо близкая к ней фракция выброса левого желудочка (ЛЖ) [1, 2]. Это привело к предположению, что причиной ХСН может быть нарушение диастолической функции (ДФ) ЛЖ различной степени выраженности [3, 4]. Изучение нарушения ДФ ЛЖ, механизмов ее возникновения и эволюции у больных артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС), а также роль диастолической дисфункции (ДД) в патогенезе, клиническом течении и прогнозе ХСН — предмет интенсивных научных поисков во всем мире в последние десятилетия [5–7].

Существуют все предпосылки к использованию диастолических показателей в качестве предикторов прогноза при ХСН. Известно, что возникновение рестриктивных типов ДД (II и III), отражающее прогрессирование диастолических расстройств ЛЖ и ХСН, сопровождается снижением диастолического резерва (ДР), однако не изучены изменения этого параметра у пациентов с типом нарушенного расслабления ЛЖ. Определение ДР у этих пациентов может быть полезным в оценке эффективности проводимой терапии и воздействии на прогрессирование ХСН или дисфункции миокарда [8, 9].

В связи с этим актуальным и перспективным является исследование ДФ у больных с АГ и ИБС, поскольку на ранних эта-

пах заболевания становится возможным верифицировать дисфункцию миокарда, в том числе и при бессимптомной ХСН, определять прогрессирование ХСН, начинать своевременную адекватную терапию или изменить существующую в целях уменьшения прогрессирования дисфункции миокарда, улучшения гемодинамики и параметров качества жизни.

Цель работы — определить степень информативности нагрузочных эхокардиографических проб в диагностике различных типов нарушения диастолической функции миокарда левого желудочка у больных с начальными стадиями ХСН, развившейся на фоне артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 102 больных: 35 мужчин и 67 женщин в постменопаузе — с артериальной гипертензией (АГ), осложненной ХСН IIА ст., II–III ФК (NYHA, 1964), в сочетании со стабильной стенокардией I–II ФК, постинфарктным кардиосклерозом. Средний возраст больных, включенных в исследование, составил $(61,2 \pm 4,6)$ года (от 43 до 70 лет), средняя продолжительность заболевания — $(3,8 \pm 1,1)$ года (от 1 до 5 лет). Число лиц со II ФК — 62 (60,8 %) чел., с III ФК — 40 (39,2 %). Среднее значение ФК ХСН — $2,4 \pm 0,5$. Основной причиной ХСН в исследуемой группе была АГ — 102 (100 %) человека — различных степеней и длительности заболевания. В этой же группе у 84 (70 %) человек в сочетании с АГ была выявлена ИБС. Стенокардия напряжения I ФК имела

место у 29 (34,5 %) больных, II ФК — у 55 (65,5 %). Постинфарктный кардиосклероз отмечался у 30 (25 %) больных, сахарный диабет 2-го типа — у 6 (5 %). Индекс массы тела у обследуемых больных составил в среднем $25,4 \pm 2,8$.

На основании эхо- и доплер-эхокардиографического (ДЭхоКГ) исследования определяли наличие и выраженность систолических и диастолических нарушений. Все пациенты исследуемой группы не имели систолической дисфункции ЛЖ (фракция выброса по Тейхольцу > 45 %). Согласно рекомендациям [10], больные ХСН IIА ст. по данным ДЭхоКГ-исследования были распределены на группы с ДД по типу нарушения расслабления (ДД ЛЖ I типа) — 49 чел., ДД псевдонормального и рестриктивного типов (ДД ЛЖ II–III типов) — 53 чел. Мы объединили этих больных в одну группу, учитывая редкую встречаемость больных (5 больных) с рестриктивным типом ДД в обследуемой когорте. Контрольную группу составили 18 практически здоровых лиц, не отличавшихся по возрасту и полу от больных основной группы. Клиническая характеристика представлена в табл. 1.

Как видно из данных табл. 1, группы были сопоставимы по количеству включенных в исследование, возрасту, ФК ХСН и длительности заболевания. Достоверные различия наблюдались в половом составе групп. Так, во второй группе преобладали мужчины, что, скорее всего, связано с более частой встречаемостью постинфарктного кардиосклероза у этой категории больных.

Критериями невключения явились следующие: анамнестические указания на систолическую дисфункцию ЛЖ (фракция выброса ЛЖ < 45 % по данным двухмерной ЭхоКГ); постоянная форма мерцательной аритмии; патология щитовидной железы, сопровождающаяся клинически значимым

гипо- или гипертиреозом; тяжелая анемия (уровень гемоглобина < 9 г/дл, гематокрит < 33 %); гипертрофическая кардиомиопатия; рестриктивная кардиомиопатия или любое системное заболевание, характеризующееся инфильтративным поражением миокарда; легочное сердце или другие заболевания, связанные с изолированной правожелудочковой недостаточностью; гемодинамически значимые поражения клапанного аппарата сердца (митральная регургитация $> II$ степени выраженности, аортальный стеноз).

Толерантность к физической нагрузке оценивали по данным теста с 6-минутной ходьбой с применением опросника G. Borg [11] для характеристики степени выраженности субъективных ощущений, сопровождавших выполнение нагрузочной пробы.

Рассчитывали следующие показатели:

$W = SF/t$, где W — мощность выполненной нагрузки (кг·м/с); S — пройденная пациентом дистанция (м); t — время (с); F — масса тела больного (кг);

$A = SF$, где A — выполненная работа (кг·м); S — пройденная пациентом дистанция (м); F — масса тела больного (кг);

$V = S/T$, где V — скорость ходьбы (м/с); S — пройденная пациентом дистанция (м); t — время (с).

Центральную гемодинамику больных с ХСН изучали с помощью ДЭхоКГ в одно- и двухмерном режиме на аппарате фирмы «Ultramark-8» (США) с частотой датчика 5 МГц. При анализе определяли следующие показатели: максимальную скорость трансмитрального кровотока в период раннего (E) и позднего (A) диастолического наполнения ЛЖ; их соотношение (E/A); время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT, deceleration time); время изоволюметрического расслабления ЛЖ (IVRT). Расчет данных показателей осу-

Таблица 1. Распределение больных по группам и их клиническая характеристика

Показатель	I тип ДД	II–III тип ДД
Количество больных	53	49
Мужчины/женщины	12/41	21/26
Возраст, лет	$63,7 \pm 2,5$	$60,5 \pm 3,2$
ФК ХСН, кол-во чел.		
II	35	27
III	18	22
Постинфарктный кардиосклероз, кол-во чел.	12	18
Длительность ХСН, лет	$3,9 \pm 0,7$	$3,5 \pm 0,6$

ществляли согласно общепринятой стандартной методике [12, 13]. В зависимости от трансмитрального диастолического потока (ТМДП) в покое все пациенты были классифицированы как имеющие ТМДП: с нарушенной релаксацией ($E/A < 1$); рестриктивный ($E/A > 1$, $IVRT < 70$ мс, $DT < 150$ мс); псевдонормальный ($E/A > 1$, $IVRT > 70$ мс, $DT > 150$ мс) [14, 15].

36 % — III ФК, в группе сравнения — 60 и 40 % соответственно. Сумма баллов, характеризующая выраженность неприятных ощущений при выполнении пробы, по шкале G. Borg составила $7,8 \pm 0,4$ и $7,6 \pm 0,5$ соответственно. При сравнительном анализе исходных показателей достоверных различий между 1-й и 2-й группами не выявлено (табл. 2).

Таблица 2. Исходные результаты теста 6-минутной ходьбы у больных с I и II–III типами ДД ЛЖ ($M \pm m$)

Показатель	I тип ДД	II–III тип ДД
Количество больных	53	49
ФК ХСН		
II	34	27
III	19	22
Тест с 6-минутной ходьбой		
S, м	$344,6 \pm 41,2$	$320,8 \pm 34,2$
V, м/с	$0,95 \pm 0,05$	$0,90 \pm 0,05$
A, кг·м	$24425,67 \pm 740,82$	$23040,33 \pm 726,31$
W, кг·м/с	$67,84 \pm 2,20$	$64,15 \pm 2,40$
Модифицированная шкала оценки степени ощущений по G. Borg, баллы	$7,8 \pm 0,4$	$7,6 \pm 0,5$

Проводили тест с изометрической нагрузкой (подъем нижней конечности под углом в $30-45^\circ$ к горизонтальной плоскости и удержанием ее с усилием, равным весу ноги, в течение 3 мин), оценивали параметры систолической (КДР, КСР, КДО, КСО, ФВ) и диастолической функций ЛЖ. На 3-й минуте подъема ноги повторно регистрировали пики трансмитрального кровотока (пик E и пик A) и вычисляли их соотношение на высоте нагрузки ($E/A_{\text{нагр.}}$), после этого пациент возвращался в исходное положение. Затем рассчитывали ДР ($\Delta E/A$, %) по формуле

$$\Delta E/A = \frac{E/A_{\text{исх.}} - E/A_{\text{нагр.}}}{E/A_{\text{исх.}}} \times 100 \%$$

Полученные показатели центральной гемодинамики и трансмитрального потока (ТМП), определяемые с помощью изометрической физической нагрузки, подставляли в предложенную формулу, характеризующую степень тяжести ДД ЛЖ.

Полученные результаты обработаны с помощью пакета статистических программ Excel.

Результаты. У включенных в исследование больных при проведении теста с 6-минутной ходьбой выявлено, что в 1-й группе 64 % обследованных имели II ФК ХСН,

Сравнив полученные данные теста с 6-минутной ходьбой, мы получили сопоставимые результаты. Как в 1-й, так и во 2-й группе преобладали больные со II ФК (по NYHA). Мощность выполненной нагрузки (W), выполненная работа (A) и скорость ходьбы (V) были немного выше у больных с I типом ДД, чем у больных со II–III типами.

Как видно из данных табл. 3, при сравнении показателей ТМДП, характеризующих ДФ ЛЖ, установлено, что для больных 2-й группы характерны достоверно более высо-

Таблица 3. Показатели внутрисердечной гемодинамики больных ХСН IIA ст. с I и II–III типами ДД на момент включения в исследование ($M \pm m$)

Показатель	I тип ДД	II–III тип ДД
E, см/с	$63,9 \pm 2,0$	$88,9 \pm 2,7^*$
A, см/с	$81,2 \pm 1,9$	$52,0 \pm 1,7^*$
E/A, у. е.	$0,79 \pm 0,02$	$1,73 \pm 0,03^*$
IVRT, с	$0,120 \pm 0,002$	$0,075 \pm 0,002^*$
DT, с	$0,240 \pm 0,002$	$0,171 \pm 0,003^*$
ФВ, %	$60,5 \pm 0,8$	$56,9 \pm 0,8^*$

* $p < 0,05$; достоверно при сравнении с показателем больных с I типом ДД ЛЖ.

кие значения соотношения Е/А за счет увеличения пика Е и снижения пика А, достоверно более низкие значения IVRT, DT и фракции выброса ЛЖ, чем для больных 1-й группы ($p < 0,05$ по критерию χ^2). Оценка исходных параметров систолической функции ЛЖ показала, что фракция выброса ЛЖ у больных 2-й группы была сниженной (табл. 3).

Анализ динамики показателей ТМДП на высоте пробы с изометрической нагрузкой позволяет оценить степень снижения ДР сердца при прогрессировании ДД ЛЖ и таким образом не только выявить рестриктивные типы (II и III) ДД, но и дифференцировать их с нормальной ДФ (табл. 4).

Таблица 4. Параметры ТМДП в покое и при проведении изометрической нагрузки

Группа	Срок исследования	Е/А, у. е.	$\Delta E/A, \%$
Контроль (n=18)	Исходно	1,42±0,27	-39,4±3,4
	После нагрузки	0,86±0,18	
I тип ДД (n=12)	Исходно	0,89±0,31	-23,3±3,7
	После нагрузки	0,69±0,22	
II тип ДД (n=43)	Исходно	1,62±0,22	-13,5±4,1
	После нагрузки	1,40±0,16	
III тип ДД (n=5)	Исходно	2,30±0,76	-8,6±3,8
	После нагрузки	2,10±0,54	

Примечание. $\Delta E/A$ — среднее значение ДР (ДР_{ср.}).

У пациентов контрольной группы с сохранной ДФ при проведении пробы с изометрической нагрузкой отмечалось уменьшение отношения Е/А с 1,42 до 0,86: ДР_{ср.} составил (39,4±3,4)%. Подобные изменения ТМДП при нагрузке свидетельствуют о сохранном ДР. В группе больных с I типом ДД отмечалось умеренное снижение ДР на (23,3±3,7)%. При проведении пробы с изометрической нагрузкой у пациентов со II ти-

пом ДД выявлен низкий ДР. Это подтверждалось уменьшением отношения Е/А с 1,62 до 1,40: ДР_{ср.} составил (13,5±4,1)%, что достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем в группе контроля и группе пациентов с I типом ДД. У пациентов с III типом ДД при проведении пробы с изометрической нагрузкой выявлено дальнейшее снижение ДР, при этом отношение Е/А снизилось всего на (8,6±3,8)%, а у 1 больного наблюдалась обратная динамика — увеличение показателя Е/А. Данная динамика показателей трансмитрального спектра свидетельствовала об истощении ДР.

Таким образом, использование пробы с изометрической нагрузкой у пациентов с

ИБС и ГВ позволяет выявлять прогрессирование диастолических расстройств в частности и ХСН в целом.

Как представлено в табл. 5, у больных ХСН с I типом ДД изометрическая нагрузка сопровождалась ухудшением релаксации ЛЖ, что нашло отражение в достоверном изменении показателей ДФ ЛЖ. Через 3 минуты после пробы в исследуемых группах только пик А достоверно не отличался

Таблица 5. Параметры ДФ ЛЖ в ответ на изометрическую нагрузку обследованных больных ($M \pm t$)

Параметр	1-я группа		2-я группа	
	до пробы	после пробы на 3-й минуте отдыха	до пробы	после пробы на 3-й минуте отдыха
Е, см/с	63,9±2,0	55,1±2,2*	88,9±2,7	86,9±2,6
А, см/с	81,2±1,9	78,3±1,9	52,0±1,7	55,7±2,1*
Е/А, у. е.	0,79±0,02	0,66±0,02*	1,73±0,03	1,54±0,02*
IVRT, с	0,120±0,002	0,128±0,004*	0,075±0,002	0,064±0,002*
DT, с	0,240±0,002	0,257±0,001*	0,171±0,003	0,145±0,004*
ФВ, %	61,3±2,5	55,8±2,3*	56,9±0,8	47,6±1,3*

* $p < 0,05$; достоверность различий с параметрами до пробы.

от исходного уровня, что, возможно, объясняется достаточными компенсаторными возможностями левого предсердия в подержании гемодинамики при начальных стадиях ДД. Пик Е был ниже исходного уровня на 13,8 %, отношение Е/А — на 16,5 %, IVRT превышало показатели покоя на 6,6 %, DT — на 7,1 % ($p < 0,05$), табл. 4. В исследуемой группе изометрическая нагрузка сопровождалась ухудшением систолической функции ЛЖ, что проявлялось достоверным снижением фракции выброса ниже исходного уровня на 9,0 % ($p < 0,05$).

Таким образом, применение нагрузочных проб у больных ХСН с I типом ДД приводило к усугублению ДД и ухудшению систолической функции ЛЖ. Следует отметить, что изменение параметров трансмитрального потока в ответ на изометрическую нагрузку проявилось в достоверном снижении пика Е, отношения Е/А, фракции выброса и в достоверном увеличении IVRT, DT ($p < 0,05$), табл. 5.

У больных 2-й группы изометрическая нагрузка сопровождалась увеличением пика А на 7,2 %, уменьшением отношения Е/А на 11,0 %, сокращением значений IVRT на 14,7 %, DT — на 15,3 % ($p < 0,05$). Пик Е достоверно не изменился ($p < 0,05$), табл. 5. Изометрическая нагрузка сопровождалась ухудшением систолической функции ЛЖ, что проявлялось достоверным снижением фракции выброса ниже исходного уровня на 16,0 % ($p < 0,05$). Таким образом, применение проб с изометрической нагрузкой у больных ХСН со II типом ДД приводило к усугублению ДД и ухудшению систолической функции ЛЖ.

Обсуждение. Сложность интерпретации динамики показателей ТМДП заключена в известном феномене «псевдонормализации» ТМДП, когда дальнейшее прогрессирование диастолических нарушений приводит к тому, что ТМДП по своему внешнему виду становится неотличим от нормального [10]. У пациентов с ДД во время физической нагрузки происходит повышение давления заполнения ЛЖ, что является одним из основных факторов, ограничивающих толерантность таких больных к нагрузкам. Во многом это связано с «истощением» ДР — способности левого предсердия увеличивать свою сократимость (и тем самым обеспечивать необходимое наполнение ЛЖ) без сколько-нибудь значимого повышения давления в левом предсердии. Важно осознавать,

что снижение ДР определяется как у лиц с выраженными диастолическими нарушениями — II–III тип ДД, у которых и без того в покое имеется повышенное давление в левом предсердии, так и у тех, у кого диастолические нарушения незначительны — I тип ДД, что и было продемонстрировано в нашем исследовании (табл. 5). Как известно, постнагрузка на ЛЖ является одной из ключевых детерминант скорости активной релаксации ЛЖ: чем выше уровень постнагрузки, тем в большей степени происходит замедление релаксации ЛЖ [10]. Помимо этого, происходящий при проведении данных нагрузочных проб рост ЧСС сопровождается укорочением периода заполнения ЛЖ, что в условиях замедления релаксации приводит к еще большему увеличению гемодинамической нагрузки на левое предсердие [14].

При проведении проб наблюдались изменения гемодинамического профиля ЛЖ (в виде незначительного снижения фракции выброса и ударного объема ЛЖ, увеличения КДО) [15], что позволило нам использовать пробу с изометрической нагрузкой для оценки ДР.

В нашем исследовании ДР оценивали по изменению Е/А ТМДП, точнее, по степени ее снижения во время нагрузки. Данное исследование показало существование тесной связи между выраженностью диастолических расстройств и состоянием ДР. При этом менее выраженному снижению Е/А соответствует меньшая сохранность «предсердной подкачки» и, соответственно, более выраженная степень ДД ЛЖ.

Выводы

1. У больных с начальными проявлениями хронической сердечной недостаточности толерантность к физической нагрузке не зависит от типа диастолической дисфункции.
2. Проба с изометрической физической нагрузкой позволяет объективизировать тяжесть диастолической дисфункции левого желудочка по степени снижения диастолического резерва.
3. У больных с II–III типом диастолической дисфункции левого желудочка наблюдается более замедленная нормализация показателей трансмитрального кровотока после пробы с изометрической нагрузкой, что говорит о серьезных дезадаптивных процессах со снижением вклада предсердий в компенсаторные механизмы.

Литература

1. Zile M. R. Diastolic heart failure—abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle / M. R. Zile, C. F. Baicu, W. H. Gaasch // *N. Engl. J. Med.* — 2004. — V. 350, № 19. — P. 1953–1959.
2. Беленков Ю. Н. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность / Ю. Н. Беленков, Ф. Т. Агеев, В. Ю. Мареев // *Сердечная недостаточность.* — 2000. — Т. 1, № 2. — С. 40–44.
3. Poor concordance of commonly used echocardiographic measures of left ventricular diastolic function in patients with suspected heart failure but preserved systolic function: is there a reliable echocardiographic measure of diastolic dysfunction? / M. C. Petrie, K. Hogg, L. Caruana, J. J. McMurray // *Heart.* — 2004. — V. 90, № 5. — P. 511–517.
4. Role of diastole in left ventricular function, II: diagnosis and treatment / S. K. Hamlin, P. S. Villars, J. T. Kanusky, A. D. Shaw // *Am. J. Crit. Care.* — 2004. — V. 13, № 6. — P. 453–468.
5. Gibson D. G. Clinical assessment of left ventricular diastolic function / D. G. Gibson, D. P. Francis // *Heart.* — 2003. — V. 89, № 2. — P. 231–238.
6. Овчинников А. Г. Методические аспекты применения доплер-эхокардиографии в диагностике диастолической дисфункции левого желудочка / А. Г. Овчинников, Ф. Т. Агеев, В. Ю. Мареев // *Сердечная недостаточность.* — 2000. — Т. 1, № 2. — С. 66–70.
7. Burden of systolic and diastolic ventricular dysfunction in the community: appreciating the scope of the heart failure epidemic / M. M. Redfield, S. J. Jacobsen, J. C. Jr. Burnett [et al.] // *JAMA.* — 2003. — V. 289, № 2. — P. 194–202.
8. Национальные рекомендации по диагностике и лечению ХСН (утверждены съездом кардиологов РФ в октябре 2003 г.) // *Сердечная недостаточность.* — 2003. — Т. 4, № 6. — С. 276–297.
9. Schiller N. B. Two-dimensional echocardiographic determination of left ventricular volume, systolic function, and mass. Summary and discussion of the 1989 recommendations of the American Society of Echocardiography / N. B. Schiller // *Circulation.* — 1991. — V. 84, № 3. — P. 1280–1287.
10. Национальные рекомендации ВНОК и ОССН по диагностике и лечению ХСН // *Сердечная недостаточность.* — 2006. — Т. 7, № 2. — С. 52–78.
11. Borg G. Exercise performance and perceived exertion in patients with coronary insufficiency, arterial hypertension and vasoregulatory asthenia / G. Borg, H. Linderholm // *Acta Med. Scand.* — 1970. — V. 17. — P. 17–26.
12. Ishikura F. Doppler echocardiography assessment of diastolic function in congestive heart failure: emphasis on clinical utility / F. Ishikura, M. Redfield // *Heart failure.* — 1998. — V. 14. — P. 78–96.
13. European Study Group on Diastolic Heart Failure. How to diagnose diastolic heart failure // *Eur. Heart J.* — 1998. — V. 19 (7). — P. 990–1003.
14. Агеев Ф. Т. Диагностика и лечение больного диастолической сердечной недостаточностью: роль пробы с изометрической нагрузкой / Ф. Т. Агеев, А. Г. Овчинников // *Сердечная недостаточность.* — 2000. — Т. 1, № 2. — С. 71–74.
15. Диастолическая функция левого желудочка у больных ишемической болезнью сердца при холодном стрессе / А. Е. Стеценко, Н. Б. Афанасьева, М. Н. Алехин [и др.] // *Кремлевская медицина.* — 1998. — № 2. — С. 55–59.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ СЕРЦЯ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ НА ТЛІ НАВАНТАЖУВАЛЬНИХ ПРОБ

О.С. Шевченко, М.І. Кожин, Надім Н. М. Альджібрін

Визначали ступінь інформативності навантажувальних ехокардіографічних проб у діагностиці різних типів порушення діастолічної функції міокарда лівого шлуночка у хворих на початкових стадіях хронічної серцевої недостатності, яка розвинулась на тлі артеріальної гіпертензії та ішемічної хвороби серця. Проба з ізометричним фізичним навантаженням дозволяє об'єктивізувати тяжкість діастолічної дисфункції лівого шлуночка за ступенем зниження діастолічного резерву.

Ключові слова: *хронічна серцева недостатність, трансмітральний діастолічний потік, проба з ізометричним навантаженням.*

STRUCTURAL-FUNCTIONAL CHANGES OF HEART AT PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE ON A BACKGROUND LOADINGS TESTS

O.S. Shevchenko, M.I. Kozhin, Nadim N.M. Aldzhibrin

The degree of loadings echocardiographic tests informing in diagnostics of different types of diastole dysfunction in patients with the initial stages of chronic heart failure suffering from ischemic heart disease and arterial high blood pressure was determined. A test with the isometric physical loading allows to suggest diastole dysfunction degree according to diastole reserve level.

Key words: *heart failure, transmitral diastolic flow, loading test.*

Поступила 27.03.09

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ АМЛОДИПИНОМ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ИЗО- И ГИПЕРТЕНЗИВНЫМИ ТИПАМИ ОРТОСТАТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

А.Ю. Егорова

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Изучено значение изо- и гипертензивных типов ортостатических реакций (ОР) артериального давления (АД) в лечении артериальной гипертензии (АГ) антагонистом кальция амлодипином по результатам наблюдения за 98 пациентами с АГ в возрасте (62,93±5,79) года. По изменениям систолического (САД) и диастолического (ДАД) АД при переходе из клиностаза в ортостаз пациентов относили к одной из двух выделенных групп: 1-я — изотензивный тип ОР и 2-я — гипертензивный. У 27 пациентов спустя 4 года от начала лечения оценены степень и частота неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов: инсульты, инфаркты, летальные исходы. Установлено, что снижение САД в клино- и ортостазе было выше у пациентов с АГ с изотензивным типом ОР, тогда как снижение ДАД преобладало у пациентов с гипертензивным типом ОР. Общее число неблагоприятных исходов при изотензивном типе ОР САД — 12 % — преобладало над таковым при гипертензивном типе — 6 %. Общее число неблагоприятных исходов при изотензивном типе ОР ДАД — 12 % — преобладало над показателем при гипертензивном типе — 3 %. В терапии пациентов с АГ амлодипином необходимо контролировать ОР АД, чтобы своевременно диагностировать и предупредить дальнейшее развитие неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, ортостатические реакции, артериальная гипертензия, амлодипин.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных среди лиц пожилого возраста заболеваний, тесно связана с такими осложнениями, как инсульт, инфаркт миокарда, внезапная сердечная смерть, а значит, требует детального изучения [1–3]. Лечение АГ направлено на снижение и контроль артериального давления (АД), как систолического (САД), так и диастолического (ДАД), что опосредованно становится и профилактикой осложнений, а также повышает качество жизни пациентов [4]. Отрицательное значение АГ и ее осложнений тяжело переоценить, так как сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующие позиции по смертности во всем мире.

Данные многоцентровых исследований и мнения специалистов относительно эффективности и безопасности препаратов группы антагонистов кальция [5, 6] порой противоречивы, однако антагонист кальция третьего поколения «Амлодипин» входит в стандартную схему терапии АГ и активно используется во всем мире [7]. Пре-

имущества препарата — высокая гипотензивная и антиангинальная активность, безопасное использование у пациентов старшей возрастной группы и у пациентов с изолированной систолической гипертензией, отсутствие негативного влияния на липидный и углеводный обмены [8–10], хорошая переносимость, удобный приём (1 раз в сутки) и др. Кроме того, амлодипин оказывает антиагрегационное, антиатерогенное действие, хорошо переносится пациентами [9, 10].

Существуют три основных типа реакций АД в ортостатических пробах: повышение, отсутствие изменений и снижение [11, 12]. Каждый врач сталкивается с ними в повседневной практике. При этом особое внимание уделяется гипотензивной ортостатической реакции (ОР) [1, 13–15]. Согласно данным многоцентровых клинических исследований она является независимым предиктором сосудистой смертности [16], фактором риска развития инсульта [1], коронарного синдрома [17], других осложнений. Доказана прямая взаимосвязь между степенью тяжести АГ, частотой ортостатической ги-

потензии и показателями сердечно-сосудистой смертности [18].

Как показано в [3], САД является точным, информативным и достоверным диагностическим и прогностическим критерием у пациентов с гипотензивным типом ОР. Современная классификация АГ равноценно базируется на показателях как САД, так и ДАД как на взаимодополняющих критериях. Механизмы поддержания и регуляции САД и ДАД имеют ряд различий, а значит, причины и следствия нарушения могут значительно варьировать.

В доступной литературе отсутствуют данные о клинической и прогностической значимости гипертензивной ОР. Имеется только одна публикация, в которой указывается на отрицательное влияние гипертензивной ОР САД на так называемые немые инсульты у пациентов с АГ [19]. Сведений об изучении оценки эффективности лечения пациентов с АГ с гипертензивным типом ОР с помощью антагонистов кальция нами не найдено.

Цель исследования — оценить значение изо- и гипертензивных типов ОР АД в лечении больных АГ антагонистами кальция.

Материал и методы. Обследовано 98 пациентов (31 мужчина и 67 женщин) с АГ в возрасте ($62,93 \pm 5,79$) года, принимавших амлодипин (эмлодин фирмы «EGIS», Венгрия) в начальной суточной дозе 5 мг с последующим ежедневным контролем АД в домашних условиях и 1 раз в неделю на приеме у врача в фиксированное время с увеличением ее при недостаточном гипотензивном эффекте до 10 мг. При недостаточном контроле АД к амлодипину присоединяли гидрохлортиазид в суточной дозе 12,5 мг. Средняя продолжительность заболевания составила ($10,49 \pm 9,91$) года. У 32 пациентов диагностирована мягкая АГ, у 35 — умеренная, у 31 — тяжелая. Из исследования были исключены лица, перенесшие инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, страдающие сердечной недостаточностью IV функционального класса, ожирением III–IV степеней, пациенты со вторичной АГ.

Период наблюдения в оценке контроля АД составил 6 месяцев. Учитывали исходные данные САД и ДАД, а также через 1 и 2 недели, 1, 3 и 6 месяцев. Исследование проводили утром, за 24 часа до него ограничивались употреблением кофе, алкоголя, прием лекарственных препаратов, а за 30 минут и физическая нагрузка. АД измеряли по

методу Короткова тонометром Microlife BP AG1-20 в клиностазе после 5-минутного отдыха и спустя 3 минуты после перехода в ортостаз. По изменениям САД и ДАД в ортостатической пробе пациентов относили к одной из двух выделенных групп: группа 1 — изотензивный тип ОР (изменения АД в пределах от 0 до 5 мм рт. ст.) и группа 2 — гипертензивный тип ОР (повышение АД больше чем на 5 мм рт. ст.).

У 27 пациентов спустя 4 года от начала лечения оценены степень и частота неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов: инсульты, инфаркты, летальные исходы.

Всем пациентам давались рекомендации по модификации образа жизни и диете и формировалась мотивация для длительного приема лекарственных средств согласно рекомендациям Украинского общества кардиологов.

Для статистической оценки результатов использовали параметрические критерии (среднее значение — M и стандартное отклонение — sd). Достоверность различий между группами пациентов определяли по критерию Пирсона.

Результаты и их обсуждение. Динамика снижения САД и ДАД в орто- и клиностазе за 6 месяцев лечения амлодипином в группах пациентов с АГ с изо- и гипертензивной ОР представлена на рис. 1.

У пациентов с АГ с гипертензивной ОР исходное САД в клиностазе (153 мм рт. ст.) было на 8 мм рт. ст. ниже, чем у пациентов с изотензивной ОР (161 мм рт. ст.). Спустя 6 месяцев лечения в сравниваемых группах пациентов САД понизилось до одного уровня, при этом степень его понижения оказалась выше в случае изотензивной ОР (128 мм рт. ст.; понижение на 20 %) и ниже в случае гипертензивной ОР (127 мм рт. ст.; понижение на 17 %).

У пациентов с АГ с гипертензивной ОР исходное САД в ортостазе (176 мм рт. ст.) было на 13 мм рт. ст. выше, чем при изотензивной ОР (163 мм рт. ст.). Спустя 6 месяцев лечения САД в обеих группах снизилось одинаково на 20 % — до 141 мм рт. ст. в группе пациентов с гипертензивной ОР и до 130 мм рт. ст. в группе пациентов с изотензивной ОР.

Исходное ДАД в клиностазе у пациентов с гипертензивной ОР составило 87 мм рт. ст. и с изотензивной ОР — 91 мм рт. ст. Таким образом, как и САД, исходное ДАД при гипертензивной ОР было ниже, чем при изотензивной ОР. Через 6 месяцев терапии

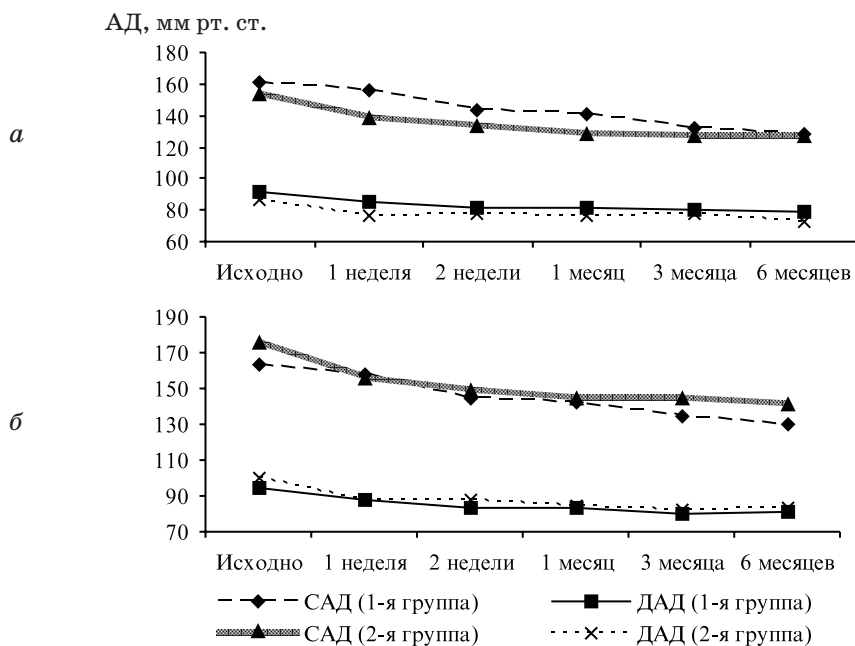


Рис. 1. Динамика снижения САД и ДАД в клиностазе (а) и ортостазе (б) за 6 месяцев лечения амлодипином у пациентов с АГ с изо- и гипертензивным типами ОР

ДАД снизилось в группе пациентов с гипертензивной ОР до 73 мм рт. ст. (на 16 %) и в группе пациентов с изотензивной ОР до 79 мм рт. ст. (на 13 %).

У пациентов с АГ с гипертензивной ОР исходное ДАД в ортостазе (100 мм рт. ст.) было на 6 мм рт. ст. выше, чем при изотензивной ОР (94 мм рт. ст.). Спустя 6 месяцев терапии ДАД в ортостазе в сравниваемых группах пациентов оказалось одинаковым — 83 мм рт. ст. (снижение на 17 %) в группе пациентов с гипертензивной ОР и 81 мм рт. ст. (снижение на 14 %) в группе пациентов с изотензивной ОР.

Следует отметить достаточно выраженный гипотензивный эффект амлодипина и, как результат, значительное снижение АД в обеих сравниваемых группах пациентов.

Относительные изменения количества пациентов с изо- и гипертензивным типами ОР (по отношению к их исходному количеству) за 6 месяцев лечения амлодипином представлены на рис. 2.

Исходно в ортостазе гипертензивная реакция отмечалась у 79 % по САД и у 49 % по ДАД. Спустя 6 месяцев после лечения амлодипином по САД она снизилась в большей степени (на 27 %), чем по ДАД (на 20 %), т. е. частота изотензивного типа ОР САД и ДАД повысилась. Если исходно изотензивная ОР была у 21 % по САД и у 51 % по ДАД, то спустя 6 месяцев лечения амлодипином по САД она повысилась до 48 % и по ДАД — до 71 %.

Нами была изучена частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у

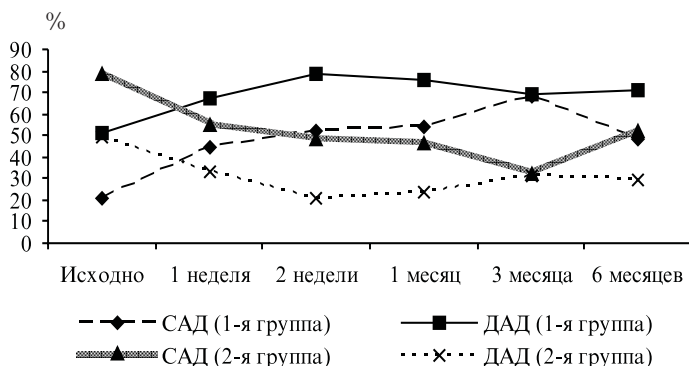


Рис. 2. Изменение количества пациентов с изо- и гипертензивным типами ОР за 6 месяцев лечения амлодипином

пациентов с АГ с изо- и гипертензивными типами ОР САД и ДАД спустя 4 года от начала лечения амлодипином. Общее число неблагоприятных исходов при изотензивном типе ОР САД — 12 % — преобладает над таковым при гипертензивном типе — 6 %, так же, как и при ОР ДАД — при изотензивном типе 12 %, а при гипертензивном — 3 %. Частота смертей при изотензивном типе ОР САД и ДАД составила по 3 %, при гипертензивном ОР САД — 3 %, тогда как при ДАД смерти не наблюдались. Встречаемость инфарктов была одинакова при изотензивном типе ОР САД и ДАД (по 9 %) и при гипертензивном (по 3 %). Инсультов при изо- и гипертензивном типах ОР не отмечалось.

В доступной литературе отсутствуют сведения об эффективности терапии антагонистами кальция у пациентов с АГ с изо- и гипертензивными ОР САД и ДАД. Полученные нами данные показывают, что амлодипин оказывает эффективный контроль АД у таких пациентов, причем снижение АД происходило постепенно, с преимущественным снижением САД над ДАД. Снижение САД в клино- и ортостазе было больше у пациентов с АГ с изотензивным типом ОР, тогда как снижение ДАД — у пациентов с гипертензивным типом ОР.

Кроме того, отсутствуют данные, касающиеся влияния изо- и гипертензивных ОР САД и ДАД на исходы АГ при лечении амлодипином. Полученные данные свидетельствуют о том, что у пациентов с изотензивным типом ОР САД и ДАД наблюдается более тяжелое течение АГ, чем у пациентов с их гипертензивным типом. При этом отмечено преобладание общего количества неблагоприятных сердечно-сосудистых событий при изо- и гипертензивном типах ОР САД. Также важно отметить, что за 6 месяцев лечения амлодипином наблюдалось увеличение количества пациентов с изотензивным типом ОР САД и ДАД.

В целом, лечение больных АГ амлодипином, с одной стороны, позволяет эффективно контролировать АД, уменьшая риски, и, с другой — увеличивает частоту изотензивного типа ОР АД, возможно, повышая риски неблагоприятных сердечно-сосудистых событий.

В терапии пациентов с АГ амлодипином необходимо контролировать ОР АД, чтобы своевременно диагностировать и предупредить дальнейшее развитие неблагоприятных исходов.

Выводы

1. Эффективность монотерапии артериальной гипертензии амлодипином является высокой с достижением контроля систолического и диастолического артериального давления уже спустя 6 месяцев от начала лечения.

2. Исходный уровень систолического артериального давления в клиностазе ниже у пациентов с его гипертензивной ортостатической реакцией и выше — с изотензивной. После терапии он выравнивается в обеих группах.

3. Исходный уровень систолического артериального давления в ортостазе выше у пациентов с его гипертензивной ортостатической реакцией и ниже — с изотензивной. Амлодипин в одинаковой мере снижает систолическое артериальное давление в ортостазе у пациентов с обоими типами ортостатических реакций.

4. Исходный уровень диастолического артериального давления в клиностазе ниже у пациентов с его гипертензивной ортостатической реакцией и выше — с изотензивной. Амлодипин одинаково снижает диастолическое артериальное давление в клиностазе в обеих группах пациентов.

5. Исходный уровень диастолического артериального давления в ортостазе в группе пациентов с гипертензивной ортостатической реакцией выше и с изотензивной — ниже. После терапии он выравнивается в обеих группах.

6. По итогам терапии амлодипином частота ортостатических гипертензивных реакций систолического и диастолического давления, в отличие от изотензивных, снижается.

7. Более благоприятное течение артериальной гипертензии наблюдается при гипертензивном и менее благоприятное — при изотензивном типе ортостатических реакций систолического и диастолического давления.

8. Контроль артериального давления необходимо дополнить мероприятиями оптимизации ортостатических реакций систолического и диастолического давления.

Представляется целесообразным продолжение исследований по влиянию антигипертензивных препаратов других групп на ортостатические реакции артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией в целях разработки предложений по повышению эффективности ее лечения.

Литература

1. *Eigenbrodt M. L.* Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study, 1987–1996 / M. L. Eigenbrodt, K. M. Rose, D. J. Couper // *Stroke*. — 2000. — Oct.; 31 (10). — P. 2307–2313.
2. European Society of Hypertension 2003 — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension // *J. of Hypertension*. — 2003. — V. 21. — P. 1011–1053.
3. *Naschitz J. E.* The patient with supine hypertension and orthostatic hypotension: a clinical dilemma / J. E. Naschitz // *Postgraduate Medical J.* — 2006. — № 82. — P. 246–253.
4. *Яблучанский Н. И.* Нейрогуморальная регуляция и влияние препарата небилет (Небиволол) на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией / Н. И. Яблучанский, А. С. Исаева // *Український медичний часопис*. — 2002. — № 4 (30), VII/VIII. — С. 63–66.
5. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) // *JAMA*. — 2002. — V. 288. — P. 2981–2997.
6. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line anti-hypertensive therapies: a meta-analysis of randomized clinical trials / M. Pahor, B. M. Psaty, M. N. Alderman [et al.] // *Lancet*. — 2000. — V. 356. — P. 1949–1954.
7. Persistence of anti-hypertensive effect after «missed doses» of calcium antagonist with long (amlodipin) vs short (diltiazem) elimination half-life / F. H. Leenen, A. Fourney, G. Notman, J. Tanner // *Brit. J. Clin. Pharmacology*. — 1996. — V. 41. — P. 83–88.
8. Влияние амлодипина на параметры центральной и периферической гемодинамики при гипертонической болезни у пациентов пожилого возраста / О. В. Коркушко, К. Г. Саркисов, Л. К. Забияка [и др.] // *Укр. кардіол. журн.* — 2001. — № 4. — С. 43–48.
9. *Жарінов О. Й.* Фармакологічні властивості та клінічне застосування амлодипіну з позицій доказової медицини / О. Й. Жарінов // *Укр. кардіол. журн.* — 2003. — № 1 (додаток). — С. 45–54.
10. Антигіпертензивна ефективність амлодипіну у хворих на м'яку та помірну артеріальну гіпертензію / Ю. М. Сіренко, Г. Д. Радченко, О. В. Миронова, С. А. Поліщук // *Укр. кардіол. журн.* — 2003. — № 1 (додаток). — С. 41–44.
11. *Гарькавий П. О.* Типи ортостатичних реакцій і показники діастолічного артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / П. О. Гарькавий, А. Ю. Сараєва, М. І. Яблучанський // *Вісник ХНУ ім. В. Н. Каразіна*. — 2006. — № 736. — С. 75–79.
12. *Гарькавий П. О.* Типи ортостатичних реакцій систолічного артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією / П. О. Гарькавий, А. Ю. Єгорова, М. І. Яблучанський // *Вісник ХНУ ім. В. Н. Каразіна*. — 2007. — № 774. — С. 89–93.
13. *Hain T. C.* Orthostatic hypotension / T. C. Hain // *Proceedings of National Institute of Health*. — 2003. — V. 5. — P. 42.
14. *Brignole M.* The syndromes of orthostatic intolerance / M. Brignole // *Europace*. — 2004. — № 6. — P. 467–537.
15. *Sahni M.* A clinical physiology and pharmacology evaluation of orthostatic hypotension in elderly / M. Sahni, D. T. Lowenthal, J. Meuleman // *International Urology and Nephrology*. — 2005. — V. 37. — P. 669–674.
16. *Rose K. M.* Orthostatic hypotension and the incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities study / K. M. Rose, H. A. Tyroler, C. J. Nardo // *Am. J. Hypertens.* — 2000. — Jun.; 13 (6, P. 1). — P. 571–578.
17. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / K. M. Rose, M. L. Eigenbrodt, R. L. Biga [et al.] // *Circulation*. — 2006. — Aug. 15; 114 (7). — P. 630–636.
18. *Grubb B. P.* Clinical disorders of the autonomic nervous system associated with orthostatic intolerance / B. P. Grubb // *Clin. Electrophys.* — 1999. — V. 22, № 5. — P. 798–810.
19. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives (Orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor in clinical study) / Kazuo Kario, Kazuo Eguchi, Satoshi Hoshida [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* — 2002. — V. 40. — P. 133–141.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ АМЛОДИПІНОМ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ З ІЗО- І ГІПЕРТЕНЗИВНИМИ ТИПАМИ ОРТОСТАТИЧНИХ РЕАКЦІЙ**А.Ю. Єгорова**

Вивчено значення ізо- і гіпертензивних типів ортостатичних реакцій (ОР) артеріального тиску (АТ) в лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ) антагоністом кальцію амлодипіном за результатами спостереження за 98 пацієнтами з АГ у віці (62,93±5,79) року. По змінах систолічного (САТ) і діастолічного (ДАТ) АТ при переході з кліностазу в ортостаза пацієнтів відносили до однієї з двох виділених груп: 1-ша — ізотензивний тип ОР і 2-га — гіпертензивний. У 27 пацієнтів через

4 роки від початку лікування оцінені ступінь і частота несприятливих серцево-судинних наслідків: інсульти, інфаркти, летальні наслідки. Встановлено, що зниження САТ у кліно- і ортостазі було вище у пацієнтів з АГ з ізотензивним типом ОР, тоді як зниження ДАТ переважало у пацієнтів з гіпертензивним типом ОР. Загальна кількість несприятливих наслідків при ізотензивному типі ОР САТ — 12 % — переважала таку при гіпертензивному типі — 6 %. Загальна кількість несприятливих наслідків при ізотензивному типі ОР ДАД — 12 % — переважала таку при гіпертензивному типі — 3 %. У терапії пацієнтів з АГ амлодипіном необхідно контролювати ОР АТ, щоб своєчасно діагностувати і попередити подальший розвиток несприятливих наслідків.

Ключові слова: систолічний артеріальний тиск, діастолічний артеріальний тиск, ортостатичні реакції, артеріальна гіпертензія, амлодипін.

AMLODIPINE THERAPY EFFECTIVENESS IN ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS WITH ISO- AND HYPERTENSIVE ORTHOSTATIC REACTIONS TYPES

A.Yu. Yegorova

Iso- and hypertensive types of arterial blood pressure (BP) orthostatic reactions (OR) in arterial hypertension (AH) patients treatment with calcium antagonist amlodipine were studied according to the follow up results of 98 AH patients ($62,93 \pm 5,79$) years. According to the SBP and DBP changes during tilt test patient were referred to one of the two identified groups: 1st — isotensive type of OR and 2nd — hypertensive type. During the 4 years follow up period grade and severity of negative cardio-vascular events (stroke, myocardial infarction, death cases) were evaluated in 27 patients. It was found, that the SBP decrease in clino- and orthostasis was prevailing in AH patients with isotensive type of OR, and at the same time decrease of DBP prevailed in patients with hypertensive type of OR. Overall quantity of negative events (12 %) prevailed in isotensive type of SBP OR if compared to hypertensive (6 %). Overall quantity of negative events (12 %) prevailed in isotensive type of DBP OR if compared to hypertensive (3 %). In AH patients therapy with amlodipine it is necessary to control the BP OR, in order to diagnose and to prevent further development of negative events on time.

Key words: systolic arterial blood pressure, diastolic arterial blood pressure, orthostatic reactions, arterial hypertension, amlodipine.

Поступила 30.03.09

ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ СИСТЕМНОЙ СКЛЕРОДЕРМИЕЙ С ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

*М.Н. Кочужева, Н.А. Алексеенко, А.В. Линская**

Харьковская медицинская академия последипломного образования

** НИИ клинической и экспериментальной неврологии, наркологии и психиатрии*

АМН Украины, г. Харьков

Изучены изменения структурно-функционального состояния сердца у 40 больных диффузной формой системной склеродермии II стадии с хроническим течением заболевания, I степенью активности и диастолической сердечной недостаточностью. Установлено, что диастолическая дисфункция левого желудочка сердца у больных системной склеродермией развивается в условиях преобладания его нормальной геометрической модели, а ее прогрессирование ассоциируется с увеличением размеров полости левого желудочка сердца, толщины его стенок и массы миокарда.

Ключевые слова: системная склеродермия, диастолическая сердечная недостаточность, ремоделирование сердца.

Диастолический вариант сердечной недостаточности (СН), при котором сократительная функция левого желудочка (ЛЖ) сердца остаётся нормальной, диагностируется более чем у половины больных с клиническими признаками СН [1]. Преимущественное нарушение диастолической функции ЛЖ сердца при сохранённой на ранних стадиях развития заболевания систолической функции свойственно синдрому рестриктивной кардиомиопатии, наблюдающемуся при системной склеродермии (ССД) [2, 3]. По результатам клинических и морфологических исследований установлена высокая частота и прогностическая значимость поражений сердца при ССД. Известно, что кардиальная патология у больных ССД нередко выходит на первый план, особенно в случаях внезапной смерти больных [3, 4]. При ССД, являющейся классической моделью системного фиброза [5], имеет место увеличение немиоцитарного компонента миокарда, приводящее к повышению его жёсткости [6], а нарушения релаксации миокарда связаны с патогенетически обусловленными расстройствами микроциркуляции и ишемией сердечной мышцы [2, 7]. Одновременное наличие нарушений процессов релаксации в миокарде и повышения его жёсткости приводят к расстройствам диастолического наполнения ЛЖ, развитию диастолической дисфункции (ДД) ЛЖ сердца и формированию клинического синдрома диастолической СН [8, 9].

Процессы ремоделирования ЛЖ сердца у больных ССД изучены недостаточно. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение особенностей ремоделирования сердца у больных ССД с диастолическим вариантом СН.

Материал и методы. Обследовано 40 больных диффузной формой ССД II (генерализованной) стадии с хроническим течением заболевания, I (минимальной) степенью активности и с диастолическим вариантом СН: 6 (15 %) мужчин и 34 (85 %) женщины. Диагноз ССД устанавливали согласно классификации и стандартам диагностики рабочей группы Ассоциации ревматологов Украины [10]. СН диагностирована согласно рекомендациям рабочей группы Европейского общества кардиологов [11]. Все больные относились к пациентам со II функциональным классом (ФК) СН, устанавливавшимся согласно классификации NYHA (1964). Медиана продолжительности заболевания составила 6 лет. Возраст больных варьировал от 18 до 63 лет (медиана — 49 лет). Больные были обследованы общеклиническими методами и методами эхокардиографии: одно- и двухмерной эхокардиографии в импульсном режиме датчиком 3,5 МГц в трех сердечных циклах, спектральной и тканевой доплер-эхокардиографии из стандартных доступов на аппарате «ULTIMA PRO 30» («РАДМИР», Украина) по общепринятой методике [12]. Контрольную группу составили 20 условно здо-

ровых пациентов, сопоставимых по полу, возрасту, индексу массы и площади поверхности тела с группой наблюдения. Полученные результаты статистически обработаны.

Результаты. У 7 (17,5 %) больных ССД была диагностирована эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, остальные 33 (82,5 %) больных имели нормальную геометрию ЛЖ. Медианы толщины межжелудочковой перегородки в диастолу (МЖПд) и задней стенки в диастолу (ЗСд), индекса относительной толщины стенок ЛЖ (ИОТС), массы миокарда (ММ), индекса массы миокарда (ИММ), конечного систолического размера ЛЖ (КСР), индекса КСР (ИКСР), конечного систолического объема ЛЖ (КСО) и индекса «объем–масса» (ИОМ) у больных ССД не отличались от аналогичных показателей в группе контроля ($p > 0,05$ для всех показателей). Медианы размеров левого предсердия (ЛП) и правого желудочка (ПЖ) составляли 3,8 и 1,9 см и статистически незначимо превышали величины контрольных значений ($p > 0,05$). Показатели диастолической функции ЛЖ сердца свидетельствовали о наличии у больных ССД псевдонормального типа ДД ЛЖ. Медианы индекса сферичности ЛЖ в систолу (ИСс) и индекса сферичности ЛЖ в диастолу (ИСд) достоверно от контрольных значений не отличались, имели тенденцию к увеличению и отражали начальные изменения эллипсоидной формы ЛЖ. Медиана конечного диастолического давления (КДД) в ЛЖ у больных ССД достоверно превышала контрольное значение ($p = 0,0001$), что свидетельствует о повышении давления

в ЛП, легочных венах и ЛЖ. Показатели систолической функции ЛЖ сердца статистически значимых отличий ($p > 0,05$) от аналогичных показателей в группе контроля не имели (таблица).

Результаты исследования показали, что больные ССД с клиническими признаками СН II ФК имели псевдонормальный тип ДД ЛЖ сердца, сохраненную сократительную способность миокарда ЛЖ, нормальные толщину стенок ЛЖ и размеры его полости и отличались недостоверными увеличениями диастолических размеров ЛП и ПЖ сердца без их дилатации [2, 5]. Уменьшение дистанции теста с 6-минутной ходьбой у больных ССД ассоциировалось с увеличением диастолических размеров ЛП и ЛЖ, среднего давления в легочной артерии и систолического размера ЛЖ.

При корреляционном анализе связей структурно-геометрических показателей ЛЖ сердца с параметрами диастолической функции ЛЖ было установлено, что индексы размеров ЛЖ коррелировали с показателями диастолической функции ЛЖ и отражали увеличение объемов ЛЖ при повышении давления в легочной артерии и КДД в ЛЖ. ИСс и ИСд коррелировали с показателями среднего давления в легочной артерии и КДД в ЛЖ.

Обсуждение результатов. Анализ результатов обследования больных ССД свидетельствовал о преобладании у них нормальной геометрии ЛЖ сердца и тенденциях к увеличению размеров ЛП, ПЖ и индексов сферичности ЛЖ, что отражало начальные

Показатели структурно-функционального состояния ЛЖ сердца у больных ССД, Me (LQ–HQ)

Показатель	Группа больных (n=40)	Контрольная группа (n=20)
МЖПд, см	0,90 (0,70–0,95)	0,90 (0,84–0,94)
КДР, см	4,90 (4,80–5,10)	4,70 (4,60–4,90)
ЗСд, см	0,90 (0,70–1,00)	0,90 (0,85–0,91)
КСР, см	2,90 (2,60–3,40)	2,90 (2,70–3,20)
ФВ, %	71,98 (63,37–75,96)	69,19 (60,94–72,24)
$V_{ст}$, окр/с ⁻¹	1,08 (0,92–1,25)	1,10 (0,98–1,20)
ИОТС, у. е.	0,36 (0,28–0,40)	0,37 (0,35–0,39)
ММ, г	117,41 (100,72–131,31)	118,49 (112,32–123,68)
ИОМ, мл/г	0,91 (0,81–1,25)	0,90 (0,84–0,94)
ИСс, у. е.	0,48 (0,44–0,52)	0,42 (0,38–0,47)
ИСд, у. е.	0,62 (0,60–0,65)	0,57 (0,55–0,61)
КДД, мм рт. ст.	17,12 (16,64–17,60)*	10,40 (9,44–10,88)

* $p < 0,05$; достоверно при сравнении с показателем группы контроля.

изменения его эллипсоидной формы. Статистически значимые корреляционные связи структурно-функциональных параметров сердца с показателями диастолического наполнения ЛЖЖ демонстрировали условия прогрессирования ДД у больных этой нозологической группы. Оказалось, что прогрессирование ДД ЛЖЖ сердца у больных ССД ассоциируется с увеличениями размеров полости ЛЖЖ, толщины его стенок и ММ. При этом размеры полостей сердца не выходили за границы условно-нормальных величин, т. е. дилатации полостей сердца у обследованных пациентов не было, однако корреляции структурно-геометрических параметров ЛЖЖ с показателями его диастолической функции позволили установить особенности процессов структурного ремоделирования ЛЖЖ, в условиях которых происходит прогрессирование его ДД. У больных ССД главной причиной ухудшения диастолической функции ЛЖЖ, вероятнее всего, являлось индуцированное выраженной нейрорегуляторной активацией ремоделирование с нарастанием массы интерстициаль-

ного матрикса, результатом которого стали увеличение толщины стенок и ММ ЛЖЖ [5, 8, 13]. Таким образом, за прогрессирование ДД ЛЖЖ сердца, вероятно, ответственны не столько сами процессы гипертрофии кардиомиоцитов, дегенерации экстрацеллюлярного матрикса и немиоцитарной гиперплазии, сколько нарушения соотношений их активности и доли участия в структурной перестройке миокарда.

Выводы

1. Диастолическая дисфункция левого желудочка сердца у больных системной склеродермией развивается в условиях преобладания его нормальной геометрической модели и наличия тенденций к увеличению размеров левого предсердия, правого желудочка и индексов сферичности левого желудочка сердца.

2. Прогрессирование диастолической дисфункции левого желудочка сердца у больных системной склеродермией ассоциируется с увеличением размеров его полости, толщины его стенок и массы миокарда.

Литература

1. *Беленков Ю. Н.* Диастолическая функция сердца у больных с хронической сердечной недостаточностью и методы диагностики её нарушений с помощью тканевой миокардиальной доплер-эхокардиографии / Ю. Н. Беленков, Э. Т. Агманова // Кардиология. — 2003. — Т. 43, № 11. — С. 58–65.
2. *Ігнатенко Т. С.* Ураження серця при системній склеродермії (діагностика, аспекти патогенезу, лікування): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.02 «Внутрішні хвороби» / Т. С. Ігнатенко. — Луганськ, 2001. — 20 с.
3. Assessment of left ventricular diastolic dysfunction by tissue Doppler imaging in patients with scleroderma / A. Vitarelli, S. Maione, Y. Conde [et al.] // J. of Cardiac Failure. — 2004. — V. 10, Suppl. 1. — P. 39.
4. Heart structure and function in systemic sclerosis / W. Plazak, E. Zabinska-Plazak, A. Wojas-Pelc [et al.] // Eur. J. Dermatol. — 2002. — V. 12 (3). — P. 257–262.
5. *Molina V.* Fibrotic diseases / V. Molina, M. Blank, Y. Shoefeld // Harefuah. — 2002. — V. 141 (11). — P. 973–978, 1009.
6. Chronic myocardial infarction in the mouse: cardiac structural and functional changes / E. Lutgens, M. J. Daemen, E. D. de Muinck [et al.] // Cardiovasc. Res. — 1999. — V. 41. — P. 586–593.
7. Диагностика поражений сердца при саркоидозе органов дыхания / В. Е. Перлей, Е. В. Лебедева, В. И. Амосов [и др.] // Укр. пульмон. журн. — 2005. — № 2. — С. 50–53.
8. Cardiovascular involvement in systemic sclerosis / J. Constans, S. Skopinski, D. Barcat, C. Conri // Ann. Med. Interne (Paris). — 2002. — V. 153 (4). — P. 242–249.
9. Diastolic dysfunction in patients with systemic sclerosis detected by gated myocardial perfusion SPECT: an early sign of cardiac involvement / K. Nakajima, J. Taki, M. Kawano [et al.] // J. Nucl. Med. — 2001. — V. 42 (2). — P. 183–188.
10. *Коваленко В. Н.* Ревматические болезни: номенклатура, классификация, стандарты диагностики и лечения / В. Н. Коваленко, Н. М. Шуба. — К.: ООО Катран груп, 2002. — 214 с.
11. *Беленков Ю. Н.* Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность / Ю. Н. Беленков, Ф. Т. Агеев, В. Ю. Мареев // Сердечная недостаточность. — 2000. — Т. 1, № 2. — С. 40–44.
12. *Naqvi T. Z.* Diastolic function assessment incorporating new techniques in Doppler echocardiography / T. Z. Naqvi // Rev. Cardiovasc. Med. — 2003. — V. 4. — P. 81–99.
13. *Трушинский З. К.* О связи между гипертрофией левого желудочка и нарушением его диастолической функции при артериальной гипертензии / З. К. Трушинский, Ю. В. Довгалюк, О. Ю. Скрицкая // Тер. архив. — 2003. — Т. 75, № 3. — С. 57–59.

ЗМІНИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА СИСТЕМНУ СКЛЕРОДЕРМІЮ З СЕРЦЕВОЮ ДІАСТОЛІЧНОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ*М.М. Кочуєва, Н.О. Алексеєнко, Г.В. Лінська*

Вивчено зміни структурно-функціонального стану серця у 40 хворих на дифузну форму системної склеродермії II стадії з хронічним перебігом захворювання, I ступенем активності і діастолічною серцевою недостатністю. Встановлено, що діастолічна дисфункція лівого шлуночка серця у хворих на системну склеродермію розвивається за умов переважання його нормальної геометричної моделі, а прогресування її асоціюється зі збільшенням розмірів порожнини лівого шлуночка серця, товщини його стінок і маси міокарда.

Ключові слова: системна склеродермія, діастолічна серцева недостатність, ремоделювання серця.

CHANGES OF STRUCTURAL-FUNCTIONAL CONDITION OF HEART IN PATIENTS WITH SYSTEMIC SCLERODERMA AND DIASTOLIC HEART FAILURE*M.N. Kochueva, N.A. Alekseenko, A.V. Linskaya*

The changes of a structural-functional condition of heart in 40 patients with systemic scleroderma II stage with chronic process of disease, I degree of activity and diastolic heart failure were studied. It was established, that diastolic dysfunction of left ventricle of heart in patients with systemic scleroderma develops in conditions of prevalence of its normal geometrical model and progression of diastolic dysfunction associates with increase of sizes of a cavity of left ventricle of heart, thickness of its walls and weight of myocardium.

Key words: systemic scleroderma, diastolic heart failure, heart remodeling.

Поступила 18.03.09

ГУМОРАЛЬНЫЙ ИММУНИТЕТ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ГИПЕРТРОФИЧЕСКОМ ФАРИНГИТЕ И ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ

Ю.М. Калашник

Харьковский национальный медицинский университет

Проведено иммунологическое обследование у 33 пациентов с хроническим гипертрофическим фарингитом и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью в ротоглоточном секрете в динамике в зависимости от методов лечебного воздействия. При обострении хронического воспалительного процесса в глотке на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни отмечается нарушение местного гуморального иммунитета в виде повышения уровня IgG, увеличения содержания секреторной и мономерной форм IgA, снижения активности лизоцима. Эффективность лечения определялась повышением уровня лизоцимной активности в секрете ротовой полости, а также снижением уровня секреторной и мономерной форм IgA. Установлено, что после применения различных схем лечения у пациентов с хроническим гипертрофическим фарингитом и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью наиболее эффективным оказалось комплексное лечение с использованием антисекреторных препаратов.

Ключевые слова: хронический гипертрофический фарингит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, местный иммунитет.

Воспалительные заболевания глотки — хронические фарингиты, характеризующиеся высокой резистентностью к лечению и распространенностью, — встречаются у 3–5 % населения [1, 2].

Лимфоаденоидное глоточное кольцо, находящееся на стыке дыхательного и пищеварительного трактов, является первым защитным барьером, активность которого обусловлена возникающими здесь неспецифическими иммунокомпетентными реакциями, сопровождающимися созреванием и дифференцировкой лимфоцитов, иммунокомпетентных предшественников [3, 4].

В связи с этим в этиопатогенезе хронических фарингитов все более значимое влияние приобретают нарушения местного иммунитета [5–7]. Факторами, обеспечивающими активность основных гуморальных ингредиентов защиты слизистой оболочки, являются секреторный иммуноглобулин А (sIg A), а также ряд белково-углеводных соединений — лизоцима, гликопротеидов слизи [8]. Характер ответных реакций иммунного комплекса глотки обусловлен как раздражающими факторами внешней среды, так и системными патологическими процессами организма [6]. Среди последних заслуживают особого внимания рецидивирующие патологические забросы содержимого желудка в пищевод и глотку, способст-

вующие развитию гастроэзофагеальной рефлюксной болезни [9].

Таким образом, на фоне постоянных гастроэзофагеальных кислотно-пептических рефлюксов в наиболее высокоинтенсивной зоне активного раздражения происходят развитие и хронизация патологических процессов глотки. Это приводит к тому, что проблема лечения хронических фарингитов несмотря на прогресс в разработке методов терапии больных с данной патологией остается актуальной задачей клинической оториноларингологии.

Проведенные нами ранее клинико-цитологические исследования у больных с хроническим гипертрофическим фарингитом при сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезни показали зависимость качественного характера местных фарингеальных проявлений от вида лечения [10].

Целью настоящего исследования явилась оценка динамических изменений состояния местного иммунитета как критерия эффективности проводимого лечения у больных с хроническим гипертрофическим фарингитом на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни.

Материал и методы. Проведены иммунологические исследования в ротоглоточном секрете у 33 пациентов с хроническим гипертрофическим фарингитом на фоне

гастроэзофагеальной рефлюксной болезни в период обострения заболевания и после лечения. В зависимости от вида лечебных мероприятий пациенты были разделены на две группы. В 1-ю группу вошли 17 лиц, получавших комбинированное лечение, включающее устранение симптомов как хронического гипертрофического фарингита, так и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Местное (фарингеальное) лечение состояло из криохирургического воздействия (5–6 сеансов криоаппликаций через день с экспозицией в 50–60 с) криозондом КМ-22 на лимфоаденоидную ткань заднебоковой стенки глотки. В последующем использовали местный антибиотик «Биопарокс» по 4 ингаляции 4 раза в день на протяжении 8–10 дней. В гастроэзофагеальной терапии применяли блокатор желудочной секреции, тормозящий активность H^+-K^+-ATP азы в париетальных клетках желудка, — «Пульцет» по 40 мг 2 раза в сутки перед едой длительностью 2–4 недели. Одновременно назначали стимулятор моторики желудочно-кишечного тракта «Мотилиум» по 10 мг 3–4 раза в день за 30 мин до еды на протяжении 10–12 дней.

Во 2-й группе, состоящей из 16 пациентов, использовали лечение по описанной схеме, направленное только на элиминацию патологического очага в глотке при хроническом гипертрофическом фарингите. Контрольная группа состояла из 15 здоровых лиц.

Состояние местного иммунитета оценивали по содержанию иммуноглобулинов разных форм: мономерного и секреторного IgA, IgG — в секрете ротовой части глотки методом радиальной иммунодиффузии по G. Mancini с соавт. [11] с применением набора реактивов ГНЦ «Медицинская иммунология», «Хема-Медика» (РФ). Активность лизоцима определяли нефелометрическим методом по О.В. Бухарину, Н.В. Васильеву [12].

Статистическую обработку данных проводили по t-критерию Стьюдента и с применением метода углового преобразования (ϕ) по Фишеру.

Результаты. При определении состояния местной иммунологической реактивности у больных с хроническим гипертрофическим фарингитом и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью до лечения в острый период в сравнении с таковой у практически здоровых людей выявили значительные нарушения гуморального иммунитета. Уровень мономерной и секреторной форм IgA повышался относительно нормы, что составляло ($0,92 \pm 0,03$) г/л ($p < 0,001$) и ($483,90 \pm 39,08$) мкг/мл ($p < 0,001$) соответственно (таблица).

После лечения в обеих группах выявлена тенденция к улучшению показателей мономерной формы IgA в ротоглоточном секрете: его уровень составил ($0,60 \pm 0,04$) г/л ($p < 0,001$) и ($0,75 \pm 0,04$) г/л ($p < 0,001$) против ($0,92 \pm 0,03$) г/л до лечения. Однако наиболее выраженное восстановление уровня IgA отмечалось у больных 1-й группы, получавших комбинированное лечение хронического гипертрофического фарингита и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни, с достоверностью различия между обеими группами ($p < 0,02$).

Аналогичная картина была характерна и для секреторной формы IgA. После комплексного лечения с использованием антисекреторных препаратов у пациентов 1-й группы наблюдается статистически достоверное снижение уровня sIgA — ($303,13 \pm 36,83$) мкг/мл против ($483,90 \pm 39,08$) мкг/мл до лечения ($p < 0,01$). Данный показатель значительно превышал таковой группы контроля — ($124,76 \pm 8,90$) мкг/мл. Концентрация IgG была высокой во всех исследуемых группах как до лечения [($0,40 \pm 0,01$) г/л], так и после [($0,29 \pm 0,02$) г/л в 1-й

Изменения уровня иммуноглобулинов в ротоглоточном секрете у пациентов с хроническим гипертрофическим фарингитом и сопутствующей гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=15)	До лечения (n=33)	После лечения	
			1-я группа (n=17)	2-я группа (n=16)
IgA, г/л	$0,23 \pm 0,02$	$0,92 \pm 0,03^*$	$0,60 \pm 0,04^*$ $p_1 < 0,001$	$0,75 \pm 0,04^*$ $p_1 < 0,01$; $p_2 < 0,02$
IgG, г/л	$0,19 \pm 0,01$	$0,40 \pm 0,01^*$	$0,29 \pm 0,02^*$; $p_1 < 0,001$	$0,35 \pm 0,02^*$; $p_2 < 0,05$
sIgA, мкг/мл	$124,76 \pm 8,90$	$483,90 \pm 39,08^*$	$303,13 \pm 36,83^*$; $p_1 < 0,01$	$401,86 \pm 41,40^*$

Примечание. * $p < 0,001$, достоверно при сравнении с контролем. Показатели достоверны при сравнении с показателем: p_1 — до лечения; p_2 — 1-й группы после лечения.

групі і $(0,35 \pm 0,02)$ г/л — во 2-й] по порівнянню с такою в групі клінічно здорових осіб $[(0,19 \pm 0,01)$ г/л]. Колебання при ліченні були більш виражені в 1-й групі, во 2-й групі отмечалась тенденція к снижению концентрации IgG.

Уровень лизоцима статистически достоверно снижался до лічення и соответствовал $(7,02 \pm 0,26)$ мкг/мл против $(17,48 \pm 0,42)$ мкг/мл в контроле.

Позитивное действие терапии на показатель неспецифической резистентности лизоцим наблюдалось у пациентов 1-й группы — повышение более чем в 2 раза — до $(15,37 \pm 0,53)$ против $(7,02 \pm 0,26)$ мкг/мл. Однако при монотерапии рефлюкс-ассоциированной формы фарингита статистически достоверного увеличения уровня лизоцима не наблюдалось, что свидетельствует о том, что без уменьшения повреждающего действия рефлюктанта, восстановления уровня лизоцимной активности не происходит — от $(7,02 \pm 0,26)$ до $(9,89 \pm 0,67)$ мкг/мл.

Таким образом, при обострении хронического воспалительного процесса в глотке на фоне гастроэзофагеальной рефлюксной болезни до лічення отмечается нарушение местного гуморального иммунитета в ротоглоточном секрете в виде повышения уровня IgG, увеличения содержания секреторной и мономерной форм IgA и снижения уровня лизоцима.

Лечение методом криохирургического воздействия, совмещенное с консерватив-

ной местной противовоспалительной терапией у больных с хроническим гипертрофическим фарингитом, оказывает положительное действие на формирование секреторной защиты и прежде всего на sIgA и лизоцим, что подтверждается в исследованиях М.С. Плужникова [6].

Кроме того, установлено, что на фоне различных схем лечения у пациентов с хроническим гипертрофическим фарингитом и гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью наиболее эффективным оказалось комплексное лечение в 1-й группе с использованием антисекреторных препаратов.

Позитивное влияние на состояние мукозального иммунитета при комплексном воздействии объясняется очевидным противовоспалительным действием лечения с дальнейшей нормализацией иммунных факторов с учетом элиминации раздражающего ацидопептического фактора.

Эффективность комплексного лечения определялась повышением уровня лизоцимной активности в секрете ротовой полости, а также снижением уровня секреторной и мономерной форм IgA.

Вывод

Снижение или нейтрализация кислотно-пептического агента ослабляет негативное воздействие патогенетической роли гастроэзофагеальной рефлюксной болезни на течение хронического гипертрофического фарингита.

Литература

1. *Купчик О. Л.* Клініко-імунологічна оцінка ефективності застосування карофлава при хронічному атрофічному фарингіті : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.09 «Оториноларингологія» / О. Л. Купчик. — К., 2001. — 15 с.
2. *Каманин Е. И.* Серологическая оценка деструктивных процессов в глотке при консервативном и криохирургическом лечении больных хроническим гипертрофическим фарингитом / Е. И. Каманин, Н. В. Панова // Вестник оториноларингологии. — 2003. — № 3. — С. 20–22.
3. Зв'язок хронічного тонзиліту з хронічними запальними процесами в організмі за даними електропунктурної діагностики / Д. І. Заболотний, В. І. Луценко, І. С. Зарицька, О. Г. Рильська // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. — 2003. — № 4. — С. 16–18.
4. *Кіщук В. В.* Імунологічні механізми захисних функцій лімфоносоного кільця в нормі та при патології / В. В. Кіщук, А. Д. Бондарчук // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. — 2005. — № 2. — С. 84–90.
5. *Гофман В. Р.* Состояние иммунной системы при острых и хронических заболеваниях ЛОР-органов / В. Р. Гофман, В. С. Смирнов // Иммунодефицитные состояния / [под ред. В. С. Смирнова и И. С. Фрейдлина]. — СПб., 2000. — С. 163–187.
6. *Плужников М. С.* Фарингит (клинико-иммунологические аспекты и криохирургия) / М. С. Плужников. — СПб. : Диалог, 2006. — 116 с.
7. *Коляда Т. И.* Иммуномодулирующий эффект тиотриазолина при хроническом атрофическом фарингите у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС / Т. И. Коляда, Н. О. Шушляпина // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. — 2007. — № 5. — С. 38–45.
8. *Мельников О. Ф.* Диагностика иммунодефицитов при патологии слизистой оболочки на основе определения иммуноглобулинов в секретах (новая концепция) / О. Ф. Мельников, Д. И. Заболотный. — К., 2003. — 30 с.

9. Otolaryngologic manifestations of gastro-esophageal reflux disease in Lagos / O. A. Somefun, C. B. Wanda, A. A. Adesanya [et al.] // Niger Postgrad. Med. J. — 2006. — V. 13, № 3. — P. 225–229.
10. Журавлев А. С. Особенности течения хронического гипертрофического фарингита у пациентов с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью / А. С. Журавлев, Ю. М. Калашник // Журн. вушних, носових і горлових хвороб. — 2009. — № 2. — С. 37–42.
11. Mancini G. Immunochemical quantification the antigen by single radial immunodiffusion / G. Mancini, A. O. Carbonara, J. F. Heremans // Immunochemistry. — 1965. — V. 2, № 3. — P. 235–254.
12. Бухарин О. В. Лизоцим и его роль в биологии и медицине / О. В. Бухарин, Н. В. Васильев. — Томск, 1974. — 209 с.

ГУМОРАЛЬНИЙ ІМУНІТЕТ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ГІПЕРТРОФІЧНОМУ ФАРИНГІТІ ТА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНІЙ РЕФЛЮКСНІЙ ХВОРОБІ

Ю.М. Калашник

Проведено імунологічне обстеження у 33 хворих з хронічним гіпертрофічним фарингітом та гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою у ротоглотковому секреті в динаміці в залежності від методів лікувального впливу. При загостренні хронічного запального процесу у глотці на тлі гастроэзофагеальної рефлюксної хвороби відмічається порушення місцевого гуморального імунітету у вигляді підвищення рівня IgG, збільшення вмісту секреторної та мономерної форм IgA, зниження лізоциму. Ефективність лікування виявлялась підвищенням рівня лізоцимної активності у секреті ротової порожнини та зниженням рівня секреторної і мономерної форм IgA. Встановлено, що після застосування різних схем лікування у хворих з хронічним гіпертрофічним фарингітом та гастроэзофагеальною рефлюксною хворобою найбільш ефективним було комплексне лікування з використанням антисекреторних препаратів.

Ключові слова: *хронічний гіпертрофічний фарингіт, гастроэзофагеальна рефлюксна хвороба, місцевий імунітет.*

HUMORAL IMMUNITY IN PATIENTS WITH CHRONIC HYPERTROPHIC PHARYNGITIS AND GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE

Yu.M. Kalashnik

The immune response in 33 patients with chronic hypertrophic pharyngitis and gastroesophageal reflux disease in the stomatopharyngeal fluid in dynamics depending on an approach of cure was carry into. The investigations show, that acute period of chronic disease is accompanied by a reliable increase of the level of monomeric and secretory forms of immunoglobulin A, immunoglobulin G, and also a lysozyme decrease. The efficiency of the conducted therapy revealed the rising of lysozyme activity in the stomatopharyngeal fluid and reduction of the level of monomeric and secretory forms of immunoglobulin A. It was established, that the most effective treatment was in the patients with addition of antisecretory medicines after use of the different types of the therapy in patients with chronic hypertrophic pharyngitis and gastroesophageal reflux disease.

Key words: *chronic hypertrophic pharyngitis, gastroesophageal reflux disease, local immunity.*

Поступила 14.04.09

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ СИЛИКОЗА НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

И.Ф. Костюк, Е.П. Нагорная, М.А. Лесовая

Харьковский национальный медицинский университет

Научно-исследовательский институт гигиены труда и профзаболеваний ХНМУ

Обследован 101 больной силикозом, у 71 из которых установлена сопутствующая артериальная гипертензия. При сочетании силикоза с артериальной гипертензией установлены более выраженные признаки фиброза, эмфиземы легких, бронхита. При сочетанной патологии чаще определяется более выраженная одышка, влажный кашель, более значительные вентиляционные нарушения по смешанному рестриктивно-обструктивному типу. Особенности клинической картины силикоза на фоне артериальной гипертензии должны учитываться при проведении лечебных и профилактических мероприятий у больных с сочетанной патологией.

Ключевые слова: *силикоз, артериальная гипертензия, клинические особенности.*

Одной из серьезных проблем профпатологии являются пневмокониозы, составляющие в Украине 25,2 % от общего числа профессиональных заболеваний [1]. Силикоз — наиболее распространенный и тяжело протекающий пневмокониоз, обусловленный длительным вдыханием пыли, содержащей свободную двуокись кремния. У рабочих литейного производства силикоз составляет 40 % всех «пылевых» заболеваний органов дыхания [2].

Артериальная гипертензия (АГ) широко распространена в экономически развитых странах (до 25 %), а в Украине ее распространенность достигает 40 % взрослого населения [3]. Согласно данным [4], частота АГ у рабочих различных отраслей промышленности достигает 84,6 %.

В настоящее время нередко встречается сочетание профессиональной патологии с общими заболеваниями, особенно с патологией сердечно-сосудистой системы. Частое сочетание АГ и бронхолегочной патологии (до 40 %) делает изучение кардиопульмональных взаимоотношений при сопутствующей патологии особенно актуальным [5, 6]. При сочетанном течении бронхолегочной патологии и АГ бесспорным и закономерным является взаимное отягощение течения заболеваний. Изучение клинических особенностей сочетанной патологии способствует усовершенствованию диагностики и своевременной терапии.

Силикоз характеризуется диффузным разрастанием в легких соединительной тка-

ни и образованием характерных узелков. Он приводит к развитию дыхательной недостаточности, в основе которой лежат морфологические и функциональные изменения бронхолегочной ткани. Вовлекается в патологический процесс и гемодинамика, что во многом определяет особенности клинического течения силикоза.

Описаны клинические аспекты силикоза (развитие, течение, прогрессирование), однако особенности течения силикоза на фоне АГ изучены недостаточно.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение особенностей течения силикоза на фоне АГ.

Материал и методы. Обследован 101 больной силикозом I–II стадий, с медленно прогрессирующим течением. Узелковая форма силикоза установлена у 55,4 % лиц, интерстициальная — у 44,6 %. Рентгенологические признаки эмфиземы легких определялись у 82,2 %. Все обследованные — мужчины. Возраст больных составил в среднем ($54,90 \pm 4,87$) года. У 71 (70,3 %) человека наряду с силикозом установлена АГ II ст. (основная группа) и у 30 (29,7 %) больных силикозом артериальное давление было нормальным (группа сравнения). Контрольную группу составили 10 практически здоровых лиц.

Как в основной группе, так и в группе сравнения большая часть больных были лица в возрасте 50 лет и старше (81,7 и 73,3 % соответственно). По профессиональной принадлежности чаще всего среди обследован-

ных лиц встречались обрубки, формовщики и плавильщики (68,5 %). В ходе производственного процесса обследованные лица подвергались воздействию ряда неблагоприятных факторов производственной среды. Среди них ведущая роль принадлежит производственной пыли, концентрации которой нередко превышали предельно допустимые уровни в десятки раз. Продолжительность работы во вредных условиях составила в среднем (22,70±5,41) года.

Был проведен анализ жалоб больных, анамнеза заболевания, профессионального маршрута, данных объективного и инструментально-лабораторного обследования.

Диагноз силикоза устанавливали согласно «Списку профессиональных заболеваний» и классификации пневмокониозов (2002) (постановление Кабинета Министров Украины от 08.11.00 № 1662, приказ МЗ Украины от 29.12.00 № 374/68/338), диагноз АГ — в соответствии с классификацией ВОЗ/МОГ (2003) и рекомендациями Украинской ассоциации кардиологов (2004).

Функцию внешнего дыхания (ФВД) определяли с помощью компьютерной спирометрии («Master-Screen», Erich Jaeger, Германия) с регистрацией петли «поток-объем». Для количественного выражения субъективной оценки выраженности одышки использовали визуальную аналоговую шкалу, модифицированную по Borg. Результаты обработаны статистически.

Результаты и их обсуждение. При клиническом обследовании больных силикозом были выявлены следующие особенности.

Наиболее характерной жалобой пациентов была одышка, которая отмечалась у всех больных и рассматривалась как проявление прежде всего легочной недостаточности I–II ст. вследствие развития пневмофиброза и снижения эластичности ткани легких, а также обструктивных изменений дыхательных путей. Последние могут быть связаны с развитием бронхоспазма, пассивным сужением просвета дыхательных путей в результате перибронхиального фиброза, нарушением коллагеново-эластического каркаса легких [7]. У 54,4 % обследованных лиц одышка возникала при привычной физической нагрузке и выявлялась только при детальном, целенаправленном опросе. У 45,6 % больных силикозом одышка возникала при незначительной нагрузке.

Согласно критериям оценки степени выраженности (тяжести) одышки по Borg, у 69,3 % больных она была незначительной

и соответствовала 2 баллам, у 30,7 % пациентов одышка была средней степени тяжести (3 балла). А в среднем интенсивность одышки по всей группе составила (2,37±0,50) балла.

Установлено, что у больных силикозом с АГ (основная группа) чаще, чем у больных без АГ (группа сравнения), одышка возникала при незначительной физической нагрузке (54,9 % против 23,3 %; $p < 0,05$) и реже — при привычной физической нагрузке (45,1 % против 76,7 %; $p < 0,01$). Выраженность одышки по шкале Borg также была выше в основной группе, чем в группе сравнения. Большую частоту и выраженность одышки у больных с сопутствующей патологией можно объяснить тем фактом, что на фоне вентиляционных нарушений, вызванных силикозом, АГ еще и сама по себе вызывает вентиляционные нарушения. Согласно данным [8, 9], у 56,0–69,8 % лиц с АГ даже без сопутствующей патологии органов дыхания наблюдаются респираторные расстройства, а одышка не была связана с сердечной недостаточностью.

Еще одной достаточно частой жалобой обследованных больных силикозом был кашель. Он был незначительным и непостоянным, сухим (41,6 %) или сопровождался выделением незначительного количества слизистой мокроты (58,4 %). Возникал кашель обычно утром, у некоторых больных на протяжении дня. Можно предположить, что этот признак связан с раздражающим действием пыли на слизистую оболочку верхних дыхательных путей и развитием хронического бронхита [7]. Следует отметить, что 55,9 % обследованных лиц были злостными курильщиками.

Таким образом, курение и наличие хронического бронхита обусловили значительный удельный вес лиц с кашлем среди наших пациентов [10].

У лиц основной группы чаще определялся влажный кашель (у 63,4 %), у лиц группы сравнения — сухой (53,3 %), т. е. в основной группе чаще, чем в группе сравнения, определялось более выраженное течение бронхита.

Характерной и распространенной жалобой при силикозе является также боль в грудной клетке. У наших больных жалобы на боль в грудной клетке выявлялись у 82,2 % обследованных. При этом боль была неопределенной, непостоянной и неинтенсивной, без определенной локализации и чаще связана с актом дыхания. У некото-

рых больных боль локализовалась в межлопаточной области (у 49,5 %), боль ниже лопаток справа имела место у 32,7 %. У одних отмечалось чувство стеснения в груди, у других — скованность или покалывание в грудной клетке. Наличие болей в грудной клетке можно связать с развитием спаечного процесса в плевральной полости в результате микротравматизации плевры частицами пыли, попадающими через лимфатическую систему легких. Рентгенологические признаки, подтверждающие наличие спаечных процессов в плевре в виде утолщения междолевой плевры и плевродиафрагмальных спаек, определялись нами у 52,5 % обследованных. Развитие силикоза на фоне АГ не оказывало влияния на характеристику и частоту болей в грудной клетке.

Данные клинического обследования были дополнены результатами изучения ФВД у больных силикозом. У больных силикозом выявлено снижение статических и динамических легочных объемов: ЖЕЛ < 70 % у 67,3 % обследованных, ФЖЕЛ < 79 % у 84,2 % и ОФВ₁ < 80 % у 85,1 %. Средние показатели изучаемых объемов среди больных силикозом были существенно ниже, чем среди лиц контрольной группы. Так, ЖЕЛ в процентах от должной величины составила (68,0 ± 8,1) % против (90,7 ± 3,2) %, ФЖЕЛ — (65,4 ± 10,4) % против (99,4 ± 3,9) % и ОФВ₁ — (61,0 ± 9,2) % против (88,8 ± 2,4) % (p < 0,01).

При анализе показателей, характеризующих проходимость воздухоносных путей, установлено, что у 32,7 % пациентов отношение ОФВ₁/ФЖЕЛ было ниже 70,0 %, а у 67,5 % находилось в пределах нормы. В среднем этот показатель составил (74,90 ± 9,39) % и был достоверно ниже, чем у здоровых лиц [(105,4 ± 3,6) %; p < 0,01].

Таким образом, у обследованных лиц с силикозом установлено нарушение ФВД по рестриктивному типу с присоединением обструктивного компонента, что указывает не только на снижение эластичности легочной ткани при силикозе, но и на нарушение бронхиальной проходимости.

При изучении показателей ФВД в группе лиц с сопутствующей АГ мы установили, что снижение ЖЕЛ < 70 % у них определялось чаще, чем в группе сравнения (73,3 и 53,3 %; p < 0,05). Средний показатель ЖЕЛ в основной группе был немного ниже, чем в группе сравнения [(67,20 ± 7,18) % против (70,00 ± 9,67) %; p > 0,05] и значительно ниже, чем в контрольной группе [(67,20 ±

7,18) % против (90,70 ± 3,20) %; p < 0,01]. Изучение динамических объемов легких показало, что в основной группе было больше пациентов со снижением ФЖЕЛ < 79 %, чем в группе сравнения (88,7 % против 73,3 %; p < 0,05). Снижение ОФВ₁ < 80 % также чаще определялось в основной группе, чем в группе сравнения (у 91,5 % против 70,0 %; p < 0,05).

Таким образом, у пациентов основной группы определялись более выраженные нарушения ФВД: статические и динамические показатели снижаются чаще, чем у больных без АГ.

Доказано, что ФВД может нарушаться при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Например, снижение ОФВ₁ считают даже одним из предикторов кардиоваскулярной смертности [11]. При развитии респираторных расстройств у лиц с АГ возникает одышка, изменяются такие параметры ФВД, как легочные объемы, проходимость бронхиального дерева и др., причем с увеличением выраженности АГ эти показатели ухудшаются. Патогенез этих процессов до конца не изучен. В доступной литературе имеются указания на изменения нервной регуляции дыхания, холинэргического механизма нарушения проходимости дыхательных путей. В то же время изменения дыхательных объемов наблюдались и у больных с АГ на фоне первичной симпатикотонии. Описаны изменения артериального давления при бронхолегочной патологии в зависимости от выраженности обструктивного синдрома. Среди причин повышения артериального давления при заболеваниях органов дыхания называют гипоксию, повышение активности ренин-ангиотензиновой системы, уровня катехоламинов, ухудшение реологических свойств крови [8, 9, 12].

Учитывая эти данные, можно считать, что выявленные нами более выраженные изменения легочной вентиляции у больных с сочетанной патологией вполне закономерны, поскольку одновременные нарушения со стороны сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем оказывают взаимоотягощающее влияние.

Выводы

1. Течение силикоза у обследованных лиц характеризовалось преимущественным развитием начальной (первой) стадии заболевания с медленно прогрессирующим течением, развитием узелкового типа фиброза и эмфиземы легких.

2. Силикоз проявлявся маловираженою клінічною симптоматикою при наявності характерних рентгенологічних ознак захворювання. Вентиляційні порушення розвивалися по змішаному типу за рахунок пневмофіброзу, зниження еластичності тканин легких і залучення в патологічний процес бронхіального дерева.

3. У хворих силикозом на фоні артеріальної гіпертензії встановлено більш виражені клінічні ознаки: частіше виникала одышка при незначительній фізичній навантаженні, характеризується більшою вираженістю по шкалі Borg, а

також визначалися більш виражені клінічні ознаки бронхіту.

4. Супутуюча артеріальна гіпертензія сприяє розвитку у хворих силикозом більш значущих вентиляційних порушень, проявляються змішаними рестриктивно-обструктивними змінами. При цьому встановлено частіше зниження як об'ємних, так і швидкісних показників.

Оцінка клінічних особливостей силикоза в поєднанні з артеріальною гіпертензією повинна враховуватися при проведенні лікувальних і профілактичних заходів.

Література

1. Про стан професійної захворюваності в Україні в 2001–2005 роках : інформаційний лист [Електронний ресурс] / МОЗ України. — 17.07.06. — Режим доступу : <http://www.moz.gov.ua/ua/main/icsm/sesdocs/?docID=6479>.
2. Нагорна О. П. Виявлення пилкових захворювань легень у робітників машинобудування / О. П. Нагорна // Медицина сьогодні і завтра. — 2001. — № 3. — С. 54–56.
3. Небиеридзе Д. В. Комбінована терапія артеріальної гіпертензії: сучасні підходи / Д. В. Небиеридзе // Фарматека. — 2006. — № 3 (118). Ендокринологія, кардіологія. — С. 1–3.
4. Захарьєва С. В. Фактори ризику розвитку артеріальної гіпертензії у працівників машинобудування / С. В. Захарьєва, Н. А. Пасечна // Медицина праці та промислова екологія. — 2006. — № 1. — С. 15–20.
5. Палеев Н. Р. Існує чи не існує первинна артеріальна гіпертензія? / Н. Р. Палеев, Н. А. Распопова, Е. Г. Шуганов // Тер. архів. — 2002. — № 9. — С. 78–81.
6. Супутуюча патологія у хворих силикозом і силикотуберкульозом / Н. С. Диненко, Р. М. Тюкачева, О. А. Дегтярев, Р. С. Алексєєва // 6-й Національний конгрес по захворюванням органів дихання, Новосибірськ, 1–4 липня 1996 г. : Сб. резюме. — Новосибірськ, 1996. — С. 1488.
7. Величковський Б. Т. Нові дані про етіологію професійних захворювань легень пилевої етіології / Б. Т. Величковський // Пульмонологія. — 1995. — № 1. — С. 6–16.
8. Сейсембеков Т. З. Функція зовнішнього дихання при артеріальній гіпертензії I і II ступеня / Т. З. Сейсембеков, І. Ю. Козлова, Г. Т. Смаїлова // Тер. архів. — 2002. — № 12. — С. 27–29.
9. Козлова Ю. І. Особливості функції зовнішнього дихання при артеріальній гіпертензії [Електронний ресурс] / Ю. І. Козлова // Вестник. — 2006. — № 2_28. — Режим доступу до журн. : http://80.249.18.162.static.fastcom.kz/Vestnik/No2_28_2006/39.pdf.
10. Пікас О. Б. Вплив диму цигарок на вологовиділення та сурфактант легень / О. Б. Пікас, В. І. Петренко // Український терапевтичний журнал. — 2001. — № 4. — С. 62–63.
11. Sunyer J. Level of FEV1 as a predictor of all-cause and cardiovascular mortality: an effect beyond smoking and physical fitness? / J. Sunyer, C. Ulrik // Eur. Respir. J. — 2005. — V. 25. — P. 587–588.
12. Клініко-функціональні особливості артеріальної гіпертензії при хронічному бронхообструктивному синдромі / В. С. Задионченко, Н. В. Кузьмичева, А. А. Свиридов [і др.] // Тер. архів. — 2000. — № 1. — С. 51–55.

КЛІНІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ СИЛІКОЗУ НА ТЛІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ

І.Ф. Костюк, О.П. Нагорна, М.А. Лісова

Обстежений 101 хворий на силикоз, з них у 71 був силикоз у поєднанні з артеріальною гіпертензією. У хворих з супутньою патологією встановлено більш виражені ознаки фіброзу, емфіземи легень, бронхіту. При поєднанні патологій частіше визначається більш виражена задишка, вологий кашель, більш значні вентиляційні порушення за змішаним рестриктивно-обструктивним типом. Особливості клінічної картини силикозу на тлі артеріальної гіпертензії повинні враховуватися при проведенні лікувальних та профілактичних заходів у хворих з поєднаною патологією.

Ключові слова: силикоз, артеріальна гіпертензія, клінічні особливості.

**CLINICAL PECULIARITIES OF SILICOSIS AGAINST THE ARTERIAL HYPERTENSION
BACKGROUND**

I.F. Kostyuk, E.P. Nagornaya, M.A. Lesovaya

101 patients in silicosis (in 71 persons — silicosis combined with arterial hypertension) were examined. The presence of more pronounced signs of fibrosis, emphysema, bronchitis in patients with accompanying pathology determined. The frequent occurrence of more expressed short breath, productive cough, greater mixed, restrictive-obstructive ventilation abnormalities in patients with accompanying pathology detected. These findings should be taken into account while holding medical and preventive measures in patients with combined pathology.

Key words: *silicosis, arterial hypertension, accompanying pathology.*

Поступила 13.02.09

ПОКАЗНИКИ ОБМІНУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ У ХВОРИХ НА ВІБРАЦІЙНУ ХВОРОБУ З СУПУТНИМ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

В.А. Капустник, О.Л. Архипкіна

Харківський національний медичний університет

Досліджували стан сполучної тканини у хворих на вібраційну хворобу та хронічне обструктивне захворювання легень. Визначали вміст глікозаміногліканів, оксипроліну, колагенолітичну активність та вміст еластази у сироватці крові. Встановлено, що більш виражені зміни виявлені у хворих основної групи, що зумовлено наявністю запального процесу у легенях.

Ключові слова: *вібраційна хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень, сполучна тканина.*

У багатьох галузях промисловості головним шкідливим фактором виробництва є вібрація. Встановлено, що на її дію реагують більшість органів та систем людини [1]. На перших етапах зміни носять адаптаційний характер та в більшості випадків не перевищують фізіологічної норми, але у подальшому спостерігається зрив компенсаторних механізмів [2].

Особливу увагу у формуванні відповідних реакцій організму на різні патологічні стани приділяють сполучній тканині. Сучасна наука розглядає сполучну тканину як сукупність різних видів тканин, які мають спільне походження та структуру. Сполучна тканина виконує різноманітні життєво важливі функції в організмі людини, забезпечує строму органів та структуру тканин, постійність тканинної проникності, водно-сольової рівноваги, імунологічний захист та опорну функцію. Вона формує внутрішнє середовище організму, через яке усі структурні елементи отримують поживні речовини та віддають продукти метаболізму. Таким чином, сполучна тканина є складною структурною та багатофункціональною системою, яка об'єднує в єдине ціле різні органи та тканини організму. Від метаболічних процесів, які відбуваються у сполучній тканині, залежать процеси адаптації організму, стабільність його органів та систем. Проведені поодинокі дослідження стосовно стану сполучної тканини у хворих на вібраційну хворобу (ВХ), але вони не дають цілісного уявлення про її патогенетичну роль у формуванні цієї патології [3].

Висока розповсюдженість поєднання ВХ з хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ) негативно впливає на перебіг обох захворювань [4]. ХОЗЛ займає одне з провідних місць щодо інвалідизації хворого та скорочення тривалості життя. В його патогенезі лежить хронічний запальний процес, який і є ключовим моментом прогресування захворювання [5, 6]. Якщо патологічний процес супроводжується не ефективною резорбцією сполучної тканини, надмірною регенерацією та репарацією, це призводить до спотворення нормальної архітектоніки легеневої тканини та розвитку пнеумофіброзу [7, 8]. При ХОЗЛ спостерігається активація альвеолярних макрофагів і нейтрофілів та викид ними ферментів з потужною деструктивною дією: еластази, колагенази, катепсинів В, С та G, металопротеїназ. Протеолітичні ферменти викликають деградацію усіх компонентів позаклітинного матриксу паренхіми легень, що руйнує еластичний каркас тканин і порушує нормальну архітектоніку легень, при цьому тонкі еластичні волокна міжальвеолярних перетинок руйнуються скоріше, ніж їх пучки, що і призводить до формування емфіземи [9, 10].

Роль та місце сполучної тканини у складних патогенетичних механізмах формування професійної патології, викликаній впливом вібрації, а особливо у поєднанні з ХОЗЛ, привернуло нашу увагу при вивченні поєданого перебігу вказаних захворювань.

Метою даної роботи було визначення метаболічних змін у сполучній тканині у

хворих на вібраційну хворобу та хронічне обструктивне захворювання легень.

Матеріал і методи. Під спостереженням перебувало 87 хворих, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у клініці Харківського НДІ гігієни праці та профзахворювань ХНМУ та на момент обстеження мали встановлений діагноз професійного захворювання.

До 1-ї групи віднесено 39 пацієнтів з ВХ від дії локальної вібрації. Усі обстежені — особи чоловічої статі, середній вік яких склав $(51,0 \pm 1,5)$ року. За професією це були клепальники, слюсарі механоскладальних робіт, шліфувальники, наждачники, обрубники, які контактували з вібрацією впродовж $(19,5 \pm 1,7)$ року. 2-гу клінічну групу становили 47 хворих на ВХ від дії локальної вібрації, поєднану з ХОЗЛ I–II стадій у фазі загострення. Всі обстежені 2-ї групи — особи чоловічої статі. Середній вік обстежених пацієнтів 2-ї групи становив $(54,0 \pm 1,6)$ року. За професійним складом вони поділялися на обрубників, формувальників, шліфувальників, наждачників. Стаж роботи у контакті з вібрацією — $(18,4 \pm 1,2)$ року.

Групу контролю склали 20 практично здорових осіб, які не мають контакту з вібрацією та хронічних захворювань дихальної системи, і можуть бути порівняні за віком та статтю з обстеженими основних груп.

Стан сполучної тканини оцінювали шляхом дослідження елементів міжклітинної речовини, волокнистих структур та активності ферментів катаболізму колагену та еластину. Для цього у сироватці крові визначали рівень сумарних глікозаміногліканів (ГАГ), вільного оксипроліну (ВОП) та пептиднозв'язаного оксипроліну (ПЗОП), а також обчислювали співвідношення ВОП і ПЗОП та вивчали колагенолітичну активність (КА) плазми за методами П.Н. Шараєва зі співавторами [11–13]. Рівень еластази визначали імуноферментним методом за допомогою набору

реактивів PMN Elastase Human ELISA фірми BioVendor (Чехія).

Статистичну обробку одержаних даних проводили з використанням програми Statistica 6.0 for Windows.

Результати та їх обговорення. Проведені дослідження показали, що у хворих обох клінічних груп мають місце метаболічні зміни стану сполучної тканини. Дані, отримані при виконанні роботи, представлені у таблиці. Аналіз результатів дослідження основної речовини сполучної тканини показав значне підвищення рівня глікозаміногліканів відносно контролю у обох групах обстежених пацієнтів: у 1-й групі — у 2,8 раза, у 2-й — у 2,9 раза, що свідчить про посилення фібропластичних процесів у обстежених пацієнтів. На наш погляд, метаболічні зміни основної речовини сполучної тканини набули максимальних змін під дією вібраційного подразника, тому рівень глікозаміногліканів у пацієнтів обох клінічних груп між собою значно не розрізнявся. Можна припустити, що розвиток системного фіброзу є одним з тригерних механізмів фіброзування легень та значно підвищує можливість формування ХОЗЛ.

Крім того, нами виявлені зміни іншого маркера сполучної тканини — оксипроліну. Так, рівень вільного оксипроліну в сироватці крові хворих на ВХ вірогідно перевищував такий у здорових: у 1-й групі — $(16,21 \pm 0,18)$ мкмоль/л; у контрольній — $(13,80 \pm 0,36)$ мкмоль/л ($p < 0,05$), а при поєднаному перебігу ВХ з ХОЗЛ був ще вищим: $(18,40 \pm 0,02)$ мкмоль/л ($p < 0,05$). Високий рівень вільного оксипроліну у сироватці крові обстежених хворих свідчить про підвищену швидкість розпаду колагену в тканинах. Виявлені більш виражені зміни концентрації у сироватці крові пептиднозв'язаного оксипроліну: $(35,07 \pm 0,21)$ мкмоль/л — у хворих 1-ї групи; $(59,02 \pm 0,17)$ мкмоль/л — у хворих 2-ї групи;

Показники елементів сполучної тканини у обстежених хворих

Показник	Група обстежених		
	контрольна (n=20)	1-ша (n=39)	2-га (n=47)
ГАГ, мкмоль/л	$97,63 \pm 1,20^*$	$103,40 \pm 3,20^*$	$36,75 \pm 2,00$
ВОП, мкмоль/л	$16,21 \pm 0,18^*$	$18,40 \pm 0,02^*$	$13,80 \pm 0,36$
ПЗОП, мкмоль/л	$35,07 \pm 0,21^*$	$59,02 \pm 0,17^*$	$21,30 \pm 0,09$
КА, мкмоль/л/г	$39,90 \pm 1,21^*$	$35,20 \pm 0,74^*$	$9,30 \pm 0,44$
Еластаза, нг/мл	$159,64 \pm 0,70^*$	$182,40 \pm 0,50^*$	$37,16 \pm 0,90$

* $p < 0,05$.

(21,30±0,09) мкмоль/л — у контролі ($p < 0,05$). Одержані дані вказують на одночасне підвищення синтезу та швидкості розпаду колагену.

Аналіз рівнів вільного та зв'язаного оксипроліну показав значне підвищення співвідношення цих білків, особливо при поєднаному перебігу ВХ і ХОЗЛ. Збільшення показника ПЗОП/ВОП у обстежених обох клінічних груп відносно контролю: у 1-й групі — 2,16; у 2-й — 3,20; у контролі — 1,50 — свідчить про активацію колагенового синтезу та його переважання над розпадом. Дані результати характерні для активного постійного фіброзно-склерозуючого процесу та підсилення синтезу і деструкції колагену у результаті порушення метаболізму сполучної тканини.

Важливе значення для розуміння процесів склерозування має дослідження ферментних систем, які беруть участь у процесах катаболізму основних компонентів сполучної тканини. Дані щодо рівня оксипроліну обумовили визначення колагенолітичної активності плазми хворих для отримання більш детальних відомостей про обмін колагену. Підвищення колагенолітичної активності плазми було виявлено у пацієнтів обох клінічних груп: (39,90±1,21) і (35,20±0,74) мкмоль/л/г відповідно, в контролі — (9,30±0,44) мкмоль/л/г ($p < 0,05$). Проте активність колагенази була вище контролю у групі з ізольованим перебігом ВХ у 4,3 рази, а при поєднаному перебігу — у 3,8 рази. Це може свідчити про її витрати у вогнищі запалення легеневої тканини. Масивна дія протеолітичних ферментів викликає некроз пневмоцитів I типу, які заміщуються пневмоцитами II типу. Цей процес супроводжується активацією фібробластів та накопиченням колагенів IV та V типів, які не розщеплюються звичайною колагеназою, що і призводить до розвитку склеротичних змін. Зумовлене дією вібрації, підвищення колагенолітичної активності плазми хворих обох груп носить, можливо, адаптаційно-компенсаторний характер. Зменшення активності ферменту за умов приєднання ХОЗЛ свідчить про більшу розповсюдженість та тривалість процесів руйнування тканин, що й викликає поступове пригнічення активності або зменшення ресурсів колагенази. У цьому аспекті цікавим було б вивчення активності інгібіторів ферменту.

У розвитку деструкції сполучної тканини значну роль відіграє протеолітичний

фермент нейтрофільного походження — еластаза, яка виявляє свою активність не лише по відношенню до еластину, а й до інших компонентів екстрацелюлярного матриксу, таких як колаген, протеоглікани, фібронектин та ін. [1]. Вивчення рівня еластази показало, що в обох групах хворих мало місце підвищення активності цього ензиму відносно контролю, проте найбільш виразні зміни були констатовані у хворих з поєднаною патологією. Так, у 1-й групі рівень еластази становив (159,64±0,70) нг/мл, у 2-й — (182,40±0,50) нг/мл, у контрольній — (37,16±0,90) нг/мл ($p \leq 0,05$). Можна припустити, що виявлені більш значні зміни рівня еластази у хворих з поєднаним перебігом ВХ та ХОЗЛ зумовлені хронічним запаленням у легеневій системі, що супроводжується наявністю великої кількості нейтрофілів, які при дегрануляції виділяють значну кількість еластази. Таким чином, тривалий запальний процес у сполучній тканині викликає її деструкцію. Біологічна доцільність включення сполучної тканини на стадії ініціації запального процесу зумовлена необхідністю запобігання випадкового переміщення клітин запального інфільтрату та розчинних медіаторів запалення завдяки механічним властивостям позаклітинного матриксу [5].

Таким чином, виявлені нами у дослідженні зміни стану сполучної тканини у хворих обох груп свідчать про її участь у формуванні ВХ і ХОЗЛ. Накопичення глікозаміногліканів та підвищення співвідношення пептиднозв'язаного оксипроліну і вільного оксипроліну у хворих обох груп вказує на розпочаті склеротичні процеси. Зміни активності ферментів катаболізму колагену та еластину свідчать про порушення рівноваги у системі протеоліз–антипротеоліз, що призводить до подальших деструктивних змін сполучної тканини.

Вочевидь, тривалий запальний процес у легенях індукує проліферацію фібробластів, а отже, збільшує кількість колагенпродукуючих клітин, що обтяжує перебіг поєднаної патології. Таким чином, хронічне запалення у дихальній системі стимулює процеси підвищеного колагенотворення, викликані вібрацією, що й зумовлює розвиток фібротичних змін у стінках судин та бронхів.

Висновки

Одним із патогенетичних ланцюгів вібраційної хвороби та хронічного обструктив-

ного захворювання легень є активація процесів обміну у сполучній тканині та подальший розвиток склеротичних змін у судинах та бронхолегеневій системі. У хворих як на ізольовану вібраційну хворобу, так і при поєднанні її з хронічним обструктивним захворюванням легень встановлено підвищення синтезу колагену та рівня глікозаміногліканів на тлі зростання колагенолітич-

ної активності плазми та еластази. Можна припустити, що виявлені метаболічні зсуви у сполучній тканині зумовлені дією вібрації. Наявність хронічного обструктивного захворювання легень у хворих на вібраційну хворобу призводить до ще більшої дезорганізації сполучної тканини внаслідок загострення хронічного запального процесу у дихальній системі.

Література

1. Нарушение основных параметров стресс-реализующей системы при действии на организм локальной вибрации / Н. С. Давыдова, А. В. Лизарев, Е. А. Абраматец, Т. И. Иванская // Медицина труда и пром. экология. — 2003. — № 3. — С. 32–35.
2. Общие закономерности формирования неспецифических патогенетических механизмов при воздействии на организм физических факторов производственной среды / В. С. Рукавишников, В. А. Панков, О. Л. Лахман [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. — 2001. — № 2 (16). — С. 79–85.
3. Особенности метаболизма протеогликанов у больных вибрационной болезнью / Т. В. Русова, Н. Г. Никифорова, Е. Л. Потеряева, Д. А. Ерзин // Медицина труда и пром. экология. — 2001. — № 9. — С. 40–42.
4. Коломієць Г. О. Стан імунної системи у робітників машинобудівної промисловості з хронічними обструктивними захворюваннями легень / Г. О. Коломієць // Сучасні інфекції. — 2007. — № 1. — С. 21–23.
5. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis / W. Q. Gan, S. F. P. Man, A. Senthilselvan, D. D. Sin // Thorax. — 2004. — V. 59. — P. 574–580.
6. Systemic inflammation during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease / O. Malo, J. Saulede, X. Busquets [et al.] // Thorax. — 2000. — V. 55. — P. 114–120.
7. Вахрушев Я. М. Оценка метаболизма основного вещества соединительной ткани при хронической обструктивной болезни легких / Я. М. Вахрушев, Г. И. Ермаков, П. Н. Шараев // Тер. архив. — 2006. — № 3. — С. 13–16.
8. Коваленко С. В. Деякі показники стану сполучної тканини у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень / С. В. Коваленко // Укр. терапевтичний журнал. — 2006. — № 4. — С. 54–56.
9. Proteolysis of monocyte CD14 by human leukocyte elastase inhibits lipopolysaccharide-mediated cell activation / K. Le-Barillec, M. Si-Tahar, V. Balloy, M. Chignard // J. Clin. Invest. — 1999. — V. 103. — P. 1039–1046.
10. Elastase and metalloproteinase activities regulate soluble complement receptor 1 release / S. Sallallah, C. Hees, S. Miot [et al.] // Eur. J. Immunol. — 1999. — V. 29. — P. 3754–3761.
11. Шараев П. Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови / П. Н. Шараев // Лабораторное дело. — 1981. — № 5. — С. 284–286.
12. Определение коллагенолитической активности плазмы крови / П. Н. Шараев, В. Н. Пишков, Н. Г. Зворыгина [и др.] // Лабораторное дело. — 1987. — № 1. — С. 60–62.
13. Метод определения гликозаминогликанов в биологических жидкостях / П. Н. Шараев, В. Н. Пишков, Н. И. Соловьева [и др.] // Лабораторное дело. — 1987. — № 5. — С. 330–332.
14. Аверьянов А. В. Роль нейтрофильной эластазы в патогенезе хронической обструктивной болезни легких / А. В. Аверьянов // Цитокины и воспаление. — 2007. — № 4. — С. 3–8.

ПОКАЗАТЕЛИ ОБМЕНА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БОЛЬНЫХ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

В.А. Капустник, О.Л. Архипкина

Исследовали состояние соединительной ткани у больных вибрационной болезнью и хронической обструктивной болезнью легких. Определяли содержание гликозаминогликанов, оксипролина, коллагенолитическую активность и содержание эластазы в сыворотке крови. Установлено, что более выраженные изменения выявлены у пациентов основной группы, что обусловлено наличием хронического воспаления в легких.

Ключевые слова: *вибрационная болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, соединительная ткань.*

**INDICES OF CONNECTIVE TISSUE IN PATIENTS WITH VIBRATION DISEASE
WITH ACCOMPANYING CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES*****V.A. Kapustnik, O.L. Arkhipkina***

The connective tissues metabolism in patients with vibration disease and chronic obstructive pulmonary diseases was investigated. The values of glycosaminoglycans, oxyproline, collagenolytic activity and elastase in serum were determined. It was ascertained, that a difference was noticed between two groups. It was caused by an inflammatory process in lungs.

Key words: *vibration disease, chronic obstructive pulmonary diseases, connective tissue.*

Поступила 18.03.09

РЕОГРАФІЧНА ОЦІНКА ПОРУШЕНЬ ВНУТРІШНЬОПЕЧІНКОВОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

С.І. Зайцева, О.І. Чопорова

Харківський національний медичний університет

Проведено комплексне реографічне обстеження 95 хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень. Печінковий кровообіг оцінювали на рівні басейнів печінкової артерії і ворітної вени. Кореляції реографічних змін мікрогемодинаміки з показниками, які характеризують функціональний стан печінки, вказують на найбільшу значущість в оцінці тяжкості ураження печінки часу максимального кровонаповнення, реографічного індексу, тону судин малого і середнього калібрів, а також систоло-діастолічне співвідношення реографічної хвилі. Тому оцінка стану внутрішньопечінкової гемодинаміки може бути одним з критеріїв тяжкості ураження печінки і прогнозу лікування туберкульозу легень.

Ключові слова: туберкульоз легень, гемодинаміка печінки, функціональний стан печінки, реографія.

Центральною ланкою хімічного гомеостазу організму і одним з багатогранних за своїм метаболізмом внутрішніх органів є печінка. Останнім часом все більша увага приділяється вивченню патогенетичних механізмів її ураження під час тривалого, безперервного лікування хворих на туберкульоз легень 4–5 антибактеріальними препаратами [1]. Медикаментозним ускладненням присвячено багато наукових праць, але численні питання їх виникнення та перебігу ще далекі від остаточного з'ясування [2]. Важливу роль у виникненні уражень печінки відіграють молекулярні процеси пошкодження мембран гепатоцитів і зокрема перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) та зниження активності антиоксидантної системи (АОС) організму у хворих з вказаним захворюванням [3]. Прискорення ПОЛ клітинних і субклітинних мембран призводить до зниження резистентності гепатоцитів, що пригнічує окислювальне фосфорилування дихального ланцюга мітохондрій гепатоцитів. На здатність печінки до детоксикації, синтезу білка за умов гіпоксії впливає також і порушення печінкової гемодинаміки [4, 5].

Згідно з концепцією паразитичного метаболізму мікобактерій функціональні порушення стінок капілярів і малих судин є наслідком дії туберкулопротеїнів і частіше проявляються сполученням спастичних до різко атонічних станів різного ступеня, з переважанням спастичних явищ, особливо на тлі інтоксикації [6]. Ендотеліязалежна ре-

лаксація судин за умов впливу ушкоджуючих агентів порушується через розлади енергопостачання ендотеліоцитів, оксидативний стрес, під впливом окислених ліпопротеїдів плазми, перевантаження клітин кальцієм [7]. Актуальність вивчення розладів мікроциркуляції печінки зростає у наші часи у зв'язку зі збільшенням частоти побічних токсичних реакцій на протитуберкульозні препарати серед хворих з порушенням функціонального стану печінки [2]. Терапія таких хворих потребує додаткового призначення гепатопротекторних препаратів, однак їх ефект знижується за умов холестазу і мікроциркуляторних порушень [8, 9]. Дотепер кількість досліджень особливостей порушень з боку кровообігу печінки у хворих на туберкульоз легень вкрай низька [10, 11].

У зв'язку з цим метою нашого дослідження було вивчення і оцінка особливостей порушень мікрогемодинаміки печінки у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень (ВДТЛ) і визначення їх ролі в ефективності лікування.

Матеріал і методи. Обстежено 95 хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень віком від 16 до 66 років: 61 (64,2 %) чоловіка і 34 (35,7 %) жінок. Діагноз вперше діагностованого інфільтративного туберкульозу легень був поставлений на підставі даних анамнезу, комплексного клініко-лабораторного та рентгенологічного обстеження хворих. Контрольну

групу сформовано з 15 практично здорових осіб (7 чоловіків і 8 жінок). Критерієм включення до дослідження була відсутність патології з боку ШКТ, гепатобіліарної та серцево-судинної систем, анамнестичних даних на перенесений вірусний гепатит, наявність у крові Hbs-Ag. Обстежені пацієнти рандомізовані за віком та статтю.

Функціональний стан печінки оцінювали за рівнем трансаміназ (АлАТ і АсАТ), гаптоглобіну, гама-глутамілтранспептидази (Г-ГТП), загального білірубину і його фракцій сироватки крові. Стан оксидативного стресу оцінювали за рівнем малонового діальдегіду (МДА) і дієнових кон'югат (ДК) сироватки крові.

Реєстрацію показників внутрішньопечінкової гемодинаміки виконували за методом тетраполярної реографії за Ю.Т. Пушкар [12] на медичному діагностичному комплексі «Сфера-4», програмна версія — реовазографія.

Для аналізу реогепаатографії (РГГ) відібрані кількісні показники: інтервал QL — час поширення реографічної хвилі на ділянці серце-печінка, інтервал АВ, який характеризує надходження крові з системи печінкової артерії, інтервал ВС, який відображає течію крові по судинах малого калібру, інтервал VD — час надходження крові з системи портальної вени.

Серед якісних показників відібрані: ПТСК — тонус артерій великого й середнього калібру, ПТСМ — тонус артерій середнього та малого калібру. Розраховували інтегральні показники печінкового кровообігу: реографічний індекс (PI), систоло-діастолічне співвідношення реографічної хвилі (As/Ad), показник внутрішньопечінкової мікроциркуляції за одиницю часу й серцевого циклу (АЧП). Під час запису РГГ положення електродів дозволило реєструвати кровонаповнення в басейнах печінкової артерії і ворітної вени [13].

Статистичну обробку результатів дослідження здійснювали за допомогою одного багатofакторного дисперсійного аналізу, використовуючи t-критерій Стьюдента [14]. Різницю вважали достовірною при значенні t-критерію 95 %, або $p < 0,05$.

Серед обстежених було 30 хворих з двобічним ураженням легень, 35 — з ураженням правої легені, 30 — з ураженням лівої легені. Слід відмітити, що серед хворих з двобічним туберкульозом легень чоловіків було (83,3±0,07) %, серед хворих з правобічним туберкульозом легень (68,5±0,07) %

і з лівобічним — (62,8±0,06) %, а жінок — (16,70±0,05); (31,50±0,07) і (37,10±0,06) % відповідно. Таким чином, чоловіки частіше страждали на туберкульоз правої ($p < 0,05$) чи обох легень ($p < 0,05$), а жінки — відносно частіше мали ураження лівої легені ($p < 0,05$). У (51,50±0,04) % усіх хворих мали місце розповсюджені процеси (більше 2 сегментів легень). Бактеріовиділення встановлено при лівобічному процесі у 1,3 раза частіше, ніж при правобічному ($p < 0,05$), та у 70,0 % хворих з двобічним процесом. Клінічні ознаки симптомів інтоксикації відмічені у 83,3 % хворих з двобічним процесом, а при ураженні лівої легені — у 1,27 раза частіше, ніж при ураженні правої легені. Кількість лейкоцитів у периферичній крові була у групах подібна: середні значення від (6,28±0,26)·10⁹/л до (6,97±0,38)·10⁹/л. Середні значення ШОЕ у хворих з різною локалізацією інфільтративного туберкульозу суттєво не розрізнялись ($p > 0,05$).

Результати та їх обговорення. Аналіз РГГ здорових осіб виявив значну мінливість показників, при цьому навіть середні значення виходили за межі норм, що рекомендуються [13]. Результати обстеження усіх хворих і здорових осіб наведені у табл. 1.

Таблиця 1. Показники РГГ у хворих на туберкульоз легень на початок лікування і здорових осіб (M±m)

Показник	Здорові (n=15)	Хворі на туберкульоз (n=95)
Інтервал QL, с	0,140±0,017	0,151±0,005
Інтервал ВС, с	0,130±0,022	0,129±0,009*
Інтервал АВ, с	0,054±0,004	0,048±0,002*
Інтервал VD, с	0,170±0,035	0,19±0,01
As/Ad	44,70±6,83	44,59±1,97
PI	0,410±0,042	0,43±0,04
АЧП	0,51±0,05	0,48±0,05
ПТСК	6,95±0,77	5,14±0,28*
ПТСМ	11,00±1,41	15,07±1,17*

* $p < 0,05$; достовірно при порівнянні з показником у здорових осіб.

Найбільшою мірою дані здорових і хворих осіб розрізнялись за такими показниками: інтервал ВС ($p < 0,05$), інтервал АВ ($p < 0,05$), ПТСК ($p < 0,05$) і ПТСМ ($p < 0,05$). Більшість показників значно відрізнялась від норми, в основному або у бік зменшення, або у бік збільшення. Один з показників —

ВС — відхилявся від норми в обидва боки. Для з'ясування особливостей кожного випадку хворі були розподілені на дві групи: 1-ша — знижені ВС і АВ і, відповідно, ВD нижче за норму; 2-га — збільшення ВС, зниження АВ, при цьому час ВD в нормі або вище за норму.

З урахуванням зв'язків показників РГГ і стану судин встановлено можливі причини порушень в кожній з відмічених груп:

- дилатація судин печінкової артерії, що призводить до прискорення притоку крові з неї і зменшення часу притоку крові з портальної вени, що є причиною венозно-капілярного блоку;

- вазоконстрикція зі зменшенням притоку артеріальної крові з печінкової артерії і збільшенням часу притоку крові з портальної вени.

В ході аналізу зв'язку змін мікроциркуляції печінки і проявів туберкульозу легень було встановлено, що у хворих з розповсюдженим процесом зменшені інтервал ВD ($p < 0,1$), ПТСК ($p < 0,1$) відносно показників у хворих з обмеженим процесом у легенях. За наявності бактеріовиділення відмічено також зниження ПТСК ($p < 0,1$), інтервалу

ВD ($p < 0,01$), АЧП ($p < 0,05$) і інтервалу АВ ($p < 0,05$) відносно таких при відсутності бактеріовиділення. Тенденція до вазодилатації виявлена і при деструкції легень ($p > 0,05$). Отримані дані вказують на вплив продуктів порушеного метаболізму на регуляцію судинного тонуусу при активному туберкульозі легень зі схильністю до вазодилатації.

З метою порівняння біохімічних показників функції печінки у хворих з різним характером порушення кровонаповнення печінки були відібрані хворі з ВD $> 0,17$ с (17 хворих) і ВD $< 0,17$ с (32 хворих), співставлення яких подано в табл. 2.

Було встановлено, що в обох випадках відхилення ВD від норми кровонаповнення печінки суттєво відрізнялись за більшістю інших показників РГГ.

Виявилось, що при констрикції судин середнього і великого калібру відмічається дилатація мікроциркуляторного русла печінки. Така веноартеріальна реакція має адаптаційний характер у відповідь на продукти розпаду тканин, концентрованих у крові, з метою одночасного збереження адекватного режиму живлення печінкової паренхіми і строми [15]. В той самий час на

Таблиця 2. Дані РГГ, біохімічних показників функції печінки у хворих на туберкульоз легень за ознаками кровонаповнення печінки ($M \pm m$)

Показник	ВD $< 0,17$ с (n=32)	ВD $> 0,17$ с (n=17)	p
Інтервал QL, с	0,16 \pm 0,01	0,13 \pm 0,01	$< 0,05$
Інтервал ВС, с	0,057 \pm 0,005	0,273 \pm 0,015	$< 0,05$
Інтервал АВ, с	0,040 \pm 0,003	0,035 \pm 0,002	$> 0,1$
Інтервал ВD, с	0,122 \pm 0,007	0,324 \pm 0,013	$< 0,05$
As/Ad	46,00 \pm 3,66	35,71 \pm 5,58	$> 0,1$
АЧП	0,59 \pm 0,10	0,19 \pm 0,02	$< 0,05$
PI	0,53 \pm 0,07	0,28 \pm 0,06	$< 0,05$
ПТСК	5,53 \pm 0,50	3,15 \pm 0,48	$< 0,01$
ПТСМ	12,17 \pm 1,78	23,91 \pm 3,21	$< 0,001$
Білірубін, ммоль/л			
загальний	10,64 \pm 0,82	10,09 \pm 0,54	$> 0,1$
прямий	2,05 \pm 0,31	3,43 \pm 0,39	$< 0,05$
непрямий	8,59 \pm 0,69	6,66 \pm 0,55	$< 0,05$
АлАТ, ммоль/(част.л)	0,33 \pm 0,09	0,49 \pm 0,09	$> 0,1$
АсАТ, ммоль/(част.л)	0,25 \pm 0,05	0,40 \pm 0,04	$< 0,1$
Гаптоглобін, г/л	1,87 \pm 0,05	1,62 \pm 0,13	$< 0,05$
Г-ГТП, мккат/л	0,62 \pm 0,07	0,70 \pm 0,14	$> 0,1$
МДА, мкмоль/л	3,86 \pm 0,29	5,12 \pm 0,45	$< 0,05$
ДЖ, мкмоль/л	105,8 \pm 13,4	147,9 \pm 17,8	$< 0,1$

тлі релаксації судин великого калібру виявляється вазоспастична реакція судин середнього і малого калібру і сповільнення течії крові у малих судинах. Таким чином, виявлені зміни параметрів печінкової гемодинаміки можуть свідчити про процеси ремоделювання, які відбуваються в судинах печінки у відповідь на запальний процес у легенях.

Встановлено, що при різній локалізації інфільтративного туберкульозу легень відсутня достовірна різниця за більшістю параметрів РГГ. Однак РІ при ураженні правої легені був достовірно нижчий, ніж при ураженні лівої чи обох легень ($p < 0,05$), та на 19,5 % менший ($p > 0,1$), ніж у здорових осіб. При ураженні лівої легені РІ був вище на 19,6 %, ніж у здорових ($p < 0,05$), а при двобічному процесі — на 12,7 % ($p > 0,05$). При ураженні правої легені ПТСК був нижче, ніж при ураженні лівої легені ($p < 0,01$), та на 28,05 % нижче ($p < 0,05$) показника здорових осіб. Крім того, тенденція до збільшення кровонаповнення судин мікроциркуляції ($BD > 0,17$ с) і ПТСМ на 46,3 % вище ($p < 0,05$) показника у здорових осіб були характерні для ураження правої легені ($p > 0,05$), тоді як зменшення кровонаповнення судин мікроциркуляції — для ураження лівої легені ($p > 0,05$).

Одержані результати збігаються з літературними даними щодо характеру уражень судинного русла печінки при правобічній пневмонії у зв'язку з вторинними розладами циркуляції [16]. Більша частота виявлення ознак вазоспазму при правобічному туберкульозі може бути пов'язана з дією вісцеро-вісцерального рефлексу у відповідь на гіпоксію тканин, оскільки права легеня має єдині постгангліонарні симпатичні волокна черевного симпатичного вузла, а також іннервацію правою гілкою блукаючого нерва (його печінкові і бронхіальні гілки).

При двобічному процесі виявлена схильність до зменшення АВ на 16,6 % ($p < 0,05$) і підвищення ПТСМ на 40,3 % ($p < 0,05$) відносно показників у здорових осіб. До речі, при цьому вміст МДА і ДЖ у крові був вищим, ніж при ураженні лівої легені ($p < 0,05$). Таким чином, при ураженні обох легень ймовірна вазоконстрикція судин, що пов'язано з активацією ПОЛ. Отже, зміни об'ємного кровонаповнення печінки пов'язані з локалізацією туберкульозу легень і активацією ПОЛ у крові.

Результати кореляційного аналізу між показниками РГГ і найбільш значущими

лабораторними критеріями ураження функції печінки подані у табл. 3.

Встановлено тісний позитивний кореляційний зв'язок показників АлАТ, АсАТ, з одного боку, і часу максимального кровонаповнення — з іншого; вмісту Г-ГТП і МДА, з одного боку, і тону судин середнього і малого калібру — з іншого. Відмічається зворотна залежність вмісту прямого білірубину від As/Ad, яке визначалося значенням ПТСК ($r = 0,25$; $p < 0,05$). У свою чергу, між ПТСК і вмістом загального білірубину, який був тим більший, чим вищим був РІ, спостерігається позитивна кореляція. Виявилось, що через погіршення венозного відтоку на початок лікування разом зі зменшенням вмісту прямого білірубину у крові збільшується вміст гаптоглобіну і в динаміці лікування формується стан венозно-капілярного блоку з підвищенням рівня Г-ГТП ($r = 0,27$; $p < 0,05$) і зменшенням вмісту прямого білірубину ($r = -0,48$; $p < 0,05$). Про зв'язок пігментоутворюючої функції печінки з порушеннями венозного відтоку повідомлялось і раніше [10]. Погіршення венозного відтоку підтримується стійким збільшенням рівня АлАТ ($r = 0,23-0,71$; $p < 0,05$). Це свідчить про зв'язок синдрому цитолізу, мезенхімального запалення і холестазу зі станом венозного відтоку, який визначається пульсовим кровонаповненням печінки (РІ) і ПТСК.

Отримані дані можуть свідчити про важливість показників часу максимального кровонаповнення, реографічного індексу, тону регіонарних артерій середнього і малого калібру і систоло-діастолічного співвідношення РГГ хвили в оцінці функціонального стану кровотоку печінки.

Аналіз ефективності стаціонарного лікування хворих на інфільтративний туберкульоз виявив, що при зниженні об'ємного кровотоку печінки через вазоконстрикцію ($BD > 0,17$ с) виявилась більш швидка нормалізація біохімічних показників активності захворювання і, як результат, ефективність загальноклінічного лікування отримана майже у 2 рази частіше ($p < 0,05$), ніж при збільшеному кровонаповненні печінки (рисунок).

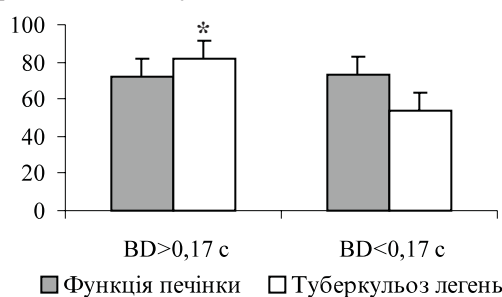
У той же час по закінченні лікування відсоток хворих з показниками функції печінки поза межами референтних значень при різних станах її кровонаповнення був майже тототжним ($p > 0,05$). Отже, переважання вазодилатації мікроциркуляторного русла печінки більш несприятливе для ліку-

Таблиця 3. Кореляційний аналіз показників печінкової гемодинаміки і функції печінки на початок лікування хворих на туберкульоз легень

Показник		QL	BC	AB	BD	As/Ad	АЧП	PI	ПТСК	ПТСМ
Білірубін загальний	r	-0,09	-0,03	0,17	0,15	0,11	0,13	0,22	0,22	-0,09
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	<0,05	>0,05
прямий	r	-0,08	-0,03	-0,06	0,04	-0,26	0,01	0,01	-0,004	-0,04
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
непрямий	r	-0,12	0,13	-0,09	0,04	-0,09	-0,09	-0,11	0,05	-0,03
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
АЛАТ	r	-0,15	0,15	0,13	0,39	0,18	0,01	0,08	0,05	0,007
	p	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
АсАТ	r	-0,22	0,15	0,17	0,30	0,09	-0,09	-0,02	0,03	-0,01
	p	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Гаптоглобін	r	0,21	-0,07	-0,22	-0,14	0,18	-0,03	-0,07	0,08	0,19
	p	<0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
Г-ГТП	r	-0,09	0,07	-0,13	0,06	0,07	-0,12	-0,10	-0,10	0,31
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
МДА	r	-0,04	0,23	-0,01	0,18	-0,02	0,04	-0,05	0,02	0,26
	p	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	<0,05
ДК	r	0,18	0,19	-0,12	0,10	-0,12	-0,19	-0,28	-0,05	0,12
	p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Примітка. r — коефіцієнт кореляції; p — достовірність виявленого кореляційного зв'язку.

Ефективність лікування, %



Загальноклінічні результати лікування хворих на туберкульоз і функція печінки залежно від стану її об'ємного кровотоку

вання туберкульозу легень. Серед даних доступної літератури немає повідомлень про виявлені нами результати досліджень.

Відомо, що дисбаланс між синтезом судинною стінкою простагліцину (P_gI₂) і тромбоцитами — тромбоксану (TxA₂) у бік останнього виникає внаслідок взаємодії імунних комплексів з ендотелієм судин печінки. Синтез P_gI₂ в ендотеліоцитах може збільшуватись через систему NO [17]. Отримані дані щодо більшої тяжкості перебігу лівобічного туберкульозу і вазодилатації

при цьому можуть бути пов'язані з впливом продуктів розпаду на кровотік печінки, синтез індукцйбельного NO в якій підтверджений у куперівських клітинах, гепатоцитах [18] у відповідь на гіпоксію і прозапальну дію цитокінів, що призводить до підвищення судинної проникності з виходом іонів Ca²⁺ з гладеньких м'язів судин [19, 20].

Таким чином, зміни мікрогемодинаміки печінки є важливим багатофакторним чинником функції печінки і можуть впливати на ефективність терапії захворювання. Перспектива лікування і попередження патологічних станів судинного русла печінки пов'язана з контролем над дефіцитом ендотеліального NO та наслідками гіперпродукції індукцйбельного NO.

Висновки

1. У хворих на вперше діагностований інфільтративний туберкульоз легень вже на початку лікування формуються порушення печінкового кровообігу, які визначають функцію печінки.

2. Кореляції реографічних змін мікрогемодинаміки з показниками, які характе-

ризують функціональний стан печінки, вказують на найбільшу значущість в оцінці тяжкості ураження печінки часу максимального кровонаповнення, реографічного індексу, тону судин малого і середнього калібру, а також систоло-діастолічного співвідношення реографічної хвилі.

3. Виявлені порушення внутрішньо-печінкової гемодинаміки диктують необхідність обговорення питання доцільності включення у сучасні програми лікування патогенетичних засобів, які можуть покращити кровообіг печінки і сприятимуть підвищенню ефективності терапії.

Література

1. Мишин В. Ю. Повышение эффективности лечения при впервые выявленном туберкулезе легких / В. Ю. Мишин // Врач. — 2009. — № 1. — С. 65.
2. Фещенко Ю. І. Гепатотропна терапія хворих на туберкульоз : методичні рекомендації / Фещенко Ю. І., Черенько С. О., Литвиненко Н. А. — К., 2006. — 15 с.
3. Гріднев О. Є. Перекисне окиснення ліпідів і печінка / О. Є. Гріднев // Сучасна гастроентерологія. — 2005. — № 5. — С. 80–83.
4. Гулак П. В. Гепатоцит: функционально-метаболические свойства / Гулак П. В., Дудинко А. М., Зайцев В. В. — М. : Наука, 1985. — 269 с.
5. Биленко В. М. Ишемические и реперфузионные повреждения органов / В. М. Биленко. — М. : Медицина, 1989. — 388 с.
6. Газизова Г. Р. Концепция паразитического метаболизма и патогенного действия возбудителя туберкулеза / Г. Р. Газизова. — Казань : Мастер Лайн, 2002. — 64 с.
7. Петрищев Н. Н. Физиология и патология эндотелия. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы. Фармакологическая коррекция / Н. Н. Петрищев ; под ред. Н. Н. Петрищева. — СПб., 2003. — 338 с.
8. Козачок М. М. Роль та місце есенціальних фосфоліпідів у лікуванні хронічних дифузних хвороб печінки / М. М. Козачок, Г. В. Осьодло, Т. В. Куц // Сучасна гастроентерологія. — 2006. — № 4 (30). — С. 95–101.
9. Фролов В. М. Токсическое и медикаментозное поражение печени и их лечение / Фролов В. М., Романюк Б. П., Петруня А. М. — Луганск : Елтон, 1994. — 227 с.
10. Красноперов Ф. Т. Функциональное состояние и объемный кровоток печени у больных туберкулезом органов дыхания / Ф. Т. Красноперов // Проблемы туберкулеза. — 1987. — № 7. — С. 53–57.
11. Чуканов В. И. Нарушение функции печени у больных туберкулезом органов дыхания и их коррекция димефосфоном / В. И. Чуканов, М. Э. Гурылева, А. А. Визель // II (XII) съезд врачей-фтизиатров : сб. тезисов. — Саратов, 1994. — С. 95.
12. Логинов А. С. Реограмма печени в норме и патологии / А. С. Логинов, Ю. Т. Пушкарь // Тер. архив. — 1962. — Т. 34, № 3. — С. 81–87.
13. Акулова Ф. Д. Реография. Инструментальные методы исследования сердечно-сосудистой системы / Ф. Д. Акулова ; под ред. Т. С. Виноградовой. — М. : Медицина, 1986. — 364 с.
14. 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.
15. Есипова И. К. Морфологические проявления сосудистой компенсации нарушенного кровообращения / И. К. Есипова // Труды 1-го съезда Российского общества патологоанатомов. — М. : ММА им. И. М. Сеченова, 1996. — С. 69–70.
16. Костюшина Н. В. Участвует ли сосудистое русло печени в рефлекторных циркуляторных ответах? / Н. В. Костюшина // Актуальные вопросы физиологии и патологии кровообращения. — 1991. — № 2. — С. 77–78.
17. Moncada S. Endogenous nitric oxide: Physiology, pathology and clinical relevance / S. Moncada, E. A. Higgs // Eur. J. Clin. Invest. — 2001. — V. 31. — P. 361–374.
18. Remote tissue injury primes hepatocytes for nitric oxide synthesis / P. D. Freeswick, Y. Wan, D. A. Geller [et al.] // J. Surg. Res. — 1994. — V. 57. — P. 597–605.
19. Тейлор Б. С. Индуцибельная синтаза оксида азота в печени: регуляция и функции / Б. С. Тейлор // Биохимия. — 1998. — Т. 63, вып. 7. — С. 905–923.
20. Felley-Basco E. Caveolin-1 mediated post-transcriptional regulation of inducible nitric oxide synthase in human colon carcinoma cells / E. Felley-Basco // Biol. Res. — 2002. — V. 35. — P. 169–176.

РЕОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА НАРУШЕНИЙ ВНУТРИПЕЧЕНОЧНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ДИАГНОСТИРОВАННЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

С.И. Зайцева, А.И. Чопорова

Проведено комплексное реографическое обследование 95 больных с впервые диагностированным инфильтративным туберкулезом легких. Печеночный кровоток оценивали на уровне бас-

сейнов печеночной артерии и воротной вены. Корреляции реографических изменений микрогемодинамики с показателями, которые характеризуют функциональное состояние печени, указывают на наибольшую значимость в оценке тяжести поражения печени времени максимального кровенаполнения, реографического индекса, тонуса сосудов малого и среднего калибров, а также систоло-диастолического соотношения реографической волны. Поэтому оценка состояния внутривенной гемодинамики может служить одним из критериев тяжести поражения печени и прогноза лечения туберкулеза легких.

Ключевые слова: туберкулез легких, гемодинамика печени, функциональное состояние печени, реография.

REOGRAPHIC EVALUATION OF INTRAHEPATIC HEMODYNAMICS DISORDERS IN PATIENTS WITH PRIMARY DIAGNOSED PULMONARY TUBERCULOSIS

S.I. Zaitseva, O.I. Choporova

The complex reographic investigation of 95 patients with primary diagnosed pulmonary tuberculosis were achieved. Hepatic hemodynamics was evaluated on the level of hepatic artery and portal vein. The most informative criteria in the estimation of liver function were time of maximal blood vascularity, reographic index, tone of vessels of small and average calibre, systole-diastolic correlation of reographic waves. The evaluation of condition of intrahepatic hemodynamics may be one of the additional criteria of the liver injury and the forecast of treatment of lungs tuberculosis.

Key words: tuberculosis of lungs, hepatic hemodynamics, functional condition of liver, reography.

Поступила 07.04.09

ЗАСТОСУВАННЯ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ДЕСТРУКТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ

Д.О. Бутюв

Харківський національний медичний університет

Вивчали підвищення ефективності лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень шляхом застосування корвітину на тлі антимікобактеріальної терапії. Доведено, що корвітин проявляє бронхолітичний, гепатопротекторний, репаративний ефект, прискорюючи детоксикацію організму, інволюцію специфічного процесу, зменшує частоту побічної дії антимікобактеріальних препаратів, що сприяє скороченню термінів досягнення позитивної клініко-рентгенологічної динаміки у хворих, зменшує частоту припинення бактеріовиділення (до 3 міс вона досягла 97,67 %, у той час як у контрольній групі — 61,25 %), загоєння порожнин розпаду до 6 міс досягло 87,09 % (у контрольній групі — 74,20 %). Також додатково розроблено схему лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень за допомогою корвітину.

Ключові слова: туберкульоз, органозберігаюча фармакотерапія туберкульозу, корвітин.

На початку 90-х років ХХ ст. відбувся переломний момент у епідеміологічній ситуації з туберкульозу, почалось її погіршення, і зараз туберкульоз в Україні є найпоширенішою інфекційною хворобою, яка займає перше місце у структурі смертності людей від інфекційної патології [1–3]. За 1990–2008 рр. захворюваність на всі форми активного туберкульозу збільшилась з 32,0 до 77,8 на 100 000 населення, з них деструктивні форми туберкульозу серед уперше виявлених хворих складають 29,5 на 100 000 [4, 5]. В Україні від туберкульозу щорічно помирає більше 10 000 чоловік, що становить 80–90 % усіх інших інфекційних та паразитарних хвороб разом узятих [1–3].

Ефективність лікування вперше виявлених хворих на деструктивний туберкульоз легень з бактеріовиділенням незважаючи на успіх антимікобактеріальної терапії залишається досить низькою [5, 6]. В Україні за 2008 р. у вперше виявлених хворих частота припинення бактеріовиділення становить 88,6 %, загоєння деструкцій — 77,8 %. Таким чином, у 21,4 % хворих залишаються деструкції і 22,2 % хворих залишаються джерелом інфекції, котрі підтримують епідемію туберкульозу [5, 7]. Лікування деструктивних форм туберкульозу легень супроводжується великими труднощами, тим більш що збільшується частка первинної медикаментозної стійкості мікобактерій туберку-

льозу, що створює великі проблеми у терапії цих форм [8].

За літературними даними, схеми лікування в основному спрямовані на пригнічення мікобактерій туберкульозу, але не зустрічається відомостей про застосування терапії зі збереженням органа шляхом попередження поширення (обмеження) інфекційного (патологічного) процесу, запобігання розплавленням казеозу у тканинах та швидке зниження інтоксикаційного синдрому з відновленням імунної системи. Таким чином, нашу увагу привернув органозберігаючий препарат «Корвітин», дозволений для застосування у клінічній практиці переважно у хворих з інфарктом міокарда. Проте у літературі немає відомостей про застосування його при туберкульозі.

Метою дослідження було визначення ефективності лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень на тлі специфічної протитуберкульозної терапії та органозберігаючої фармакотерапії туберкульозу за допомогою корвітину.

Матеріал і методи. Під спостереженням було 124 хворих: 91 (73,39 %) чоловік, 33 (26,61 %) жінки — на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень у віці від 20 до 70 років, котрі лікувалися у Харківському обласному протитуберкульозному диспансері № 1. До I (контрольної)

групи увійшли 31 (25 %) хворий, що лікувалися антимікобактеріальними препаратами, до II (основної) групи — 93 (75 %) хворих, які отримували аналогічні антимікобактеріальні препарати та «Корвітин». З метою розроблення більш ефективної схеми лікування хворих із застосуванням корвітину II група була розподілена на три підгрупи: у ПА підгрупу увійшли 31 (25 %) хворий, у ПБ — 32 (25,8 %), у ПВ — 30 (24,2 %).

Хворі обох груп отримували антимікобактеріальну терапію по першій категорії, п'ятикомпонентний режим.

У хворих I групи корвітин не застосовували, а всім хворим II групи його призначали за такими схемами:

- ПА — внутрішньовенно крапельно 0,5 г у 100 мл 0,9 % фізіологічного розчину натрію хлориду 1 раз на добу протягом 10 днів;

- ПБ — внутрішньовенно крапельно 0,5 г у 100 мл 0,9 % фізіологічного розчину натрію хлориду 1 раз на добу протягом 5 днів;

- ПВ — внутрішньовенно крапельно 0,5 г у 50 мл 0,9 % фізіологічного розчину натрію хлориду, потім через 2 та 12 год у 100 мл 0,9 % фізіологічного розчину натрію хлориду. Протягом 2-ї і 3-ї діб після першого введення вводили 0,5 г у 100 мл 0,9 % фізіологічного розчину натрію хлориду 2 рази на день з інтервалом 12 год. Наведена схема лікування була ефективною і у експерименті [9].

Перед початком лікування у хворих переважав інфільтративний туберкульоз, що спостерігався у всіх хворих I групи і у 88 (94 %) — II: ПА підгрупи — 29 (94 %), ПБ — 31 (96 %) та ПВ — 28 (90 %). Дисемінований туберкульоз легень у хворих I групи не діагностувався, спостерігався у 5 (6 %) хворих II групи: ПА підгрупи — 2 (6 %), ПБ — 1 (4 %) та ПВ — 2 (10 %).

Ускладнення основного захворювання мали місце у 5 (16,12 %) хворих I групи та у 19 (20,43 %) — II: ПА підгрупи — 6 (19,35 %), ПБ — 2 (6,45 %), ПВ — 11 (36,66 %). Супутня патологія зареєстрована у 19 (13,5 %) хворих I групи і у 121 (86,42 %) — II, у деяких хворих було поєднання різних хвороб.

Результати. У хворих I групи відбувалося припинення інтоксикаційних симптомів: загальної слабкості — на (2,73±1,11) місяці, зниження апетиту — на (2,42±0,53) місяці, підвищеної стомлюваності — на (4,25±0,45) місяці, нічних потів — на (3,23±0,66) місяці, підвищеної температури — на (2,05±0,91) місяці, змін загального аналізу сечі у вигляді симптому інтоксикаційної нирки — на (2,20±0,94) місяці. Крім того,

відмічалось припинення грудної симптоматики: кашлю — на (3,38±0,80) місяці, задишки — на (1,30±0,41) місяці, болю у грудній клітці — на (3,33±0,32) місяці. У хворих ПА підгрупи припинення інтоксикаційних симптомів відбувалося таким чином: загальної слабкості — на (0,86±0,57) місяці ($p \leq 0,001$), зниження апетиту — на (0,58±0,20) місяці ($p \leq 0,001$), підвищеної стомлюваності — на (2,20±0,44) місяці ($p \leq 0,001$), нічних потів — на (1,28±0,46) місяці ($p \leq 0,001$), підвищеної температури — на (0,55±0,32) місяці ($p \leq 0,001$), змін загального аналізу сечі у вигляді симптому інтоксикаційної нирки — на (1,31±0,58) місяці ($p \leq 0,01$). У хворих даної підгрупи відмічалось припинення грудної симптоматики: кашлю — на (1,84±0,60) місяці ($p \leq 0,01$), задишки — на (0,25±0,15) місяці ($p \leq 0,001$), болю у грудній клітці — на (1,57±0,53) місяці ($p \leq 0,05$). У хворих ПБ підгрупи відбувалося припинення інтоксикаційних симптомів: загальної слабкості — на (1,43±0,75) місяці ($p \leq 0,001$), зниження апетиту — на (0,95±0,15) місяці ($p \leq 0,001$), підвищеної стомлюваності — на (2,80±0,38) місяці ($p \leq 0,001$), нічних потів — на (1,73±0,45) місяці ($p \leq 0,001$), підвищеної температури — на (0,55±0,34) місяці ($p \leq 0,001$), змін загального аналізу сечі у вигляді симптому інтоксикаційної нирки — на (1,12±0,34) місяці ($p \leq 0,01$). У хворих даної підгрупи відмічалось припинення грудної симптоматики: кашлю — на (2,60±0,69) місяці ($p \leq 0,01$), задишки — на (0,33±0,19) місяці ($p \leq 0,001$), болю у грудній клітці — на (1,33±0,57) місяці ($p \leq 0,05$). У хворих ПВ підгрупи припинення інтоксикаційних симптомів відбувалося таким чином: загальної слабкості — на (1,20±0,96) місяці ($p \leq 0,001$), зниження апетиту — на (0,91±0,35) місяці ($p \leq 0,001$), підвищеної стомлюваності — на (2,70±0,82) місяці ($p \leq 0,001$), нічних потів — на (1,63±0,68) місяці ($p \leq 0,001$), підвищеної температури — на (0,78±0,30) місяці ($p \leq 0,001$), змін загального аналізу сечі у вигляді симптому інтоксикаційної нирки — на (1,42±0,30) місяці ($p \leq 0,01$). Припинення грудної симптоматики у даних хворих відбувалося у такий термін: кашлю — на (2,66±0,77) місяці ($p \leq 0,01$), задишки — на (0,47±0,28) місяці ($p \leq 0,001$), болю у грудній клітці — на (1,83±0,40) місяці ($p \leq 0,01$). Таким чином, наведена симптоматика у основній групі проходила значно швидше, ніж у контрольній. Варто відмітити, що одним з перших симптомів, які поліпшувались після вве-

день перших крапельниць препарату, була задишка, майже всі хворі відмічали, що їм «стало легше дихати».

Ще одним критерієм видужування хворих є підвищення маси тіла, що може свідчити не тільки про відновлення загальної маси, а й про загальну регенерацію ушкоджених ділянок у організмі людини. Так, до початку загальна маса у хворих I групи становила в середньому (62,35±11,84) кг, ПА підгрупи — (63,23±11,55) кг, ПБ — (65,28±10,84) кг, ПВ — (64,67±9,09) кг, а через місяць лікування у хворих I групи вона дорівнювала (64,97±11,35) кг, у хворих ПА підгрупи — (69,16±11,89) кг, ПБ — (69,07±10,17) кг, ПВ — (69,47±8,70) кг. Таким чином, після органозберігаючого лікування через місяць маса хворих II групи стала більшою, ніж у хворих I групи, що свідчить не тільки про ріст ліпосомальної тканини, а й про загальну регенерацію у легенях хворих основної групи.

Ми відмітили сприятливий вплив корвітину на такі супутні захворювання, як атеросклероз, гіпертонічна хвороба, холецистит, хронічний простий і хронічний обструктивний бронхіт, цукровий діабет, порушення функції печінки при хронічному алкоголізмі.

Побічні реакції антимикобактеріальних препаратів (алергічна реакція, кардіотоксичні розлади, токсичний гепатит) у процесі лікування спостерігалися у 33 (11,0 %) пацієнтів, з них у 25 (80,64 %) хворих I групи і у 8 (8,61 %) — II, але у деяких хворих дані розлади були поєднані. Побічних дій з боку корвітину у обстежених хворих не спостерігалось.

Не менш важливим показником у дослідженні була динаміка стабілізації загального аналізу крові. До початку лікування спостерігали: анемію у 23 (74,19 %) хворих I групи і у 52 (55,91 %) — II групи ($p \leq 0,05$): ПА підгрупи — 21 (67,74 %), ПБ — 15 (46,87 %), ПВ — 16 (53,34 %); нейтрофіліоз — у 7 (22,58 %) хворих I групи і у 22 (23,65 %) — II: ПА підгрупи — 5 (16,12 %), ПБ — 7 (21,87 %), ПВ — 10 (33,34 %); лімфопенію — у 3 (9,67 %) хворих I групи і у 8 (8,6 %) — II: ПА підгрупи — 3 (9,67 %), ПБ — 1 (3,12 %), ПВ — 4 (13,34 %) або лімфоцитоз — у 6 (19,35 %) хворих I групи і у 25 (26,88 %) — II: ПА підгрупи — 9 (29,03 %), ПБ — 10 (31,25 %), ПВ — 6 (20 %). Еозинофілія не спостерігалась у хворих I групи та визначалась у 3 (3,22 %) хворих II групи: ПБ підгрупи — 1 (3,12 %),

ПВ — 2 (6,67 %), моноцитоз не спостерігався у жодного хворого, моноцитопенія відмічалась у 17 (54,83 %) хворих I групи та у 41 (44,08 %) хворого II групи: ПА підгрупи — 16 (51,61 %), ПБ — 18 (56,25 %), ПВ — 7 (23,34 %), $p > 0,05$. ШОЕ була різною мірою прискореною. Так, ШОЕ до 20 мм/год спостерігалась у 3 (9,68 %) хворих I групи та у 44 (47,31 %) хворих II групи: ПА підгрупи — 13 (41,94 %), ПБ — 16 (50,00 %), ПВ — 15 (50,00 %); від 20 до 40 мм/год — у 12 (38,71 %) хворих I групи і у 26 (27,96 %) — II: ПА підгрупи — 6 (19,35 %), ПБ — 11 (34,38 %), ПВ — 9 (30,00 %); від 40 до 60 мм/год — у 15 (48,39 %) хворих I групи і у 17 (18,28 %) — II: ПА підгрупи — 10 (32,26 %), ПБ — 2 (6,25 %), ПВ — 5 (16,67 %); більш ніж 60 мм/год — у 1 (3,23 %) хворого I групи і у 4 (4,3 %) — II: ПА підгрупи — 2 (6,45 %), ПБ — 1 (3,13 %), ПВ — 1 (3,33 %), $p \leq 0,05$. Зміни у клінічному аналізі крові до початку лікування свідчать про активацію та розповсюдження туберкульозного процесу у спостережених хворих, при цьому активність патологічного процесу у хворих II групи була більшою, ніж у хворих I групи.

При проведенні клінічного аналізу крові через місяць ми отримали такі показники. Анемія спостерігалась у 24 (77,42 %) хворих I групи і у 52 (55,91 %) — II ($p \leq 0,001$): ПА підгрупи — 20 (64,52 %), ПБ — 19 (59,38 %), ПВ — 13 (43,33 %), показники істотно не змінилися відносно попередніх показників. Нейтрофіліоз відмічений у 21 (67,74 %) хворого I групи і у 2 (2,15 %) — II: ПА підгрупи — 1 (3,23 %) і ПВ підгрупи — 1 (3,33 %). Підвищеним був рівень тільки сегментоядерних нейтрофілів. Таким чином, цей показник свідчить про те, що у контрольній групі дозрівання нейтрофілів у периферичній крові проходило довше, ніж у основній. Даний факт вказує на те, що клітини не могли потрапити в осередок запалення, тому що вони незрілі. Лімфопенію спостерігали у 5 (16,13 %) хворих I групи і у 3 (3,23 %) — II: ПБ підгрупи — 1 (3,13 %), ПВ — 2 (6,67 %). Показники збільшилися у контрольній групі і показники були зниженими — у основній. Лімфоцитоз відмічений у 16 (51,61 %) хворих I групи і у 47 (50,54 %) — II: ПА підгрупи — 17 (54,84 %), ПБ — 18 (56,25 %), ПВ — 12 (40,00 %). Еозинофілія спостерігалась у 26 (83,87 %) хворих I групи і у 6 (6,45 %) — II: ПА підгрупи — 3 (9,68 %), ПБ — 2 (6,25 %), ПВ — 1 (3,33 %). Цей показник збільшився

відносно попереднього у контрольній групі, що свідчить про алергічну реакцію організму хворих, яка ускладнювалась алергічним дерматитом. У хворих II групи цей показник знизився. Моноцитоз не спостерігався у жодного хворого II групи і відмічався у 18 (58,06 %) хворих I групи, що свідчить про таку ж тенденцію всіх фагоцитуючих клітин, як і у нейтрофілів. Моноцитопенія відмічалась у 8 (25,81 %) хворих I групи та у 41 (44,09 %) хворого II групи: ПА підгрупи — 14 (45,16 %), ПБ — 17 (53,13 %), ПВ — 10 (33,33 %), $p > 0,05$. Збільшення даних показників свідчить про велику міграцію моноцитів у групах в осередок запалення після місяця лікування. ШОЕ була різною мірою прискореною. Так, ШОЕ до 20 мм/год спостерігалась у 13 (41,94 %) хворих I групи і у 60 (64,52 %) — II: ПА підгрупи — 21 (67,74 %), ПБ — 23 (71,88 %), ПВ — 16 (53,33 %). ШОЕ від 20 до 40 мм/год спостерігалась у 6 (19,35 %) хворих I групи і у 27 (29,03 %) — II: ПА підгрупи — 8 (25,81 %), ПБ — 8 (25,00 %), ПВ — 11 (36,67 %). ШОЕ від 40 до 60 мм/год відмічалась у 4 (12,9 %) хворих I групи і у 4 (4,3 %) — II: ПА підгрупи — 2 (6,45 %), ПБ — 1 (3,13 %), ПВ — 1 (3,33 %). ШОЕ більш ніж 60 мм/год у хворих I групи не спостерігалась і відмічалась лише у 2 (2,15 %) хворих II групи (6,67 % ПВ підгрупи), $p > 0,05$. На даному етапі зниження цих показників свідчить про продуктивний тип запалення у хворих, цей показник більший у хворих II групи.

Функція зовнішнього дихання (ФЗД) мала таку динаміку. У хворих I та II груп початку лікування були наступні показники. Життєва ємність легень (ЖЄЛ) дорівнювала у I групі (3,14±0,77) л, а у II — (3,20±1,06) л — у ПА підгрупі, (3,17±0,93) л — у ПБ, (3,91±0,83) л — у ПВ. Форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ) становила у I групі (3,08±0,79) л, а у II — (2,87±0,98) л — у ПА підгрупі, (3,11±0,87) л — у ПБ, (3,51±0,88) л — у ПВ. Об'єм форсованого видиху за 1 с (ОФВ₁) дорівнював у I групі (2,56±0,85) л, а у II — (2,44±0,98) л — у ПА підгрупі, (2,55±0,81) л — у ПБ, (2,99±0,92) л — у ПВ. Максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 25 % ФЖЄЛ (МОШ₂₅) сягала у I групі (3,21±1,47) л/с, а у II групі — (3,57±2,14) л/с — у ПА підгрупі, (3,47±1,77) л/с — у ПБ, (4,26±2,26) л/с — у ПВ. Максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 50 % ФЖЄЛ (МОШ₅₀) становила у I групі (2,81±1,27) л/с, а у II — (2,97±1,58) л/с — у ПА підгрупі, (2,94±1,31) л/с — у ПБ,

(3,74±1,65) л/с — у ПВ. Максимальна об'ємна швидкість видиху на рівні 75 % ФЖЄЛ (МОШ₇₅) дорівнювала у I групі (1,88±1,05) л/с, а у II — (1,91±1,01) л/с — у ПА підгрупі, (1,92±0,81) л/с — у ПБ, (2,57±1,32) л/с — у ПВ. Пікова об'ємна швидкість видиху (ПОШ) становила у I групі (3,74±1,42) л/с, а у II — (3,77±2,17) л/с — у ПА підгрупі, (3,65±1,89) л/с — у ПБ, (4,63±2,23) л/с — у ПВ. Через місяць лікування спостерігалися такі показники хворих I групи: ЖЄЛ — (3,03±0,53) л, ФЖЄЛ — (2,73±0,65) л, ОФВ₁ — (2,20±0,66) л, МОШ₂₅ — (3,21±1,47) л/с, МОШ₅₀ — (2,48±1,11) л/с, МОШ₇₅ — (1,70±0,87) л/с, ПОШ — (3,08±1,46) л/с. У хворих I групи через 1 міс лікування відмічалась тенденція до незначного погіршення показників ФЗД на фоні того, як майже у всіх хворих II групи ці показники покращувалися. Погіршення показників у хворих I групи свідчить про несприятливий вплив протитуберкульозних препаратів на мікроциркуляцію та кровообіг у цілому [10, 11]. Підвищення показників ФЗД у хворих, які приймали стандартну антимікобактеріальну терапію, спостерігається звичайно наприкінці лікування. У хворих II групи після завершення курсу корвітину поліпшилися показники зовнішнього дихання, як рестриктивні, так і обструктивні, у порівнянні із вихідними даними при надходженні. Обструктивні показники зовнішнього дихання свідчать про те, що внаслідок дії корвітину поліпшилась прохідність бронхів, адже у хворих II групи порівняно з вихідними даними МОШ₂₅ збільшилась до (3,93±1,45) л/с ($p < 0,05$) у ПА підгрупі, до (4,37±1,88) л/с ($p < 0,05$) у ПВ підгрупі, МОШ₅₀ — до (3,39±1,8) л/с ($p < 0,05$) у ПА підгрупі, до (4,12±1,74) л/с ($p < 0,001$) у ПВ підгрупі; МОШ₇₅ — до (2,31±1,09) л/с ($p < 0,05$) у ПА підгрупі, до (2,92±1,46) л/с ($p < 0,001$) у ПВ підгрупі; ОФВ₁ — до (2,67±0,82) л ($p < 0,05$) у ПА підгрупі, до (2,68±0,86) л ($p < 0,05$) у ПБ підгрупі, до (3,35±0,97) л ($p < 0,001$) у ПВ підгрупі. Це свідчить про те, що корвітин привів до поліпшення прохідності бронхів. Тому можна стверджувати, що корвітин справляє бронхолітичний ефект. Слід зазначити, що показники у хворих ПБ підгрупи незначно знижені: МОШ₂₅ — до (3,34±2,07) л/с, МОШ₅₀ — до (2,84±1,36) л/с, МОШ₇₅ — до (1,85±0,92) л/с, що свідчить про недостатню ефективність даної схеми лікування, але ці показники були вищими порівняно з I групою. Характерно, що після лікування кор-

вітином поліпшилися й інші показники ФЗД, зокрема ЖЄЛ — до $(3,44 \pm 0,51)$ л у ПА підгрупі ($p \leq 0,05$), до $(4,34 \pm 2,30)$ л у ПБ підгрупі ($p \leq 0,01$) і до $(3,92 \pm 0,95)$ л у ПВ підгрупі ($p \leq 0,001$), ФЖЄЛ — до $(3,25 \pm 0,83)$ л у ПА підгрупі ($p \leq 0,05$), до $(3,77 \pm 1,47)$ л у ПБ підгрупі ($p \leq 0,01$), до $(3,79 \pm 0,92)$ л у ПВ підгрупі ($p \leq 0,001$), ПОШ — до $(4,15 \pm 1,4)$ л/с у ПА підгрупі ($p \leq 0,05$), до $(3,82 \pm 2,33)$ л/с — у ПБ ($p \leq 0,05$), до $(4,64 \pm 1,86)$ л/с — у ПВ ($p \leq 0,01$). Стосовно поліпшення зазначених показників, то, безумовно, основна заслуга тут належить протитуберкульозним препаратам. Але, як ми покажемо нижче, під впливом корвітину прискорюється розсмоктування специфічного процесу, тому й об'ємні показники ФЗД у зазначені терміни теж поліпшилися. Отже, нами виявлені бронхолітичні властивості корвітину.

Вивчаючи основні біохімічні показники у процесі лікування хворих, ми не виявили значних змін у концентрації холестерину, тимолової проби, загального білірубіну і білка. Ці показники як до лікування, так і через 2 міс були у межах норми, окрім одичних випадків. Але звертають на себе велику увагу такі показники, як активність аланінамінотрансферази (АлАТ) та аспаратамінотрансферази (АсАТ), які характеризують цитоліз клітин печінки та серця (специфічний тільки АсАТ). Корвітин зменшував концентрацію цих показників у крові. Якщо до початку лікування рівень АлАТ був підвищений у 3 (9,7 %) хворих І групи і у 23 (24,7 %) хворих ІІ групи: у 9 (29,0 %) ПА підгрупі, у 7 (21,9 %) — ПБ та у 7 (23,3 %) — ПВ, концентрація АсАТ у 9 (29,0 %) хворих І групи та у 42 (45,2 %) — ІІ: у 17 (54,8 %) — ПА підгрупі, у 16 (50,0 %) — ПБ підгрупі та у 9 (30,0 %) — ПВ. Таким чином, до початку лікування токсична дія туберкульозу на організм у хворих ІІ групи була більшою, ніж у хворих І групи. Через 2 міс лікування рівень АлАТ був підвищений у 11 (35,5 %) хворих І групи і у 6 (6,45 %) хворих ІІ групи: у 3 (9,3 %) — ПА підгрупі, у 1 (3,1 %) — ПБ підгрупі та у 2 (6,7 %) — ПВ, концентрація АсАТ — у 17 (54,8 %) хворих І групи та у 11 (11,82 %) — ІІ: у 5 (16,1 %) — ПА підгрупі, у 3 (9,4 %) — ПБ та у 3 (10,0 %) — ПВ. Таким чином, у хворих І групи концентрація цих показників значно збільшувалася. Це пояснюється ускладненнями дії протитуберкульозних препаратів на печінку і серце. У хворих ІІ групи спостерігалась протилежна тенденція, що зумовлена гепатопротекторною та

захисною дією серця корвітину, як при туберкульозній і хіміотерапевтичній інтоксикації.

Одним з найважливіших критеріїв, що характеризують ефективність лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень, є частота припинення бактеріовиділення у хворих-бактеріовиділювачів. Кількість хворих, у яких виділяли мікобактерії туберкульозу методом скопії, складала: у І групі — 27 (87,12 %) та у ІІ — 86 (92,47 %): у ПА підгрупі — 29 (93,55 %); у ПБ — 29 (90,68 %); у ПВ — 28 (93,33 %), $p \leq 0,05$. «За мазком» визначали ефективність лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень через 1 міс лікування у стаціонарі. У пацієнтів І і ІІ груп частота припинення бактеріовиділення статистично вірогідно ($p \leq 0,05$) не розрізнялась: 33,34 % із 9 бактеріовиділювачів у І групі та 88,37 % із 86 бактеріовиділювачів у ІІ групі: ПА підгрупа — 89,65 % із 29 бактеріовиділювачів, ПБ — 89,65 % із 29 бактеріовиділювачів, ПВ — 85,71 % із 28 бактеріовиділювачів. Після завершення інтенсивної фази антимікобактеріальної терапії бактеріовиділення припинилося у 18 (66,67 %) хворих І групи і у 84 (97,67 %) — ІІ: у ПА підгрупі — у 29 (100 %), у ПБ — у 28 (96,55 %), у ПВ — у 27 (96,42 %), $p \leq 0,05$. Майже така ж динаміка спостерігалась при оцінці ефективності лікування «За посівом». Так, на початку лікування бактеріовиділення відмічалось у 29 (93,50 %) хворих І групи і у 86 (92,40 %) — ІІ: у ПА підгрупі — у 29 (93,55 %), у ПБ — у 29 (90,68 %), у ПВ — у 28 (93,33 %), $p \leq 0,05$. При оцінці ефективності лікування через 3 міс, тобто після завершення інтенсивної фази лікування, припинення бактеріовиділення спостерігалось у 19 (61,25 %) хворих І групи і у 84 (97,67 %) — ІІ: у ПА підгрупі — у 29 (93,5 %) , у ПБ — у 28 (87,40 %), у ПВ — у 27 (90,00 %), $p \leq 0,01$. Через 5 міс лікування у всіх хворих І та ІІ груп бактеріовиділення припинилось ($p \leq 0,05$). Отже, при застосуванні корвітину на тлі антимікобактеріальної терапії збільшується частота припинення бактеріовиділення.

Крім того, ще одним із найважливіших критеріїв, що характеризують ефективність лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень, є загоєння порожнин розпаду чи каверн та зникнення інфільтративних змін. Протягом усього періоду спостереження найчастіше загоєння порожнин розпаду легеневої

тканини рееструвалось у пацієнтів II групи. Так, через 2 міс лікування частота загоєння у ПА підгрупі становила 19 (61,29 %), у ПБ — 17 (53,12 %) та у ПВ — 19 (63,34 %), а у I групі цей показник був менший — 13 (41,94 %). Через 4 міс лікування у групах спостереження кількість осіб із загоєнням порожнин розпаду легеневої тканини становила: у I групі — 7 (22,58 %), у ПА — 5 (16,12 %), у ПБ — 7 (21,87 %), у ПВ — 5 (16,66 %), $p \leq 0,05$. Загоєння порожнин розпаду на 6-му місяці у I групі спостерігалось у 23 (74,20 %), а у II групі цей показник був вищим. Так, у ПА підгрупі загоєння порожнин розпаду у даний термін відбулось у 27 (87,09 %), у ПБ — у 27 (84,37 %) і у ПВ — у 27 (90,00 %). Терміни зникнення інфільтративних змін у легеневій тканині у всіх групах спостереження практично не відрізнялись від термінів загоєння порожнин. Виняток склали лише одиничні випадки, коли інфільтрація зникала раніше, ніж наставало загоєння порожнин, або, навпаки, коли на тлі загоєння ще якийсь час зберігалась інфільтрація легеневої тканини. Отже, у хворих II групи терміни загоєння порожнин розпаду суттєво коротші, аніж у хворих I групи.

Оцінка ефективності лікування була такою:вилікування (за мазком; за посівом; клініко-рентгенологічно), невдача лікування (за мазком; за посівом; клініко-рентгенологічно), перерване лікування, помер. Клініко-рентгенологічний ефект у хворих II групи на 12,9 % більший, ніж у хворих I групи; він наступив у 90 (96,77 %) хворих: у 30 (96,78 %) — ПА підгрупі, у 31 (96,88 %) — ПБ, у 29 (96,67 %) — ПВ і у 26 (83,87 %) хворих I групи, різниця статистично не вірогідна. Ефективність за посівом і мазком досягла 100 % у обох групах. Невдача лікування за посівом та мазком не спостерігалась у жодного хворого як основної, так і контрольної групи, але невдача лікування за клініко-рентгенологічною ознакою спостерігалась у 5 (16,12 %) хворих I групи та лише у 3 (3,22 %) — II: у 1 (3,22 %) — ПА підгрупі, у 1 (3,12 %) — ПБ, у 1 (3,33 %) — ПВ, $p > 0,05$. Якщо у хворого рееструвалось перерване лікування, цей хворий автоматично вибував зі спостереження. Летальності не було у жодній групі.

Отже, завдяки застосуванню корвітину на тлі антимікобактеріальної терапії частота повного клініко-рентгенологічного ефекту після завершення лікування збільшилась на 12,9 %.

Нами не виявлено значного впливу корвітину на частоту залишкових змін, інвалідизацію та показники реабілітації хворих.

Показаннями до застосування корвітину на тлі антимікобактеріальної терапії у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень є: вік 30 років і більше; поширеність специфічного процесу у межах однієї частки легені й більше; туберкульозна інтоксикація середнього або тяжкого ступеня; тахікардія, дистрофія та гіпоксія міокарда; бронхообструктивні порушення функції зовнішнього дихання; зниження імунологічної реактивності організму; порушення функції нирок, печінки, кардіотоксичні розлади, гепатит внаслідок побічної дії антимікобактеріальних препаратів чи супутніх недугів, а також супутні атеросклероз, гіпертонічна хвороба та цукровий діабет. Препарат протипоказаний при його непереносності.

Висновки

1. Корвітин доцільно застосовувати у комплексному лікуванні хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень.

2. При поєднаному застосуванні хіміопрепаратів і «Корвітину» у хворих досить швидко ліквідувались клінічні прояви захворювання. Рідше спостерігались побічні дії до протитуберкульозних препаратів.

3. Корвітин у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень проявляє бронхолітичний, гепатопротекторний, репаративний ефекти, завдяки чому досягається більш виражена клініко-рентгенологічна стабілізація процесу.

4. Завдяки органозберігаючій фармако-терапії корвітином у поєднанні з хіміотерапією зменшується частота припинення бактеріовиділення: до 3 міс вона досягла 97,67 %, у той час як у контрольній групі — 61,25 % ($p \leq 0,05$). Загоєння порожнин розпаду до 6 міс досягло 87,09 % (у контрольній групі — 74,2 %), $p \leq 0,05$.

5. За результатами проведених досліджень пропонується така схема хіміотерапії лікування хворих на туберкульоз легень із застосуванням корвітину, який вводять внутрішньовенно крапельно 0,5 г у 50 мл 0,9 % фізіологічного розчину натрію хлориду, потім через 2 та 12 год у 100 мл 0,9 % фізіологічного розчину натрію хлориду. Протягом 2-ї і 3-ї діб після першого введення вводили 0,5 г у 100 мл 0,9 % фізіологічного розчину натрію хлориду 2 рази на день з інтервалом 12 год.

Література

1. 24 березня 2008 р. — Всесвітній день боротьби із захворюванням на туберкульоз / Ю. І. Феценко, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич, Л. В. Ареф'єва // Укр. пульмонол. журн. — 2008. — № 1. — С. 7–8.
2. Феценко Ю. І. Стан надання фтизіатричної допомоги населенню України / Ю. І. Феценко // Укр. пульмонол. журн. — 2008. — № 3. — С. 7–9.
3. Стан та інфраструктура протитуберкульозної служби України в період епідемії туберкульозу / Ю. І. Феценко, В. М. Мельник, В. Г. Матусевич [та ін]. // Укр. пульмонол. журн. — 2009. — № 1. — С. 5–7.
4. Туберкульоз в Україні : аналітично-статистичний довідник за 1998–2008 роки / Міністерство охорони здоров'я України; Центр медичної статистики України. — К., 2009. — 88 с.
5. Москаленко В. Ф. Актуальні проблеми туберкульозу в Україні за 10 років / В. Ф. Москаленко, Ю. І. Феценко // Укр. пульмонол. журн. — 2001. — № 1. — С. 5–8.
6. Феценко Ю. І. Туберкульоз легень в період епідемії: епідеміологічні, клініко-діагностичні, лікувально-профілактичні та організаційні аспекти / Ю. І. Феценко, В. М. Мельник. — К. : Лотос, 1998. — 284 с.
7. Бегоульєв О. Є. Віддалені результати лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.26 «Фтизіатрія» / О. Є. Бегоульєв. — К., 2007. — 21 с.
8. Комплексное лечение деструктивного туберкулеза легких / И. А. Шульга, В. А. Злосенко, И. С. Сухоруков [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. — 2003. — № 7. — С. 29–31.
9. Пітенько М. М. Морфологічні підтвердження органозберігаючої фармакотерапії туберкульозу в експерименті / М. М. Пітенько, С. І. Зайцева, Д. О. Бутов // Світ медицини та біології. — 2008. — № 2. — С. 37–39.
10. Фринерман Е. А. Зональная реография легких как метод оценки легочного кровообращения и вентиляции у больных туберкулезом легких / Е. А. Фринерман // Проблемы туберкулеза. — 1970. — № 7. — С. 44–49.
11. Коблова В. К. Реография при туберкулезе легких / В. К. Коблова // Проблемы туберкулеза. — 1974. — № 1. — С. 33–35.

ПРИМЕНЕНИЕ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ЛЕГКИХ

Д. А. Бутов

Изучали повышение эффективности лечения больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких путем применения корвитина и антимикобактериальных препаратов. Доказано, что корвитин проявляет бронхолитический, гепатопротекторный, репаративный эффект, таким образом ускоряя детоксикацию организма, инволюцию специфического процесса, уменьшает частоту побочных реакций антимикобактериальных препаратов, что уменьшает сроки достижения положительной клинико-рентгенологической динамики у больных, сокращает частоту прекращения бактериовыделения (до 3 мес она достигла 97,67 %, в то время как в контрольной группе — 61,25 %), заживление полостей распада до 6 мес достигло 87,09 % (в контрольной группе — 74,20 %). Также дополнительно разработана схема лечения больных с впервые выявленным деструктивным туберкулезом легких с помощью корвитина.

Ключевые слова: туберкулез, органосохраняющая фармакотерапия туберкулеза, корвитин.

CONSERVATIVE PHARMACOTHERAPY IN TREATMENT OF NEWLY DIAGNOSED DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS

D. A. Butov

The evaluation of the efficacy of Corvitin in combination with antimycobacterial drugs in treatment of newly diagnosed destructive tuberculosis patients was studied. It was proved, that Corvitin has bronchodilative, reparative effects and also protects the liver. It accelerates the detoxication, the involution of the specific process, reduces the frequency of side effects from antimycobacterial drugs and speeds up the terms of the positive clinical and radiological changes of patients. It reduces the terms of cessation of mycobacteria sputum excretion to 3 months — 97,67 % (at the same time 61,25 % in the control group), the healing of caverns to 6 months — 87,09 % (74,2 % in the control group). Also the treatment scheme of newly diagnosed destructive pulmonary tuberculosis by Corvitin was elaborated.

Key words: tuberculosis, conservative pharmacotherapy, Corvitin.

Поступила 20.02.09

ЗМІНА ПОКАЗНИКІВ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ У ПАЦІЄНТІВ З HCV-ІНФЕКЦІЄЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ГЕНОТИПУ

С.М. Граматюк

Харківський національний медичний університет

Вивчено динаміку співвідношення пірувату та лактату як маркерів оксидативної стадії метаболізму вуглеводів, а також рівні НАД⁺, НАДН₂ та глюкози. Встановлено, що у хворих усіх груп спостерігалось зменшення показників НАДН₂, концентрація НАД⁺ була ймовірно ($p < 0,05$) вища. У всіх хворих з низьким рівнем глюкози у крові переважав генотип вірусу 1b та його сполучення.

Ключові слова: метаболічна інтоксикація, гепатит С, генотип вірусу.

Не викликає сумнівів те, що основний механізм формування інфекційного процесу при вірусному гепатиті С вірусно-імунно-генетичний. Однак не можна не врахувати той факт, що тканиною-мішенню при цьому є печінка, яка займає ключові позиції у підтримці гомеостазу. Участь в основних метаболічних і бар'єрних функціях, підтриманні міжорганних та міжсистемних зв'язків визначає важливу роль печінки в адапційних реакціях організму [1–3].

За даними Л.Л. Громашевської (1997), метаболічні порушення, які мають загальне значення в розвитку патології, такі як активація перекисного окиснення ліпідів, зсуви в антиоксидантній системі, зниження енергетичного потенціалу, гіпоксія, відбуваються при різноманітних патологічних процесах. Існує їхній взаємозв'язок з імунними порушеннями, зокрема з підвищенням концентрації циркулюючих імунних комплексів, особливо їх токсичних фракцій. Разом з тим «метаболічна інтоксикація» може мати характерні особливості при окремих хворобах і пов'язана з накопиченням в організмі конкретних метаболітів. Так, одним з метаболітів, що справляють токсичну дію при вірусних гепатитах, які супроводжуються різними клінічними проявами інтоксикації, є молекули середньої маси [4, 5].

Молекули середньої маси та білки гострої фази відображають ступінь запальної реакції, яка, у свою чергу, вносить зміни у перебіг метаболічних процесів. З метою виявлення цих змін ми розглянули співвідношення піровиноградної кислоти та лактату як маркерів оксидативної стадії метаболізму вуглеводів (співвідношення аеробної та анаеробної фаз), рівні НАД⁺ і НАДН₂ як обов'язкових учасників окиснювально-від-

новних реакцій та регуляторів клітинного метаболізму [6, 7].

Мета нашої роботи — дослідження динаміки співвідношення піровиноградної кислоти та лактату як маркерів оксидативної стадії метаболізму вуглеводів, а також рівнів НАД⁺, НАДН₂ та глюкози в сироватці крові.

Матеріал і методи. Визначення рівня лактату та піровиноградної кислоти у сироватці крові проводили за допомогою наборів реагентів виробництва «Реагент» (м. Дніпропетровськ, Україна).

Метод визначення рівня лактату в сироватці крові базується на ензиматичному окисненні молочної кислоти у піровиноградну ферментом лактатдегідрогеназою при одночасному відновленні НАД⁺ у НАДН₂. Обстежили 120 хворих на хронічний вірусний гепатит С: 50 хворих — з маніфестною формою, 55 — з латентною, 9 — з цирозом печінки, 3 — з гепатокарциномою — з позитивним результатом ПЦР на HCV РНК. Усім хворим було встановлено генотип вірусу: 1b генотип — у 30 хворих; 3a — у 15; 1b/3a — у 17; 2 — у 14; 1a — у 12; 1b/2 — у 13; 1a/3a — у 19. Середній вік хворих становив (39,4±3,2) року. В контрольну групу ввійшло 25 здорових людей, які не мали в анамнезі захворювань печінки.

Результати. Нами проаналізовано співвідношення НАД⁺ і НАДН₂ як регуляторів функції дихального ланцюга мітохондрій. У хворих всіх груп спостерігалось зменшення концентрації НАДН₂ до (0,002±0,001) ммоль/л при контрольних їх значеннях (0,0100±0,0005) ммоль/л.

Концентрація НАД⁺ була ймовірно ($p < 0,05$) вища за нормальне значення у всіх хворих і дорівнювала (0,494±0,030) ммоль/л (табл. 1).

Таблиця 1. Концентрація НАД^+ і НАДН_2 у сироватці крові HCV-інфікованих пацієнтів, ммоль/л

Група	НАД^+	НАДН_2
Контроль	0,126±0,030	0,0100±0,0005
ЛФ ХГ	0,36±0,08*	0,002±0,001*
МФ ХГ	0,48±0,40*	0,008±0,004*
Цироз печінки	0,58±0,12 [#]	0,003±0,001 [#]
Гепатокарцинома	0,65±0,30 [#]	0,0007±0,0002 [#]

Примітка. Достовірні показники при порівнянні: * з контролем; [#] між групами.

У хворих з маніфестною формою хронічного гепатиту С, а також з цирозом печінки та гепатокарциномою спостерігається незначне зниження рівня глюкози у сироватці крові. Переважно у всіх хворих з низьким рівнем глюкози переважав генотип 1b та його сполучення (табл. 2), що може свідчити про порушення глікоконезу у таких хворих.

K_0 — фізіологічний рівень коефіцієнта метаболічної активності сироватки крові; K_1 — коефіцієнт метаболічної активності сироватки крові при латентній формі хронічного гепатиту С; K_2 — при маніфестній формі хронічного гепатиту; K_c — при цирозі печінки; K_r — при гепатокарциномі; $P_{1,2,c,r}$ — рівні пірувату в сироватці крові пацієнтів з хронічним гепатитом С при латентній фор-

Таблиця 2. Рівень глюкози в сироватці крові у хворих на гепатит С в залежності від генотипу

Група	Розподіл за генотипом						
	1b	3a	1b/3a	2	1a	1b/2	1a/3a
Контроль	3,33–5,50						
ЛФ ХГС	4,6	3,66	4,23	3,78	3,45	4,32	3,87
МФ ХГС	3,2*	3,33	3,23*	4,33	4,23	3,15	4,55
Цироз печінки	2,9*	–	2,98*	–	–	2,78*	–
Гепатокарцинома	2,6*	–	3,01*	–	–	–	–

* $p < 0,05$; достовірно при порівнянні з контролем.

Нами запропоновано спосіб оцінки ендогенної інтоксикації шляхом дослідження співвідношення пірвіноградної кислоти і лактату для діагностики біоенергетичного гомеостазу, обґрунтування ступеня інтоксикації, стадії хвороби, визначення стратегії й вибору методики патогенетичної терапії.

Фізіологічні рівні лактату та пірвіату у сироватці крові контрольної групи такі: пірвіноградної кислоти — від 0,045 до 0,068 ммоль/л, лактату — від 1,33 до 1,80 ммоль/л, в середньому (0,056±0,011) і (1,560±0,235) ммоль/л відповідно при коефіцієнті (K_0) 27,85±1,40. За моніторингову, критеріально-значущу величину був обраний коефіцієнт метаболічної активності 27,85±1,40 (K_0).

Про стан організму за умов розвитку хронічного гепатиту судили за коефіцієнтом метаболічної активності сироватки крові, що визначали за формулою

$$K_{1,2,c,r} = L_{1,2,c,r} / P_{1,2,c,r},$$

де $K_{1,2,c,r}$ — коефіцієнт метаболічної активності сироватки крові при різних формах хронічного гепатиту С, цирозі печінки та гепатокарциномі як термінальній стадії:

мі, маніфестній, цирозі печінки й гепатокарциномі відповідно; $L_{1,2,c,r}$ — показники лактату в сироватці крові хворих на гепатит С.

Коефіцієнт метаболічної активності сироватки крові хворих з латентною формою хронічного гепатиту С коливався від 105,5 до 58,25; в середньому 65,2±8,7. При маніфестній формі хронічного гепатиту С коефіцієнт метаболічної активності сироватки крові становив від 106,0 до 196,3, в середньому 152,4±9,6. При цирозі печінки коефіцієнт метаболічної активності сироватки крові був у інтервалі від 197,0 до 365,5, в середньому 281,2±5,4. Коефіцієнт метаболічної активності при гепатокарциномі в усіх випадках був вище 370,2 (від 370,2 до 945,3), середні його значення становили 623,4±49,6.

Слід зазначити, що за умов розвитку хронічного гепатиту С при всіх формах хвороби з різними генотипами (1b, 3a, 1b/3a, 2, 1a, 1b/2, 1a/3a) коефіцієнт метаболічної активності збільшувався. При гепатокарциномі індекс метаболічної активності завжди був більше 370 і наближався до 900, що свідчить про високий рівень розбалансування

біосистеми та зрив адаптаційних механізмів контролю гомеостатичної функції організму.

Генотип вірусу мав високий кореляційний зв'язок зі збільшенням індексу метаболічної активності сироватки крові, що є прогностично значущим показником патогенетичної терапії та стратегії лікувально-реабілітаційних заходів хворих з різною формою хронічного гепатиту С та різними генотипами. Високий індекс метаболічної активності сироватки крові (більш ніж 400) вказує на несприятливий результат одужання.

Результати дослідження показують, що вміст у сироватці крові піровиноградної кислоти та лактату відображає стан біоенергетичних окиснювально-відновних процесів біосистеми. Збільшення коефіцієнта метаболічної активності від рівнів фізіологічних

меж ($27,85 \pm 1,40$) до високих рівнів (від 370,2 до 945,3) дає підставу судити про значне інгібування біоенергетики у хворих з хронічним гепатитом і має прямий зв'язок з підвищенням індексу метаболічної активності сироватки крові, який відображає ступінь розбалансування біосистеми та високий рівень її ентропії, тобто зрив захисно-компенсаторних і адаптаційних механізмів забезпечення гомеостазу.

Зниження рівня глюкози у сироватці крові з одночасним збільшенням концентрації НАД⁺ у хворих з маніфестною формою хронічного гепатиту С, а також у пацієнтів з цирозом печінки та гепатокарциномою може свідчити про порушення глюконеогенезу у хворих на HCV-інфекцію з генотипом 1b та його сполученнями.

Література

1. Біохімічна та клінічна оцінка ентеросорбційної детоксикації при лікуванні вірусного гепатиту В / Л. Л. Громашевська, Н. П. Метальнікова, А. Д. Вовк [та ін.] // Інфекційні хвороби : зб. праць. — Львів, 1994. — Вип. 1. — С. 30–31.
2. Громашевская Л. Л. Желчные кислоты — биосинтез в организме, метаболическая роль, значение в медицине / Л. Л. Громашевская // Биохимия животных и человека. Липидный обмен. — К.: Наукова думка, 1979. — Вып. 3. — С. 56–72.
3. Мороз Л. В. Рівень цитокінів ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6 та нітритів і нітратів у хворих на вірусні гепатити та цироз печінки / Л. В. Мороз // Сучасна гастроентерологія. — 2001. — № 1 (3). — С. 66–68.
4. Мороз Л. В. Клініко-морфологічні критерії активності хронічного вірусного гепатиту С / Л. В. Мороз // Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей и их исходы. — К., 2001. — С. 203–206.
5. Сіренко О. В. Стан NO-синтазної системи і внутрішньоклітинного медіаторного циклазного каскаду під впливом багатокомпонентних органічних сумішей в умовах підгострого експерименту / О. В. Сіренко, В. І. Жуков // Експериментальна і клінічна медицина. — 2007. — № 2. — С. 78–81.
6. Зайчик А. Ш. Основы патохимии / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2000. — 677 с.
7. Руководство к лабораторным и семинарским занятиям по биологической химии / [Л. Н. Воронина, В. Ф. Денисенко, В. Н. Кравченко и др.]. — Харьков: Основа, 1996. — 430 с.

ІЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА У ПАЦИЕНТОВ С HCV-ИНФЕКЦИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ГЕНОТИПА

С.Н. Граматюк

Изучена динамика соотношения пирувата и лактата как маркеров оксидативной стадии метаболизма углеводов, а также уровни НАД⁺, НАДН₂ и глюкозы. Установлено, что у пациентов всех групп наблюдалось уменьшение концентрации НАДН₂, концентрация НАД⁺ была достоверно ($p < 0,05$) выше. У всех пациентов с низким уровнем глюкозы в крови преобладал генотип вируса 1b и его сочетания.

Ключевые слова: метаболическая интоксикация, гепатит С, генотип вируса.

CHANGES OF CARBOHYDRATE EXCHANGE INDEXES AT PATIENTS WITH HCV-INFECTION DEPENDING ON GENOTYPE

S.M. Gramatyuk

Dynamic of correlation between pyruvic acid and lactate as markers of carbohydrate metabolism oxidative stage and NAD⁺, NADH₂ and glucose levels have been examined. It was determined, that decrease of NADH₂ indexes has been examined at patients of all groups, NAD⁺ concentration reliable ($p < 0,05$) were higher. At all patients with low glucose levels genotype 1b and its combinations prevailed.

Key words: metabolic intoxication, hepatitis C, virus genotype.

Поступила 14.04.09

РАЗВИТИЕ ЭПИДЕМИИ ВИЧ-ИНФЕКЦИИ В ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ

*В.Н. Козько, О.Н. Винокурова, А.О. Соломенник,
Е.В. Капуста, Д.В. Куц, Н.В. Анцыферова*

Харьковский национальный медицинский университет

Проанализированы данные распространения ВИЧ-инфекции в Харьковской области у разных групп населения за последние 20 лет. Выявлено увеличение интенсивности распространения ВИЧ-инфекции (на фоне снижения объема серологических обследований), увеличение удельного веса вертикального пути передачи и увеличение количества заразившихся гетеросексуальным путем.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, темпы распространения, Харьковская область.

Сегодня очевидно, что ВИЧ/СПИД еще многие годы будет серьезной проблемой всего человечества. Особенно большую тревогу у мирового сообщества в отношении проблемы распространения СПИДа вызывают некоторые страны Африки и страны бывшего СССР, среди которых Украина занимает одно из первых мест по темпам эпидемического распространения ВИЧ-инфекции. По данным Украинского центра СПИДа, на 01.01.09 в Украине официально зарегистрировано 141 277 случаев заболевания среди граждан Украины, из них 26 804 с диагнозом СПИД, 15 200 человек умерли от СПИДа. Наибольшая распространенность ВИЧ-инфекции по областям следующая: в Днепропетровской — 15 453 случая, интенсивный показатель на 100 тыс. населения — 455,2; в Одесской — 10 821 случай (454,0); в Донецкой — 20 045 случаев (442,9); в Николаевской — 5224 случая (434,3); в АР Крым — 5270 случаев (268,6); в г. Киев — 6236 случаев (231,1) при показателе в Украине — 198,6. ВИЧ-инфекция регистрируется во всех регионах Украины. Харьковская область занимает 11-е ранговое место по заболеваемости ВИЧ в 2008 г. по абсолютным показателям и 19-е место по интенсивным показателям на 100 тыс. населения.

В Харьковской области работа по выявлению ВИЧ-инфицированных начата с 1987 г. с обследования доноров и иностранных граждан. К массовому выявлению больных и носителей ВИЧ приступили в 1988 г. на базе двух лабораторий диагностики ВИЧ-инфекции — в областном центре службы крови и областной клинической больнице. В настоящее время в области функционируют 8 диагностических лабораторий: в

областном центре профилактики и борьбы со СПИДом, областном центре службы крови, ведомствах ЮЖД, УВД, Балаклейском, Лозовском, Первомайском районах. С 2008 г. открыта лаборатория в военном госпитале. В лабораториях проводят скрининговые исследования, в лаборатории центра СПИДа — верификационные исследования. В области созданы условия для доступного обследования на ВИЧ-инфекцию, в том числе и анонимного.

Открыт 31 кабинет «Доверие», два из них в г. Харькове — областном центре СПИДа и областной студенческой больнице, во всех районах области на базе центральных районных больниц. В кабинетах «Доверие» можно не только обследоваться на наличие ВИЧ-инфекции, в том числе и анонимно, но и получить услуги по дотестовому и послетестовому консультированию. Функционирует передвижная амбулатория, выделенная Международным благотворительным фондом «Международный Альянс по ВИЧ/СПИДу в Украине», в которой представители групп риска могут пройти осмотр врачами, обследоваться на ВИЧ «быстрыми тестами» и получить консультацию по вопросам ВИЧ/СПИДа.

Сыворотки крови исследуют методом иммуноферментного анализа с использованием тест-систем как отечественного, так и импортного производства с последующим подтверждением первичных положительных результатов в лаборатории диагностики ВИЧ-инфекции областного центра профилактики и борьбы со СПИДом. Обследование граждан Украины и иностранцев, находящихся на законных основаниях на территории страны, проводится согласно Зако-

ну Украины «О предупреждении заболевания СПИДом и социальной защите населения», регламентирующему добровольность (при желании анонимности), бесплатность и доступность обследования. Обязательно лабораторному исследованию на наличие ВИЧ-инфекции подлежит кровь, полученная от доноров крови (ее компонентов) и доноров других биологических жидкостей, клеток, тканей и органов человека. Согласно постановлению Кабинета Министров Украины от 18.12.98 № 2026 «Питання заповідання та захисту населення від ВІЛ-інфекції та СНІДу» обследуется пуповинная кровь у детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей и матерей с неустановленным ВИЧ-статусом. Перед обследованием на ВИЧ-инфекцию согласно приказу МОЗ Украины от 19.08.05 № 415 «Об усовершенствовании добровольного консультирования и тестирования на ВИЧ-инфекцию» проводится предтестовое консультирование, после которого пациент подписы-

вает информированное согласие на обследование; после получения результатов исследования пациенту проводится послетестовое консультирование.

За период эпиднадзора с 1987 г. по 01.01.09 исследовано 4 028 254 образца сывороток крови, по состоянию на 01.01.09 официально зарегистрировано 3966 случаев ВИЧ-инфекции, а выявлено свыше 5000. Самый высокий показатель обследования отмечен в 1992 г. (11 140,6 на 100 тыс. населения), начиная с 1994 г. показатели обследования постепенно снижаются, а с 1998 г. с введением добровольности тестирования на ВИЧ, регламентированного Законом Украины от 03.03.98 № 155/98-ВР, показатели обследования становятся еще ниже (3606,3–4922,0). Несмотря на снижение показателей обследования населения выявляемость ВИЧ-инфекции начиная с 1998 г. увеличивается с 12,9 до 30,5 в 2008 г., что характеризует интенсивность распространения эпидемического процесса в области (рис. 1, 2).

Интенсивный показатель
на 100 тыс. населения

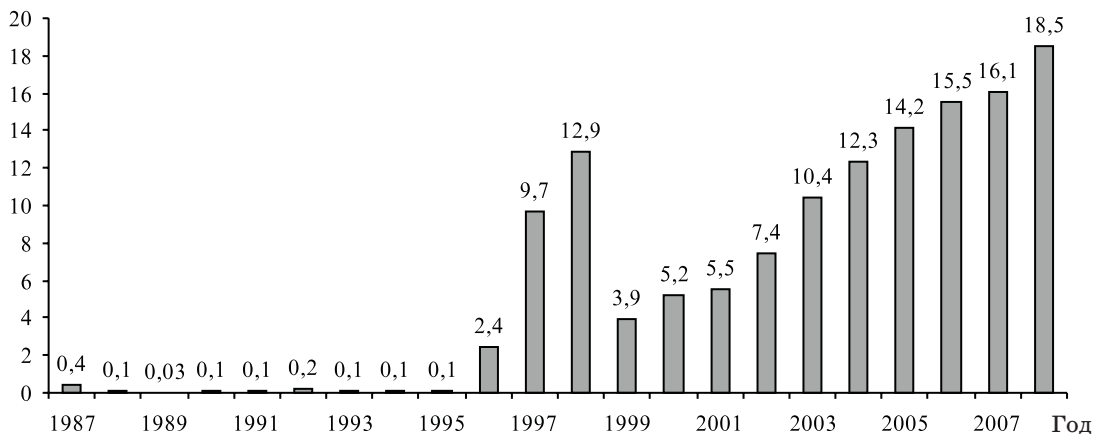


Рис. 1. Показатели ежегодной заболеваемости ВИЧ-инфекцией в области за период с 1987 г. по 01.01.09

Абс. ч.

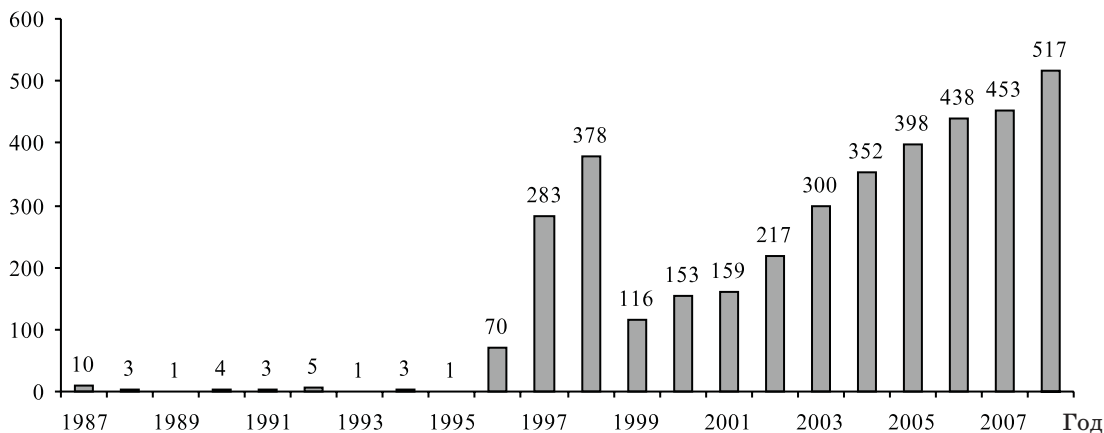


Рис. 2. Динамика ежегодной заболеваемости ВИЧ-инфекцией в области за период с 1987 г. по 01.01.09

В эпидемический процесс с 1996 г. стали вовлекаться доноры крови. Пик выявляемости ВИЧ-инфицированных среди доноров был зарегистрирован в 2003 г., когда было выявлено 79 доноров, уровень инфицированности — 0,1 %. В последующие годы, включая 2007 г., наблюдается постепенное снижение уровня инфицированности среди доноров, но в 2008 г. этот показатель вырос в 2 раза по сравнению с 2007 г. (в 2007 г. выявлено 15 доноров, уровень инфицированности — 0,04 %; в 2008-м — 31 донор, уровень инфицированности — 0,08 %).

ВИЧ-инфекция у беременных была впервые выявлена в 1998 г. (1 случай), практически начиная с 1998 г. в области ежегодно увеличивается количество женщин репродуктивного возраста, у которых выявляется ВИЧ-инфекция (в 2008 г. — 77 случаев), рис. 3.

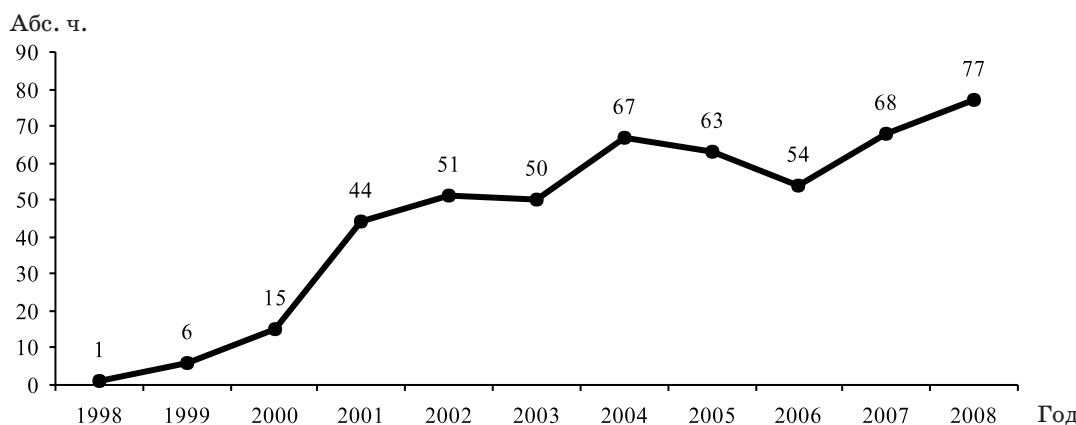


Рис. 3. Показатели ежегодной выявляемости ВИЧ-инфекции у беременных за период с 1998 г. по 01.01.09

Первый случай ВИЧ-инфекции в области был зарегистрирован в 1987 г. у иностранного гражданина (Руанда), прибывшего в г. Харьков на учебу. Согласно действующему в то время законодательству, он был депортирован на родину. В последующие годы (до 1990 г.) ВИЧ-инфекция регистрировалась только у иностранных граждан. Первые случаи ВИЧ-инфекции у граждан Украины выявлены в 1991 г. у лиц, находившихся длительное время за рубежом и инфицировавшихся половым гетеросексуальным путем. Период с 1987 по 1995 г. характеризовался как предэпидемический, когда выявлялись единичные случаи ВИЧ-инфекции (31 случай), в основном среди иностранцев (23 случая). С 1996 г. область вовлечена в эпидемию ВИЧ/СПИД, начавшуюся в Украине с конца 1994–1995 г. Рост заболеваемости за 1996 г. более чем в 2 раза превысил предыдущий уровень (70 случаев,

интенсивный показатель на 100 тыс. — 2,3) за счет вовлечения в эпидемический процесс потребителей инъекционных наркотиков. В последующие годы тенденция роста, наметившаяся с 1996 г., сохранилась. В 1997 г. официально зарегистрировано 283 случая, интенсивный показатель на 100 тыс. — 9,7; в 1998-м — 378 случаев, интенсивный показатель — 12,9; в 1999 г. (с введением добровольного тестирования на ВИЧ, регламентированного Законом Украины от 03.03.98 № 155/98-ВР) уровень заболеваемости ВИЧ-инфекцией снижается до 116 случаев, интенсивный показатель — 3,9; начиная с 2000 г. заболеваемость ВИЧ-инфекцией растет — 153 случая; интенсивный показатель — 5,2; в 2001 г. — 159 случаев; интенсивный показатель — 5,5. Ежегодные темпы прироста составляют от 4 до 38 %. В 2008 г. официально зарегистрировано 517 случаев

заболевания ВИЧ-инфекцией, интенсивный показатель — 18,5. Темпы прироста ВИЧ-инфекции в 2008 г. составили +14,1 %.

Небезынтересным является сопоставление показателей серологического обследования населения и уровней заболеваемости среди населения области. В предэпидемический период (1987–1995 г.), когда регистрировались единичные случаи заболеваний ВИЧ-инфекцией, показатели серологического обследования составляли от 6436,6 до 11 140,6 на 100 тыс. населения, пик заболеваемости — 1998 г. и последующий (с 2005 г.) ежегодный рост заболеваемости, превышающий «пик» 1998 г., происходит на фоне уменьшения показателей охвата обследованием населения в эти годы, которые колеблются от 4340,7 в 2005 г. до 5547,1 в 2008 г., что может свидетельствовать об активизации эпидпроцесса, причем в это же время происходит снижение удельного веса парен-

терального механизма заражения, обусловленного заболеваемостью среди потребителей инъекционных наркотиков.

Первые случаи диагноза СПИД зарегистрированы в 1996 г., интенсивный показатель на 100 тыс. — 0,07. Начиная с 1999 г. отмечается тенденция роста числа больных с терминальной стадией (СПИДом), начиная с 2000 г. заболеваемость СПИДом ежегодно растет. Ежегодные темпы прироста составили от +19,7 до +121,2 %. В 2008 г. по сравнению с 2000-м заболеваемость СПИДом возросла более чем в 10 раз (в 2000 г. — 8 случаев, интенсивный показатель — 0,3; в 2008 г. — 94 случая, интенсивный показатель — 3,4). Темпы прироста заболеваемости СПИДом в 2008 г. составили +28,8 % (рис. 4).

Заболеваемость

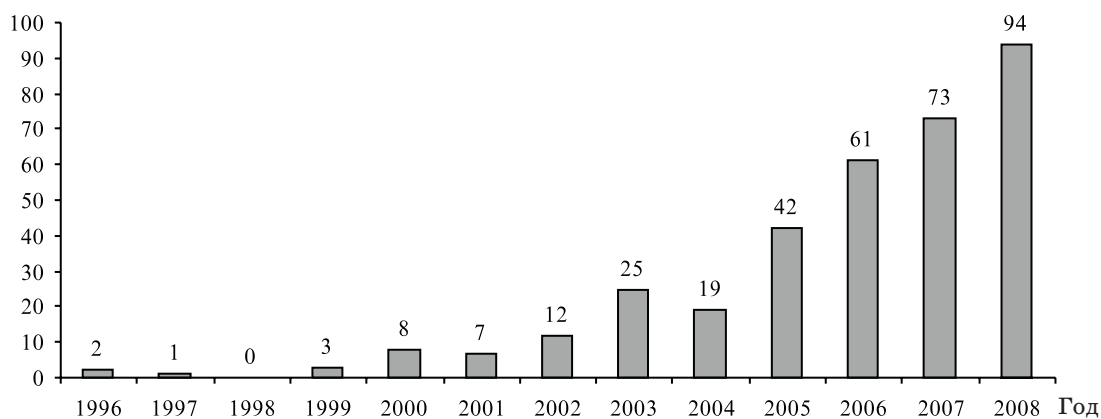


Рис. 4. Динамика ежегодной заболеваемости СПИДом в области за период с 1996 г. по 01.01.09

Следует отметить, что среди заболевших СПИДом большая часть — лица, в анамнезе у которых внутривенное употребление наркотиков — 55,3 %. В возрасте от 20 до 50 лет — 89 человек (94,7 %), причем подавляющее большинство — мужчины — 59

Кол-во случаев

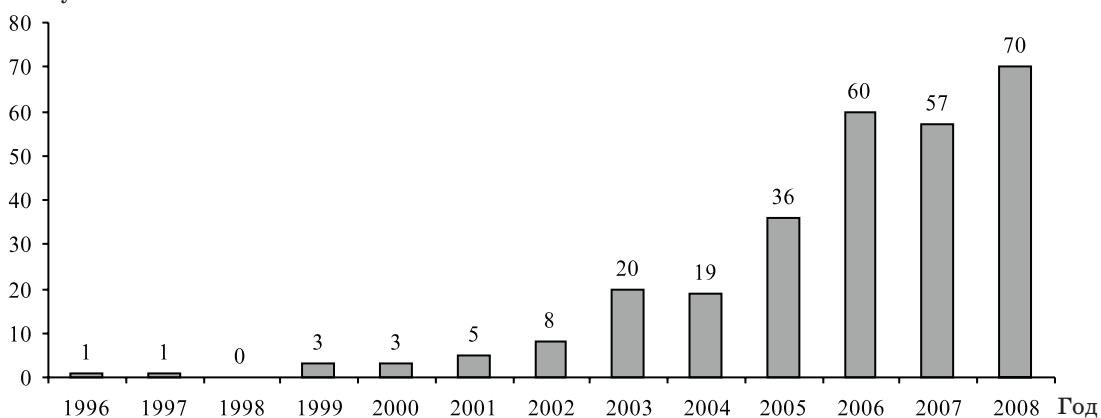


Рис. 5. Динамика ежегодной смертности от СПИДа в области за период с 1996 г. по 01.01.09

(66,3 %). Среди основных клинических проявлений СПИДа — туберкулезная патология, включая внелегочную локализацию, множественные бактериальные рецидивирующие инфекции, патология ЦНС, кандидозы.

Аналогичная ситуация отмечается по показателям смертности от СПИДа. Первый умерший зарегистрирован в 1996 г., начиная с 2000 г. количество умерших ежегодно увеличивается. Смертность с 2000 по 2008 г. увеличилась в 23 раза (в 2000 г. — 3 случая, интенсивный показатель — 0,1; в 2008 г. — 70 случаев, интенсивный показатель — 2,5). Ежегодные темпы прироста смертности составили от +22 до +150 %. Темпы прироста смертности в 2008 г. составили +22,8 % (рис. 5).

В предэпидемический период (1987–1995 гг.), когда регистрировались единичные случаи заболеваний, ведущим путем передачи был гетеросексуальный, через незащищенные половые контакты. Начиная с эпидемического подъема заболеваемости в

1996 г., обусловленного проникновением ВИЧ в среду наркозависимых, ведущим путем заражения становится парентеральный, пик которого достиг в 1997 г. 82,7 %. На сегодняшний момент основными путями заражения ВИЧ-инфекцией в области являются парентеральный через внутривенное введение наркотиков (42,2 %) и половой через незащищенные гетеросексуальные связи (33,7 %). Следует отметить, что удельный вес парентерального пути заражения заметно снижается с 82,7 % в 1997 г. до 42,2 % — в 2008-м. Удельный вес гетеросексуального пути передачи возрастает с 15,1 % в 1998 г. до 33,7 % — в 2008-м. Рост числа инфицированных половым путем свидетельствует о переходе ВИЧ-инфекции в социально адаптированные слои населения. Этот факт подтверждает увеличение количества ВИЧ-инфицированных женщин детородного возраста, что способствовало постепенному увеличению количества детей, рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, с 1 ребенка в 1996 г. до 91 ребенка в 2008 г. По состоянию на 01.01.09 на учете состоит 178 детей, из которых у 45 диагноз ВИЧ-инфекции подтвержден, у 8 детей установлена терминальная стадия ВИЧ-инфекции.

В структуре заболеваемости по гендерному признаку большая часть приходится на мужчин, в среднем 60,0 %; на долю женщин — 40,0 %.

Анализ возрастной структуры ВИЧ-инфицированных показал, что подавляющее большинство из них составляют лица в возрасте 25–49 лет. Удельный вес этой возрастной группы — около 65,0 %.

За 2008 г. в области официально зарегистрировано 517 ВИЧ-инфицированных граждан Украины, в том числе среди впервые зарегистрированных инфицированных в текущем году 92 серопозитивных ребенка. Показатель заболеваемости ВИЧ-инфекцией на 100 тыс. населения составляет 18,5 (по Украине — 40,8). В сравнении с аналогичным периодом прошлого года количество ВИЧ-инфицированных увеличилось в 1,2 раза (2007 г. — 453 случая, интенсивный показатель — 16,1).

Диагноз СПИД в текущем году поставлен 94 больным, показатель на 100 тыс. — 3,4 (по Украине — 9,4). В сравнении с аналогичным периодом прошлого года количество больных СПИДом увеличилось в 1,3 раза (в 2007 г. — 73 случая, интенсивный показатель — 2,6).

За текущий период умерло 70 больных СПИДом, показатель на 100 тыс. — 2,5 (по Украине — 5,8). В сравнении с прошлым годом количество умерших увеличилось в 1,3 раза (в 2007 г. — 57 случаев, интенсивный показатель — 2,0).

В целом показатели заболеваемости ВИЧ/СПИДом и смертности от СПИДа в районах области превышают аналогичные показатели в г. Харькове в 1,5–1,8 раза.

За весь период эпиднадзора с 1987 г. по 01.01.09 в области официально зарегистрировано 3924 ВИЧ-инфицированных граждан Украины и 42 иностранца, показатель на 100 тыс. — 140,3 (по Украине — 304,6). Больных СПИДом — 347 человек, показатель на 100 тыс. — 12,4 (по Украине — 57,8). Умерло 286 больных СПИДом, показатель на 100 тыс. — 10,1 (по Украине — 32,8).

Всего по состоянию на 01.01.09 под диспансерным наблюдением в области находится 1760 ВИЧ-инфицированных граждан Украины и 7 иностранцев, показатель на 100 тыс. — 62,9 (по Украине — 198,6), в том числе 178 детей, из которых у 45 диагноз ВИЧ-инфекции подтвержден; 53 больных СПИДом, показатель на 100 тыс. — 1,9 (по Украине — 22,5), среди больных СПИДом — 8 детей. ВИЧ-инфекция регистрируется во всех административных районах области. Наибольшие показатели распространенности ВИЧ-инфекции по районам следующие: в Лозовском — 249 случаев, интенсивный показатель на 100 тыс. — 246,8; в Балаклейском — 130 случаев, интенсивный показатель — 151,2; в Первомайском — 88 случаев, интенсивный показатель — 178,4; в Красноградском — 57 случаев, интенсивный показатель — 121,9; в Близнюковском — 24 случая, интенсивный показатель — 109,5.

Выводы

Проанализировав двадцатилетний период эпиднадзора за ВИЧ-инфекцией, мы установили, что эпидемический процесс характеризуется высокой интенсивностью ее распространения в Харьковской области. На фоне снижения объема серологических обследований отмечается рост выявляемости ВИЧ-инфекции среди населения, увеличение количества новых случаев заражения ВИЧ-инфекцией, рост количества больных СПИДом и умерших от СПИДа. Выявлено вовлечение в эпидемический процесс женщин фертильного возраста и детей, увеличение удельного веса вертикального пути

передачі, количества заразившихся гетеросексуальным путем, что является свидетелем

льством выхода эпидемии в широкие слои населения.

РОЗВИТОК ЕПІДЕМІЇ ВІЛ-ІНФЕКЦІЇ В ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ

В.М. Козько, О.М. Винокурова, Г.О. Соломенник, О.В. Капуста, Д.В. Куш, Н.В. Анциферова

Проаналізовані дані розповсюдження ВІЛ-інфекції в Харківській області у різних груп населення за останні 20 років. Виявлено збільшення інтенсивності розповсюдження ВІЛ-інфекції (на тлі зниження обсягу серологічних досліджень), збільшення питомої ваги вертикального шляху передачі і збільшення кількості інфікованих гетеросексуальним шляхом.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, темпи розповсюдження, Харківська область.

PROGRESS OF HIV-INFECTION EPIDEMIC IN KHARKOV REGION

V.N. Kozko, O.N. Vinokurova, A.O. Solomennik, O.V. Kapusta, D.V. Kusch, N.V. Ancipherova

Data of HIV-infection spreading in Kharkov region in different groups of population for the last 20 years were analyzed. Increase of HIV-infection spreading intensity (on the background of serologic investigation volume decrease), of vertical route of transmission proportion and quantity of infected persons by heterosexual route were revealed.

Key words: HIV-infection, rate of progression, Kharkov region.

Поступила 17.03.09

ПЕДІАТРІЯ

СОСТОЯНИЕ ПСИХИЧЕСКОГО ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ,
ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ МАТЕРИНСКОЙ ДЕПРИВАЦИИ*А.М. Кожина, Т.В. Фролова, О.В. Охажкина, И.И. Терещенкова**Харьковский национальный медицинский университет*

Представлены результаты исследования уровня заболеваемости, личностных особенностей и психического здоровья детей, проживающих в условиях материнской депривации в одном из интернатов Харьковской области.

Ключевые слова: дети, депривация, состояние здоровья.

Депривация — термин, который означает лишение или ограничение возможностей удовлетворения жизненно важных потребностей. По данным статистики МОЗ Украины, за последние пять лет в нашей стране родители отказались от 17 тыс. младенцев, т. е. каждый 160-й ребенок не имеет своего дома, из них две трети — это сироты при живых родителях [1]. 60 тыс. из 9,7 млн украинских детей проживают в условиях школ-интернатов. В Харьковской области проживают 5453 ребенка-сироты и 4186 (77 %) детей, лишенных родительской опеки, т. е. социальных сирот, из них 1978 детей воспитываются в интернатах области. Наиболее частыми причинами отказа от материнства на сегодняшний день являются: рождение ребенка с врожденными уродствами (3–5 %), злоупотребление алкоголем одного или двух родителей (6 %), отсутствие работы у родителей (18 %), юный возраст матери (60 %), а также то, что 60 % родителей не состоят в официальном браке.

Во всех странах мира психическое здоровье детей является одним из основных факторов, определяющих здоровье нации в будущем, и занимает одно из ведущих мест в системе профилактики общей заболеваемости. Учитывая общее снижение состояния здоровья детского населения Украины, неуклонный рост социально значимых и психосоматических заболеваний, изучение особенностей уровня психического здоровья у детей и подростков, проживающих в условиях материнской депривации, является, безусловно, актуальным как в практическом, так и в социальном плане [2, 3].

Цель исследования — изучение уровня заболеваемости, личностных особенностей и психического здоровья детей, проживающих в условиях материнской депривации.

Материал и методы. Комплексно обследовано 143 ребенка 8–17 лет: 84 (58,7 %) мальчика и 59 (41,3 %) девочек, которые проживают в условиях областного интерната для детей, лишенных родительской опеки. В возрастном аспекте дети были распределены согласно общепринятой модифицированной классификации Н.П. Гундобина: в группу детей периода второго детства вошло 64 (44,75 %) ребенка: 39 мальчиков 8–12 лет и 25 девочек 8–11 лет, в группу детей подросткового периода — 79 (55,25 %) детей: 45 мальчиков 13–17 лет и 34 девочки 12–17 лет. Анализ уровня заболеваемости детей проводили на основании анамнестических данных, общепринятых клинических, лабораторных и инструментальных методов исследования. Оценку психического здоровья детей проводили на основании клинического осмотра и консультации психоневролога.

Результаты и их обсуждение. Результаты обследования показали, что 59,0 % детей имеют малые аномалии развития сердца (пролапс митрального клапана, аномально расположенные трабекулы левого желудочка и др.); 41,7 % детей — хронический тонзиллит, 11,54 % — хронический бронхит, 0,88 % — бронхиальную астму; 32,60 % — заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, гастродуоденит, язвенную болезнь); у 16,7 % детей имела место хроническая патология мочевого

системы; у 8,3 % — гиперплазия щитовидной железы (на основании консультации детского эндокринолога); 89,6 % детей имеют нарушение осанки; 13,2 % — сколиоз и 52,1 % плоскостопие; у 34,0 % детей установлено снижение остроты зрения (на основании консультации окулиста). Анализируя результаты клинического анализа крови, мы установили, что у 13,9 % детей имеет место анемия легкой и средней степени тяжести.

Согласно полученным данным, у подавляющего большинства обследованных детей и подростков отмечаются психические расстройства невротического регистра, клиническая представленность которых во многом определяется возрастом ребенка и сроком пребывания его в условиях депривации.

У всех детей младшего школьного возраста отмечено неравномерное отставание в формировании моторных навыков в виде общей задержки двигательного развития — неловкие движения рук, недостаточная дифференцированность мелкой моторики (трудности при проведении тонких манипуляций пальцами рук). Для 26,7 % детей младшего возрастного периода, которые были лишены родительской опеки с рождения, характерным было нарушение эмоционального реагирования, со снижением аффективной реактивности, монотонностью и недостаточной эмоциональной живостью. Такая эмоциональная дефицитарность формируется у детей-сирот с первых месяцев жизни и проявляется задержкой формирования эмоциональных функций: улыбки, комплекса оживления и других эмоциональных форм, что в последующем проявляется эмоциональной недостаточностью.

Для 65,3 % детей характерны двигательные стереотипии и привычные патологические действия: сосание пальцев и языка, обкусывание губ, ногтей, царапанье, выдергивание волос и др., носящие в условиях депривации компенсаторный характер. У 37,8 % обследованных детей диагностирован синдром дефицита внимания с гиперактивностью.

Возможность успешной учебы в школе состоит из многих компонентов: зрелость нервной системы, генетических факторов, уровня соматического здоровья, но не меньшее значение имеет и благоприятный психологический климат социальной среды, в которой находится ребенок. У всех детей-сирот установлены проблемы с приобретением школьных навыков, неготовность к усвоению программы массовой школы, не-

доразвитие ряда психических функций: речи, пространственного гнозиса, моторики (в том числе и тонкой) и детренированность способностей к усилиям, работе, терпению, преодолению трудностей, общий психический и физический инфантилизм, нарушение внимания (краткое сосредоточение), повышенная утомляемость, отсутствие познавательного интереса. Для 92,6 % детей характерен плохой почерк, небрежность, неаккуратность, у них возникают сложности с черчением, рисованием, чистописанием и другими навыками, требующими дифференцированности тонкой моторики. Нетренированность памяти затрудняет заучивание стихов, правил и т. п.

У 34,2 % учащихся отмечали энурез, сочетаемый с нарушением сна, эмоциональной лабильностью, плаксивостью; у 25,7 % — невротические тики, проявляющиеся внезапными, быстрыми, повторяемыми стереотипными движениями: миганием, подергиванием плечами, головой, движениями лицевой мускулатуры, языка, шеи, нижней челюсти, покашливанием; у 6,4 % детей — тики конечностей и туловища.

Таким образом, клиническая картина психических расстройств у детей-сирот младшего возрастного периода представлена синдромом дефицита внимания с гиперактивностью — у 37,8 % (F90.0), невротическим энурезом — у 34,2 % (F98.0), невротическими тиками — у 25,7 % (F95) и патологическими привычными действиями — у 65,3 % (F98.8).

Структура невротических расстройств представлена у 18,2 % подростков депрессивными расстройствами (F43.20 — кратковременной депрессивной реакцией, F43.21 — смешанной тревожно-депрессивной реакцией), у 26,3 % — диссоциативными (конверсионными) расстройствами (F44.7 — смешанными диссоциативными расстройствами), у 23,9 % — неврастенией (F48.0) и у 21,6 % — обсессивно-компульсивными расстройствами (F42).

В клинической картине депрессивных расстройств наиболее часто наблюдаются подавленность настроения и аффект тоски (скука, уныние, грусть, печаль), астенические симптомы (повышенная утомляемость, слабость, вялость, раздражительность, повышенная восприимчивость к ранее нейтральным раздражителям, трудность в концентрации внимания и в запоминании текущих событий, повышенная истощаемость внимания), а также различные

тревожные проявления (внутреннее напряжение с невозможностью расслабиться, различного рода страхи, немотивированное беспокойство, тревога). У 6,1 % подростков отмечались кратковременные бурные реакции на незначительные эмоциональные события, несоответствие эмоциональных реакций ситуации.

Наряду с депрессивной симптоматикой у 87,3 % детей старшей возрастной группы обнаруживались нарушения сна и аппетита, симптомы вегетативной дисфункции. У этих подростков подавляющими были соматоалгические расстройства, среди которых лидирующее место занимали цефалгии и кардиалгии.

В клинической картине диссоциативных (конверсионных) расстройств преобладали аффективные истерические реакции в виде всплесков ярости, обидчивости, демонстративности, угроз и оскорблений, аффективных разрядов с демонстративными поступками с расчетом «игры на публику». На фоне аффективных вспышек у обследованных подростков сохранен контроль над ситуацией и своим поведением, а также учет производимого внимания на окружающих. При этом данные реакции, как правило, становятся стереотипными, к ним присоединяются вазовегетативные расстройства, соматогении [4]. Так, у 67,8 % подростков, склонных к самовзвинчиванию и яркой экспрессивности проявления чувств, на фоне аффективных колебаний, тревоги и страха выявлены психосоматические расстройства со стороны сердечно-сосудистой системы, а у 72,3 % подростков, склонных к астении и ипохондрической фиксации, — расстройства желудочно-кишечного тракта. Подростки с данными симптомокомплексами предъявляли массу жалоб, требовали к себе повышенного внимания, т. е. их поведенческая тактика приобретала манипулятивный характер. У 66,5 % пациентов данной группы отмечались вегетативные пароксизмы в виде зябкости конечностей, общего и дистального гипергидроза, лабильности пульса и артериального давления с склонностью к тахикардии, сухости во рту, профузной потливости, тремора, одышки, приступов удушья, тошноты, дискомфорта в эпигастрии. Практически все подростки связывали начало пароксизма со стрессом, неприятными ощущениями в области эпигастрия, «кратковременной остановкой дыхания» с элементами ларингоспазма, выраженных парестезий. Типич-

ным для этих пароксизмов явилось наличие чувства «комка в горле», головокружения, подростки отмечали, что «перед глазами все плывет, кружится».

В клинической картине неврастении для обследованных подростков обязательным симптомом на фоне ярко выраженного астенического симптомокомплекса являлась сенсбилизация к внешним раздражителям (раздражают шум, громкие звуки, яркий свет, резкие запахи), особенно в процессе засыпания, а также к физиологическим ощущениям (гиперпатии, чрезмерное восприятие ощущений, связанных с нормальными физиологическими функциями организма, — сердцебиение, усиленная перистальтика и т. д.).

У 85,2 % подростков с неврастением наблюдалось чувство снижения умственной продуктивности после незначительного интеллектуального напряжения, внутреннее напряжение с невозможностью расслабиться, немотивированное беспокойство, тревога, раздражительность. Подростки становятся нетерпеливыми, не могут переносить ожидание. У них легко возникают аффекты, после которых астения еще больше усиливается и появляется чувство вины за поступки, совершенные в состоянии аффекта.

Клиническая картина обсессивно-компульсивных расстройств была представлена фобическим, компульсивным и обсессивным вариантами.

Для фобического варианта, который был выявлен у 27,9 % подростков, было характерно изолированное наличие навязчивых страхов, тесно связанных с тревожной мнительностью в отношении своей оценки в глазах окружающих. Подростки очень болезненно воспринимают отношение окружающих к их внешнему виду, поведению. Они очень дорожат оценкой сверстников и воспитателей. Очень волнуются по поводу того, как отреагируют окружающие на их поступки. Периодически появляются страх наказания за какое-либо замечание или насмешливые реплики, сказанные в адрес товарищей.

У 34,6 % подростков диагностирован компульсивный вариант, который характеризовался навязчивыми действиями в виде изолированных, моносимптомных двигательных расстройств, чаще — тиков; возникновением навязчивых ритуалов, чаще используемых подростками для предупреждения возможных неудач.

Подростки жаловались на периодически внезапно появляющиеся стереотипные дви-

жения, которые нередко играют роль защитных ритуалов, защищающих больного или его близких от возможных опасностей: потряхивание головой, моргание глазами, движения руками по волосам, имитирующее расчесывание. Сами подростки понимали бесполезность, ненужность этих действий, но «усилиями воли» не могли их остановить. У ряда больных такие ритуалы приводили к резкому замедлению даже простых действий, таких как умывание, чистка зубов, одевание.

Обсессивный вариант (37,5 %) проявлялся доминированием навязчивых мыслей, чаще в виде сомнений в правильности принятых решений и действий, обусловленных тревожной мнительностью в отношении предполагаемых несчастий; навязчивых воспоминаний пережитого. Дети жаловались на неприятные, навязчивые, чуждые содержанию мышления в данный момент мысли, с которыми они пытались бороться, но своими усилиями не могли справиться. У 16,7 % подростков в психоэмоциональном статусе преобладали сомнения в том, правильно ли они соблюдают правила режима, не нарушают ли они какие-либо организационные требования, не забыли ли они что-то выполнить, все ли они сделали так, как требуется. При этом они многократно проверяли правильность своих действий.

При изучении личностных особенностей детей-сирот были выделены две группы: дети, находившиеся в условиях сиротства с рождения, и дети, которые попали в условия интерната из асоциальных семей в более позднем возрасте. У детей первой группы имело место депривационное патологическое (субкомпенсированное) развитие личности дефицитарного типа (особенно эмоционально-волевого реагирования), а у детей второй группы — признаки патохарактерологического формирования личности в рамках инфантилизма с сохранностью эмоционального реагирования и возможностью создавать привязанности.

Для обследованных нами детей и подростков наиболее типичны следующие личностные черты: повышенная возбудимость и неуравновешенность (78,2 %), раздражительность (78,9 %), конфликтность в отношениях (79,5 %), обидчивость и злопамятность (36,4 %), лабильность эмоций (49,1 %), демонстративность эмоциональных проявлений (49,3 %), тревожная мнительность (26,3 %), аффективность поведе-

ния (88,49 %), когда незначительный повод вызывает бурную реакцию, крики, агрессию.

Аффективность поведения у мальчиков чаще проявлялась в раздражительности, взрывчатости по внешне незначительным поводам, у девочек она содержит, как правило, выраженный демонстративный оттенок.

Необходимо подчеркнуть, что для всех сирот тема сиротства — непреходящие психотравмирующие переживания [5]. Для некоторых школьников приобретение семьи, желанное избавление от сиротства являлось основной тематикой компенсаторных фантазий, особенно у детей, осиротевших после 2-летнего возраста и старше. Для подростков была свойственна сверхценная фиксация на этих переживаниях. Они были склонны обсуждать со взрослыми проблему восстановления семьи, изъятия сестер и братьев из других детских домов и т. п., но по содержанию эти планы были инфантильными и по существу нереалистичными. Этот феномен был родственен сознанию своей неполноценности, выявляемому при дефицитарном типе патологического формирования личности при физических (сенсорных) дефектах у детей с наличием компенсаторного и гиперкомпенсаторного фантазирования [6].

Большинству брошенных детей не хватает личного внимания и эмоционального стимулирования, необходимого для развития. Степень повреждения личности у таких детей, самосознания и интеллектуального развития зависит от «момента отторжения». Этот травмирующий комплекс сохраняется у ребенка на всю жизнь. Дети, изолированные с рождения до 6 месяцев, навсегда остаются менее разговорчивы, чем их сверстники из семей. Изоляция ребенка от матери от 1 года до 3 лет обычно приводит к тяжелым последствиям для интеллекта и личностных функций, которые не поддаются исправлению. Разлука с матерью начиная со второго года жизни также ведет к психоэмоциональным нарушениям, не поддающимся реабилитации, хотя их интеллектуальное развитие может нормализоваться.

Таким образом, длительное пребывание в большом коллективе, в однотипных условиях, ограниченный контакт с внешним миром приводят к тяжелым последствиям. Даже при хорошем питании и медицинском обслуживании дети, растущие в условиях депривации, резко отстают в своем психическом развитии от сверстников.

Выводы

1. В структуре заболеваемости детей, проживающих в условиях материнской депривации, ранговые места занимают: нарушения опорно-двигательного аппарата (89,6 %), малые аномалии развития сердца (59,0 %), хроническая ЛОР-патология (41,7 %), снижение остроты зрения (34,0 %), заболевания желудочно-кишечного тракта (32,6 %).

2. Выраженность психических депривационных нарушений зависит от возраста начала сиротства.

3. Для детей, осиротевших в раннем детском возрасте, характерен отчетливый синдром сиротства во всей полноте нарушений развития и психопатологических проявлений.

4. У детей, осиротевших в школьном и подростковом возрасте, имеет место меньшая выраженность и парциальность нарушений развития в виде недостаточности эмоционально-волевой сферы с формированием личности дефицитарного типа. Психические расстройства менее интенсивны.

5. Клиническая картина психических расстройств у детей-сирот младшего школь-

ного возраста представлена синдромом дефицита внимания с гиперактивностью — у 37,8 % (F90.0), невротическим энурезом — у 34,2 % (F98.0), невротическими тиками — у 25,7 % (F95), патологическими привычными действиями — у 65,3 % (F98.8).

6. Структура невротических расстройств у подростков-сирот представлена депрессивными расстройствами (F43.20 — кратковременной депрессивной реакцией, F43.21 — смешанной тревожно-депрессивной реакцией) у 18,2 %, диссоциативными (конверсионными) расстройствами (F44.7 — смешанными диссоциативными расстройствами) у 26,3 %, неврастенией (F48.0) у 23,9 % и обсессивно-компульсивными расстройствами (F42) у 21,6 %.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о необходимости разработки и внедрения в практику комплексного медико-психологического и педагогического мониторинга здоровья детей и подростков, проживающих в условиях материнской депривации, и внедрения профилактических программ формирования развития психосоматической патологии.

Литература

1. Украина: медицинские итоги — 2006 // Здоров'я України. — 2007. — № 1. — С. 10–11.
2. Детская инвалидность и инвалидность с детства как медико-социальная проблема / Л. В. Ващенко, А. А. Равлинко, О. Ф. Рубашная [и др.] // Здоровье ребенка. — 2008. — № 2. — С. 14–18.
3. Закон Украины «Про загальнодержавну програму «Національний план дій щодо реалізації Конвенції ООН про права дитини» на період до 2016 року» від 05.03.09 № 1065-VI. — Офіц. вид. — К., 2009.
4. Шалимов В. Ф. Школьная адаптация детей с пограничными психическими расстройствами / В. Ф. Шалимов // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2007. — № 3. — С. 16–20.
5. Майбутнє України — охорона психічного здоров'я дітей // Проблеми охорони психічного здоров'я дітей в Україні : круглий стіл Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я спільно з Програмою «Психічне здоров'я» Європейського бюро Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), 8 гр. 2008 р. // Здоровье Украины. Издат. дом.
6. Current concepts in the validity, diagnosis and treatment of paediatric bipolar disorder / J. Biederman, E. Mick, S. V. Faraone [et al.] // Int. J. Neuropsychopharmacol. — 2003. — V. 6. — P. 293–300.
7. Фрейд Зигмунд. Два детских невроза / Зигмунд Фрейд; [пер. А. М. Боковиной]. — М.: Фирма СТД, 2007. — 239 с.

СТАН ПСИХІЧНОГО ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ, ЯКІ ПРОЖИВАЮТЬ ЗА УМОВ МАТЕРИНСЬКОЇ ДЕПРИВАЦІЇ
Г.М. Кожина, Т.В. Фролова, О.В. Охалкіна, І.І. Терещенкова

Наведено результати дослідження рівня захворюваності, особливостей особистості та психічного здоров'я дітей, які проживають за умов материнської депривації в одному з інтернатів Харківської області.

Ключові слова: діти-сироти, депривація, стан здоров'я.

THE STATE OF CHILDREN'S MENTAL HEALTH WHO LIVE IN THE CONDITIONS OF MOTHER DEPRIVATION

A.M. Kozhyna, T.V. Frolova, O.V. Okhapkina, I.I. Tereshchenkova

The results of research of level of morbidity, personality peculiarities and mental health of children, resident in the conditions of mother deprivation in the one of boarding school of the Kharkov region, were shown.

Key words: children, deprivation, health condition.

Поступила 20.03.09

ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН МІОКАРДА У ДІТЕЙ З ПРИРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ, УСКЛАДНЕНИМИ ЛЕГЕНЕВОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

М.О. Гончарь

Харківський національний медичний університет

Наведені сучасні дані літератури про діагностику і перебіг вторинної легеневої гіпертензії у дітей. Представлені особисті спостереження 53 пацієнтів з вторинною легеневою гіпертензією, зумовленою природженими вадами серця, у яких досліджено функціональний стан міокарда і визначені варіанти міокардіальної дисфункції за даними доплер-ехокардіографічного обстеження. Обґрунтована доцільність вивчення плазмової концентрації тропоніну I і мозкового натрійуретичного пропептиду у пацієнтів з природженими вадами серця, ускладненими легеневою гіпертензією, з метою ранньої діагностики серцевої недостатності.

Ключові слова: природжені вади серця, легенева гіпертензія, міокардіальна дисфункція, діагностика.

В умовах швидкого розвитку кардіохірургічної служби в Україні і щорічного збільшення обсягу оперативної корекції природжених вад серця значно підвищується відповідальність неонатологів, педіатрів і дитячих кардіоревматологів щодо своєчасної діагностики вади і адекватного спостереження і лікування дитини у доопераційному періоді. Відомо, що негайної кардіохірургічної допомоги у періоді новонародженості потребують близько 20 % малюків, у яких вади серця є критичними [1, 2]. Ще 60 % пацієнтів також потребують хірургічної корекції, але планової і пізніше, оптимальний термін якої належить визначити сумісно дитячому кардіоревматологу і кардіохірургу в залежності від анатомічної особливості вади, наявності ускладнень її перебігу, супутніх захворювань та іншого індивідуально для кожної дитини. За таких обставин виникає потреба не тільки ранньої точної діагностики вади, а й ретельної оцінки функціонального стану серця і визначення ризику розвитку ускладнень з метою їх профілактики або лікування. Серед можливих ускладнень на особливу увагу заслуговує вторинна легенева гіпертензія (ЛГ), яка є одним з тяжких наслідків гемодинамічних розладів, зумовлених наявністю природженого анатомічного дефекту серця або магістральних судин [3, 4].

ЛГ діагностують при такому патологічному стані кровотоку в судинах легенів, коли систолічний тиск у стовбурі легеневої артерії перевищує 30 мм рт. ст. або середній тиск у легеневій артерії перевищує 20 мм рт. ст.

[5–7]. У патогенезі ЛГ значну роль відіграють порушені механізми вазорелаксації і вазоконстрикції, що реалізуються через ендотеліальний фактор релаксації, активним діючим субстратом якого є оксид азоту [8–10]. ЛГ може розвинути і прогресувати при наявності у пацієнтів природженої вади зі збільшеним легеним кровотоком за рахунок додаткового обсягу крові, що надходить у судини малого кола кровообігу через патологічні транссептальні сполучення або шунти на рівні магістральних судин. ЛГ можуть ускладнюватись аціанотичні природжені вади серця: дефект міжшлуночкової перегородки (ДМШП), відкритий атріо-вентрикулярний канал (АВК), відкрита артеріальна протока (ВАП), дефект аортолегеневої перегородки, дефект міжпередсердної перегородки (ДМПП) та ін. — і ціанотичні вади: транспозиція магістральних судин (ТМС) із ДМШП, загальний артеріальний стовбур (ЗАС), єдиний шлуночок серця (ЄШС) та ін. Крім того, до розвитку ЛГ призводить підвищений тиск у легених венах у пацієнтів з коарктацією аорти, аномальним дренажем легених вен (АДЛВ), стенозом легених вен, трьохпередсердним серцем, мітральним стенозом. Розрізняють артеріальну (прекапілярну) і венозну (посткапілярну) ЛГ [11, 12]. Висока ЛГ розвивається приблизно у 30 % дітей, у яких вади серця не прооперовані своєчасно [11–13]. Швидкість розвитку цього тяжкого ускладнення суто індивідуальна і залежить від анатомії вади і тяжкості гемодинамічних пору-

шень, а також від особливостей будови легеневи́х судин і тривалості збереження в них ембріонально-гіперпластичної тканини, особливо в судинах прекапілярного русла. Швидко ЛГ розвивається і прогресує при вадах серця, що супроводжуються великим об'ємом патологічного шунтування в мале коло кровообігу і гемодинамічною передачею системного артеріального тиску в легеневу артерію (великий ДМШП, ЄШС, ЗАС, широкий ВАП). Рідше розвивається і повільніше прогресує ЛГ при вторинних ДМПП, невеликих ДМШП і ВАП, неповній формі АВК. Дуже швидко склерозування легеневи́х судин відбувається при таких природжених вадах серця, коли гіперволе́мія малого кола кровообігу сполучається з артеріальною гіпоксемією. Морфологічні зміни в легеневи́х судинах прогресують від гіпертрофії м'язового шару артерій, проліферації клітин інтими до розвитку фіброзу і фіброеластозу, облітерації судин і розвитку плексіформних змін в артеріях, послідовно формуючи гіперволе́мічну, змішану і склеротичну стадії ЛГ [10, 14, 15]. Склеротична стадія ЛГ характеризується незворотними змінами в судинах, і коли вона розвинулась, хірургічне лікування проводити пізно [1]. На тлі прогресування ЛГ і ремоделювання легеневи́х судин розвиваються процеси ремоделювання легеневої артерії і правого шлуночка серця, переважно дилатація його порожнини і гіпертрофія стінок. З часом маніфестує серцева недостатність, розвиток якої значно погіршує прогноз життя дитини і успіху оперативного втручання. В той же час перші клінічні симптоми серцевої недостатності у дитини можуть залишатися непоміченими, що стосується розвитку систолічної і особливо діастолічної дисфункції лівого шлуночка. Найбільш об'єктивним критерієм визначення початкової дисфункції міокарда є ехокардіографічні дані, при яких визначаються гіпер- і гіпокінезія, акінезія стінок шлуночків, помірна дилатація камер серця та ін. [8]. Відомо, що у практичній «дорослій» кардіології доведена інформативність біомаркерів при оцінці ризику розвитку ускладнень при хронічних захворюваннях серця [3, 16]. Доведена висока специфічність тропоніну I (TnI) при ушкодженні міокарда [17]. Істотним доповненням при діагностиці безсимптомної ліво- і правошлуночкової недостатності вважається мозковий натрійуретичний пептид, або пропептид (NT-pro-BNP). В той же час дослідження викорис-

тання біомаркерів у дітей з природженими вадами серця нечисленні, їх застосування в клінічному спостереженні та лікуванні пацієнтів з вторинною ЛГ відсутні.

Метою дослідження було підвищення вдосконалості ранньої, в тому числі й доклінічної, діагностики порушень функціонального стану міокарда у дітей з природженими вадами серця, ускладненими легеневою гіпертензією.

Матеріал і методи. 129 пацієнтам у віці від 1 міс до 3 років з природженими вадами серця проведено клініко-анамнестичне і інструментальне дослідження, що включало ЕКГ у 12 відведеннях, рентгенографію органів грудної клітки, доплер-ехокардіографію з визначенням середнього тиску в легеневій артерії за методом Kitabatake, систолічної функції лівого шлуночка методами Simpson і Teicholtz і діастолічної функції шлуночків серця на основі аналізу трансмітрального і транстрикуспідального потоків. Серед обстежених було 72 (55,8 %) хлопчики і 57 (44,2 %) дівчинок, у тому числі 87 (67,4 %) дітей першого року життя і 42 (32,6 %) — від 1 до 3 років. До критеріїв діагностики ЛГ відносили дані анамнезу (повторні бронхіти, пневмонії, недостатне збільшення маси); скарги на задишку, періоральний ціаноз при фізичному навантаженні, підвищену стомлюваність; дані об'єктивного огляду у вигляді акценту 2-го тону над легеневою артерією і/або його розщеплення; рентгенологічні ознаки (вибухання дуги і розширення стовбура легеневої артерії, її гілок, збільшення контуру правого шлуночка серця; посилення судинного рисунка); ЕКГ (посилення біопотенціалів правих відділів серця, ознаки систолічного перевантаження правого шлуночка, критерії Р. Бернара, 1974, для діагностики ЛГ); дані доплер-ехокардіографії (дилатація правих відділів серця, гіпертрофія стінки правого шлуночка, порушення характеру руху міжшлуночкової перегородки (D-подібний лівий шлуночок), зміна характеру руху задньої стулки клапана легеневої артерії, визначення середнього тиску в стовбурі легеневої артерії за часом прискорення потоку за Kitabatake). Для визначення стадії ЛГ використовували гемодинамічну класифікацію В.І. Бураковського (1975). У 52 пацієнтів визначали плазмову концентрацію тропоніну I (TnI) й мозкового натрійуретичного пропептиду (NT-pro-BNP).

Результати та їх обговорення. У всіх пацієнтів була діагностована природжена

вада серця, у тому числі ДМПП — у 22 (17,1 %), ДМШП — у 30 (23,3 %), комбінація септальних дефектів — у 20 (17,1 %), ДМШП у складі комбінованих вад (з коарктацією аорти, ВАП) — у 25 (19,4 %), повна форма АВК — у 14 (10,9 %), ВАП — у 9 (7,0 %). Синдром Дауна діагностовано у 12 (9,3 %) пацієнтів, множинні природжені вади розвитку — у 10 (7,8 %). Помірне підвищення тиску у легеневій артерії виявлено у 37 (30,8 %) пацієнтів, висока ЛГ — у 16 (13,3 %), тиск у стовбурі легеневої артерії залишався у межах нормальних значень у 67 (55,8 %) обстежених. У анамнезі 50 (38,8 %) хворих на першому році життя отримували медикаментозну терапію з приводу серцевої недостатності, 14 (10,9 %) перенесли тяжкі рецидивуючі пневмонії, 97,0 % — рецидивуючий бронхообструктивний синдром. Таким чином, вже на першому році життя діти з природженими вадами серця зі збагаченням кровотоку в малому колі кровообігу хворіли на так звані «застудні захворювання» — ГРВІ, бронхіти і пневмонії, розвиток яких був пов'язаний з гіперволемічною фазою ЛГ. Ці гострі бронхолегеневі захворювання іноді рецидивували досить часто, перебігали тяжко і у 10,9 % пацієнтів були причиною відстрочення запланованої хірургічної корекції вади.

У дітей з помірною (1-ша група) і високою ЛГ (2-га група) показники середнього тиску в легеневій артерії дорівнювали відповідно $(42,3 \pm 6,7)$ і $(68,7 \pm 9,2)$ мм рт. ст. ($p < 0,05$). Симптоми, виявлені при клінічному обстеженні, не були специфічними, були виражені нерізно, тобто клінічна діагностика ЛГ викликала утруднення на першій стадії її формування, особливо за наявності проявів серцевої недостатності. Відмічалась погана переносимість фізичних навантажень через розвиток задишки. Батьки пред'являли скарги на наявність у дитини кашлю (10,8 і 87,5 % при помірній і високій ЛГ відповідно), задишки при годуванні або фізичному навантаженні (40,5 і 100 %); деформація грудної клітки була виявлена у 10,8 і 18,7 % відповідно. Дефіцит маси тіла відмічено у 16,2 % пацієнтів з помірною і у 81,2 % з високою ЛГ; розширення меж серця — у 70,2 і 100 %; тахікардію — у 25,0 і 100 %; органічні серцеві шуми в систолу — у всіх обстежених обох груп; акцент 2-го тону над легеневою артерією — у 24,3 % дітей з помірною і у 87,5 % з високою ЛГ. Клінічні прояви серцевої недостатності ПА-Б ст. були діагностовані у 37 (28,7 %) дітей, в

тому числі у 100 % обстежених з повною формою АВК, у 30,0 % з ДМШП, у 50 % дітей з комбінацією септальних вад, у 9,1 % пацієнтів з ДМПП, у яких діаметр дефекту перевищував 10 мм, і у 73,9 % обстежених зі складними комбінованими вадами з гіперволемією малого кола кровообігу.

Аритмія серцевої діяльності зареєстрована у 23,2 % дітей з природженими вадами серця. Найбільш типовими ЕКГ-проявами у пацієнтів з ЛГ були ознаки систолічного перевантаження правого шлуночка, з яких найбільш інформативним вважали позитивні зубці Т у V_2-V_3 при незмінних Т V_5, V_6 , виявлені у 100 % обстежених незалежно від стадії ЛГ, або позитивні зубці Т у V_1-V_3 у дітей з високою ЛГ (100 %). Вибухання дуги легеневої артерії визначено при рентгенологічному дослідженні у 75,0 % хворих з високою ЛГ. При обстеженні методом доплер-ехокардіографії зміна форми потоку у виносному тракті правого шлуночка і легеневій артерії за рахунок скорочення часу прискорення потоку зафіксована у всіх обстежених обох груп, трикуспідальна регургітація — у 72,9 і 100 % обстежених відповідно. Показник середнього тиску в легеневій артерії становив $(42,0 \pm 6,7)$ мм рт. ст. у дітей з помірною ЛГ і $(68,0 \pm 9,2)$ мм рт. ст. у пацієнтів з високою ЛГ. Дилатація порожнини правого шлуночка виявлена у 89,2 і 100 % обстежених з помірною і високою ЛГ відповідно, гіпертрофія стінки правого шлуночка — у 40,5 і 87,5 %, порушення руху міжшлуночкової перегородки — у 16,2 і 75,0 % відповідно. У пацієнтів з природженими вадами серця виявлені різні типи міокардіальної дисфункції лівого шлуночка (сistolічна — 36,4 %; діастолічна — 26,2 %; систоло-діастолічна — 7,8 %) і діастолічна дисфункція правого шлуночка (53,5 %). Діастолічна дисфункція правого шлуночка вірогідно частіше мала місце у хворих з високою ЛГ ($p < 0,05$).

У 52 дітей раннього віку з природженими вадами серця досліджено рівень TnI, до аномальних показників якого відносили концентрацію у плазмі вищу за 0,75 нг/мл. Виявлено, що у 13 (28,8 %) дітей з природженими вадами серця рівень TnI був підвищеним і в середньому становив $(2,83 \pm 0,93)$ нг/мл, що свідчило про пошкодження міокарда і скоріш за все було пов'язане з ураженням кардіоміоцитів від прогресуючих гемодинамічних порушень, зумовлених природженими вадами серця. При розподілі дітей на групи за ознакою виявленого нор-

мального або підвищеного рівня тропоніну виявлені достовірні розбіжності показників середнього тиску в легеневій артерії в означених групах. У пацієнтів з нормальним рівнем TnI середній тиск у легеневій артерії дорівнював (40,3±4,4) мм рт. ст., у пацієнтів з підвищеним рівнем TnI — (65,7±9,9) мм рт. ст. ($p<0,05$). У пацієнтів з природженими вадами серця, ЛГ встановлено середньої сили кореляційний зв'язок між підвищенням рівня TnI і наявністю ЛГ ($r=+0,47$) і сильний кореляційний зв'язок у пацієнтів з високою ЛГ між підвищеним рівнем TnI й NT-pro-BNP ($r=+0,71$). Середній рівень NT-pro-BNP становив (0,670±0,046) пмоль/мл: (0,63±0,03) пмоль/мл у пацієнтів з неускладненим перебігом природжених вад серця і (0,88±0,13) пмоль/мл у дітей з ЛГ, міокардіальною дисфункцією. Також виявлено, що у пацієнтів, у яких плазмова концентрація NT-pro-BNP перевищувала 0,975 пмоль/мл, ЛГ діагностувалась вірогідно частіше ($p<0,05$). Підвищення рівня тропоніну діагностувалось тим частіше, чим була доросліше дитина ($r=+0,47$). Чинниками пошкодження міокарда можна вважати не тільки серцеву недостатність, а й асимптоматичні прояви міокардіальної дисфункції у дітей з ЛГ. Навіть при відсутності клінічних ознак серцевої недостатності і збереженій систолічній функції лівого шлуночка підвищення концентрації біомаркерів у пацієнтів з ЛГ доцільно розцінювати як важливу ознаку порушення функціонування міокарда, яке потребує вживання певних терапевтичних заходів і призначення індивідуальних, більш ранніх термінів хірургічної корекції.

Висновки

1. У дітей з природженими вадами серця, ускладненими легеневою гіпертензією, встановлено різні варіанти міокардіальної дисфункції шлуночків (лівого: систоліч-

на — 36,4 %, діастолічна — 26,2 %, систоло-діастолічна — 7,8 %) і діастолічну дисфункцію правого шлуночка (53,5 %), які передують клінічній маніфестації серцевої недостатності. У пацієнтів з високою легеневою гіпертензією вірогідно частіше розвивається діастолічна дисфункція правого шлуночка ($p<0,05$).

2. З метою ранньої діагностики порушень функціонального стану міокарда у дітей раннього віку з природженими вадами серця, легеневою гіпертензією є доцільним проведення доплер-ехокардіографічного обстеження з подальшим визначенням кількісних показників систолічної і діастолічної функції лівого шлуночка; дослідження діастолічної функції правого шлуночка, а також плазмової концентрації тропоніну I для визначення наявності пошкодження міокарда і мозкового натрійуретичного пропептиду для визначення безсимптомної ліво- і правошлуночкової недостатності.

3. Виявлене підвищення плазмової концентрації мозкового натрійуретичного пропептиду і тропоніну I у 28,8 % обстежених підтверджує доцільність використання біомаркерів для визначення міокардіальної дисфункції і ранньої діагностики серцевої недостатності у дітей з природженими вадами серця.

Перспективи подальших розробок. Вважаємо за доцільне проведення подальших досліджень з метою ранньої діагностики міокардіальної дисфункції у пацієнтів з природженими вадами серця, ускладненими легеневою гіпертензією, і індивідуальної корекції терапії з метою профілактики клінічної маніфестації серцевої недостатності.

Підвищення рівня тропоніну у дітей з високою легеневою гіпертензією свідчить про пошкодження міокарда, генез якого також потребує уточнення.

Література

1. Педіатричні аспекти ведення дітей з природженими вадами серця / за ред. О. П. Волосовця, Г. С. Сенаторової, М. О. Гончарь. — Тернопіль : ТДМУ–Укрмедкнига, 2008. — С. 82–83.
2. Лазоришинець В. В. Невідкладна допомога при основних патологічних синдромах у немовлят з уродженими вадами серця / Лазоришинець В. В., Руденко Н. М., Книшів Г. В. — К. : УкрНДІСВД, 2001. — 90 с.
3. Сенаторова Г. С. Міокардіальна дисфункція у дітей з природженими вадами серця: використання патофізіологічних біомаркерів / Г. С. Сенаторова, М. О. Гончарь, О. І. Страшок // Тавричеський медико-біологічний вестник. — 2009. — № 2 (46). — С. 41–45.
4. Шарькин А. С. Врожденные пороки сердца : [руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов] / А. С. Шарькин. — М. : Теремок, 2005. — 381 с.
5. BMPR2 haploin-sufficiency as the inherited molecular mechanism for primary pulmonary hypertension / R. D. Machado, M. W. Pauciulo, J. R. Thomson [et al.] // Am. J. Hum. Genet. — 2001. — V. 68. — P. 92–102.

6. Rich S. Primary pulmonary hypertension : executive summary from the world symposium Primary pulmonary hypertension / S. Rich. — Geneva : World Health Organization, 1998.
7. Амосова Е. Н. Первичная легочная гипертензия и современные подходы к ее лечению / Е. Н. Амосова, Л. Ф. Коноплева, Н. А. Карел // Міжнародний медичний журнал. — 2002. — № 1. — С. 21–25.
8. Беленков Ю. Н. Неинвазивные методы диагностики ишемической болезни сердца / Ю. Н. Беленков // Кардіологія. — 1996. — № 1. — С. 4–8.
9. Волосовец А. П. Лечение легочной артериальной гипертензии у детей / А. П. Волосовец, А. Е. Абатуров // Таврический медико-биологический вестник. — 2009. — № 2 (46). — С. 89–93.
10. Горбачевский С. В. Обследование больного с легочной гипертензией в клинике сердечно-сосудистой хирургии : метод. рекомендации для врачей / С. В. Горбачевский, М. В. Белкина. — М., 2008. — 64 с.
11. Легенева артеріальна гіпертензія / [М. Ф. Зиньковський, Н. М. Гулая, Г. В. Косяків, А. М. Довгань]. — К. : Книга плюс, 2005. — 96 с.
12. Мутафьян О. А. Пороки сердца у детей и подростков / О. А. Мутафьян. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 556 с.
13. Тактика наблюдения и лечения детей с врожденными пороками сердца / А. С. Сенаторова, М. А. Гончарь, А. И. Страшок [и др.] // Современная педиатрия. — 2006. — № 2 (11). — С. 123–125.
14. Mutation in the gene for bone morphogenetic protein receptor II as a cause of primary pulmonary hypertension in a large kindred / J. H. Newman, L. Wheeler, K. B. Lane [et al.] // N. Engl. J. Med. — 2001. — V. 345. — P. 319–324.
15. Коноплева Л. Ф. Легенева гіпертензія / Л. Ф. Коноплева // Лікування та діагностика. — 2001. — № 4. — С. 29–36.
16. Егорова М. О. Биохимическое обследование в клинической практике / М. О. Егорова. — М. : Практическая медицина, 2008. — С. 120–122.
17. Channer K. S. Interfering with healing: the benefits of intervention during acute myocardial infarction / K. S. Channer, P. J. Pugh // Heart. — 2001. — № 85. — P. 620–622.

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ МИОКАРДА У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА, ОСЛОЖНЕННЫМИ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

М.А. Гончарь

Изложены современные данные литературы о диагностике и течении вторичной легочной гипертензии у детей. Представлены собственные наблюдения 53 пациентов со вторичной легочной гипертензией, обусловленной врожденными пороками сердца, у которых исследовано функциональное состояние миокарда и выделены различные варианты миокардиальной дисфункции по данным доплер-эхокардиографического исследования. Обоснована целесообразность изучения плазменной концентрации тропонина I и мозгового натрийуретического пептида у пациентов с врожденными пороками сердца, осложненными легочной гипертензией, в целях ранней диагностики сердечной недостаточности.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца, легочная гипертензия, миокардиальная дисфункция, диагностика.

FUNCTIONAL STATE OF MYOCARDIUM AT CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE

М.О. Gonchar

The modern data about diagnostics and duration of pulmonary hypertension were given in account. The own supervision of secondary pulmonary hypertension in 53 children with congenital heart diseases is presented: the functional state of a myocardium had been estimated and different types of myocardial dysfunction had been revealed using the ultrasound scanning. Measuring the troponin I, NT-pro-BNP plasma concentration in patients with congenital heart diseases and secondary pulmonary hypertension with the purpose of early diagnostics of a heart failure is justified.

Key words: congenital heart disease, pulmonary hypertension, myocardial dysfunction, diagnostics.

Поступила 07.04.09

ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКОЙ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

О.В. Николаева, Ферас ДЖ.Н. Абухалил

Харьковский национальный медицинский университет

Обследовано 105 детей 6–17 лет с хронической гастродуоденальной патологией. При копроскопии у 87,3 % больных установлены умеренные амилорея, креаторея, стеаторея 1-го типа. При ультразвуковом исследовании выявлены незначительные изменения морфологии поджелудочной железы у 87,6 % детей (повышение эхогенности, утолщение, дилатация и контрастирование протоков). Отклонения от нормы содержания липазы в сыворотке крови имеются у 89,5 % больных, трипсина — у 87,0 %, амилазы — у 83,7 %. Преобладающий вариант дисфункции поджелудочной железы — диспанкреатизм (у 69,5 %); гиперпанкреатизм имеет место у 24,8 % детей, гипопанкреатизм — у 5,7 %. Выявление дисферментемии и изучение механизмов, лежащих в ее основе, способствуют совершенствованию терапии детей с хронической патологией органов пищеварения.

Ключевые слова: *панкреатические ферменты, хронические заболевания пищеварительной системы, дети.*

Заболевания органов пищеварения занимают значительное место в структуре детской соматической заболеваемости, причем в настоящее время во всем мире, в том числе и в высокоразвитых странах, количество случаев их растет [1]. Одной из актуальных проблем современной детской гастроэнтерологии является патология поджелудочной железы (ПЖ). Особого внимания заслуживает сочетанная патология ПЖ, желчного пузыря, желудка и двенадцатиперстной кишки, так как болезнь одного из этих органов может явиться толчком возникновения в другом сначала функциональных, а потом и органических изменений. Поражение ПЖ может наблюдаться практически при всех заболеваниях желудочно-кишечного тракта [2, 3]. Несмотря на достижения современной медицины, диагностика и лечение заболеваний ПЖ представляют серьезную медико-социальную проблему [4, 5]. Это обусловлено неспецифичностью симптомов поражения ПЖ, отсутствием простых, достоверных диагностических методов, позволяющих выявить такие поражения, сложностью комплексной терапии данной категории больных. В последнее время наметилась тенденция к росту числа случаев воспалительных заболеваний ПЖ, поэтому основное внимание ученых и практических врачей сосредоточено на разработке различных аспектов острого и хронического пан-

креатита у детей и взрослых. В то же время функциональные поражения ПЖ — один из наименее изученных вопросов современной клинической панкреатологии [6, 7], хотя именно они являются основой формирования воспалительных изменений. В связи с этим своевременная диагностика и лечение нарушений функции ПЖ у детей способствуют предотвращению возникновения панкреатитов и их осложнений как у детей, так и у взрослых.

Целью нашего исследования явилось изучение экзокринной функции ПЖ у детей с хронической патологией гастродуоденальной зоны.

Материал и методы. Проведено обследование 105 детей: 51 (48,6 %) мальчика и 54 (51,4 %) девочек — 6–17 лет, находившихся на обследовании и лечении в Харьковской областной детской клинической больнице по поводу обострения хронической гастродуоденальной патологии. Большинство детей (73; 68,5 %) были старше 11 лет ($p < 0,001$). Диагноз верифицировали на основании тщательного клинического обследования и лабораторного и инструментального исследований больных. Всем детям проведено эзофагогастродуоденоскопическое исследование на эндоскопе GIF P-30 фирмы Olympus (Япония). Состояние функции ПЖ оценивали на основании копроскопического исследования, ультразвукового

исследования ПЖ на аппарате SAL-110 фирмы Toshiba (Япония), исследования содержания в сыворотке крови α -амилазы, липазы — биохимическим методом, трипсина — методом ИФА. Полученные данные обработаны статистически.

Результаты и их обсуждение. Поводом для госпитализации больных были жалобы со стороны пищеварительной системы, которые, по мнению большинства больных, были обусловлены погрешностью в диете: перееданием, приемом жирной, острой, жареной пищи. У подавляющего большинства больных наблюдались боли в животе и сопутствующая им тошнота; несколько реже дети отмечали наличие рвоты, изжоги, отрыжки кислым или воздухом; почти 20 % больных беспокоили запоры (табл. 1). Боли в животе, как правило, были неинтенсивные, ноющие, чаще в эпигастральной или околопупочной области, нередко без четкой локализации, у 26,7 % больных «голодные», у 75,2 % ($p < 0,001$) возникали или усиливались после приема пищи. Обычно болевой синдром купировался приемом спазмолитиков, антацидных препаратов или самостоятельно. Нередко у больных имелись жалобы, свидетельствующие о наличии у них астеновегетативного синдрома (снижение аппетита, повышенная утомляемость, цефалгии, головокружение, колющие боли в области сердца, возникающие преимуще-

ственно на фоне эмоциональных и физических нагрузок). У 35,2 % больных длительность заболевания была более 2 лет, у 32,3 % — 1–2 года, у 31,4 % — менее 1 года.

У половины больных отмечалась отягощенность перинатального анамнеза: у 42,9 % матерей имело место патологическое течение беременности, у 21,9 % — патологические роды, у 23,8 % детей отмечалась асфиксия, у 3,8 % — родовая травма, 3,8 % родились преждевременно, 11,4 % — с низкой массой тела. Больше половины больных [(60,0 \pm 4,8) %; $p < 0,001$] с рождения или с первых месяцев жизни вскармливались искусственно. В анамнезе у 40,0 % больных перенесенная ветряная оспа, эпидемический паротит, у 13,3 % — аллергические заболевания, у 37,1 % детей имеется отягощенность семейного анамнеза по заболеваниям пищеварительной системы.

Как правило, больные поступали в стационар в состоянии средней тяжести (97,1 %; $p < 0,001$), лишь 3 (2,9 %) ребенка с ацетонемическим синдромом — в тяжелом. У 90,5 % ($p < 0,001$) пациентов отмечалась обложенность языка, у 61,9 % ($p < 0,001$) — умеренная бледность кожного покрова и периорбитальные тени, у 4,8 % — умеренное вздутие живота. При пальпации наблюдалась болезненность живота у 91,4 % ($p < 0,001$) больных: в эпигастральной области у 91,4 % ($p < 0,001$), в пилорoduodenальной — у 33,3 %, в околопупочной — у 17,1 %; положительные пузырьные симптомы выявлены у 45,7 % больных, положительные панкреатические симптомы — у 44,8 %.

В результате всестороннего углубленного обследования у всех больных была диагностирована различная патология пищеварительной системы. Заболевания, наиболее часто встречающиеся у больных, представлены в табл. 2. В группе наблюдаемых пациентов достоверно преобладали больные хроническим гастродуоденитом и заболеваниями желчевыделительной системы (86,7 %; $p < 0,001$).

Копрологическое исследование было проведено у 71 больного. У 62 (87,3 %) из них при копроскопии отмечалось наличие остатков пищевых продуктов в количествах, превышающих нормальный уровень, что может быть обусловлено дисфункцией ПЖ (табл. 3). Увеличение количества клетчатки имело место у (58,2 \pm 5,9) % больных, нейтрального жира — у (42,3 \pm 5,9) %, мышечных волокон — у (49,3 \pm 6,0) %. Однако у большинства больных изменения в копро-

Таблица 1. Основные жалобы больных

Жалобы	Количество больных, % от кол-ва детей
Снижение аппетита	21,9 \pm 4,1
Повышенная утомляемость, слабость, вялость	23,8 \pm 4,2
Цефалгии	54,3 \pm 4,9
Головокружение	36,2 \pm 4,7
Боли в области сердца	44,8 \pm 4,9
Боли в животе	93,3 \pm 2,5*
Тошнота	70,5 \pm 4,5*
Рвота	24,8 \pm 4,2
Изжога	27,6 \pm 4,4
Отрыжка	21,0 \pm 4,0
Чувство горечи во рту	8,6 \pm 2,7
Неустойчивый стул	2,9 \pm 1,6
Склонность к запорам	19,0 \pm 3,8

Примечание. * $p < 0,001$ (внутригрупповое сравнение).

Таблица 2. Патология пищеварительной системы, диагностированная у больных (n=105)

Патология	Количество больных, % от кол-ва детей
<i>Основное заболевание</i>	
Язвенная болезнь 12-перстной кишки	16,2±3,6
Хронический гастродуоденит	74,3±4,3*
Хронический гастрит	9,5±2,9
<i>Сопутствующая патология</i>	
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь	21,9±4,1
Хронический холецистолангит	23,8±4,2
Дискинезия желчевыводящих путей	60,0±4,8*
Желчно-каменная болезнь	2,9±1,6
Дуоденогастральный рефлюкс	5,7±2,3

Примечание. * p<0,001 (внутригрупповое сравнение).

Таблица 3. Результаты копрологического исследования больных (n=71)

Остатки пищевых продуктов	Количество больных, % от кол-ва детей
Клетчатка	
непереваримая +++	32,9±5,6
переваримая ++, +++	38,6±5,8
Мышечные волокна	
переваренные +++	4,3±2,4
частично переваренные ++, +++	40,0±5,9 [@]
непереваренные ++, +++	18,6±4,6
Нейтральный жир ++	57,1±6,0
Крахмал внутри- и внеклеточный ++, +++	41,4±5,9

Примечание. [@] p<0,01 (внутригрупповое сравнение).

грамме были умеренно выражены (до ++), нестойкие, изменяющиеся при повторном исследовании в динамике наблюдения за больными. Это косвенно свидетельствует об отсутствии выраженной панкреатической недостаточности, присущей органической патологии (в частности, хроническому панкреатиту), и манифестирует вероятность функциональных изменений секреторной активности ПЖ.

При УЗИ ПЖ патологические изменения были установлены у 87,6 % больных (табл. 4). У большинства больных они выражены умеренно, нестойки и могут быть проявлениями дисфункции ПЖ. Однако наличие у части пациентов утолщения тела или хвоста ПЖ, деформации контуров, дилатации протоков, считающихся УЗИ-признаками панкреатита [4, 6], требует внимательного сопоставления клинических данных, результатов лабораторного и инструментального исследований для исключения воспалительного поражения ПЖ.

Таблица 4. Результаты УЗИ ПЖ (n=105)

Показатели УЗИ	Количество больных, % от кол-ва детей
Деформация контура	6,7±2,5
Утолщение тела ПЖ	6,7±2,5
Утолщение хвоста ПЖ	27,6±4,4
Повышение эхогенности	47,6±4,9
Участки понижения эхогенности	5,7±2,3
Зернистость паренхимы	71,4±4,4*
Уплотнение стенок протоков	25,7±4,3
Дилатация протоков	69,5±4,5*
Перидуктальная инфильтрация	4,8±2,1
Фиброзно-инфильтративные изменения	0,9±0,9

Примечание. * p<0,001 (внутригрупповое сравнение).

Для оценки секреторной активности ПЖ исследовали уровень липазы, трипсина и α-амилазы в сыворотке крови. Результаты исследования представлены в табл. 5. Дисферментемия имела место у всех наблюдаемых пациентов. Отклонение от норматива содержания липазы в сыворотке крови установлено у 94 больных [(89,5±3,0) %; p<0,001]. У 59 [(62,8±5,0) %; p<0,001] из них было ее повышение в среднем на 32,7 %, у 35 [(37,2±5,0) %] — снижение в среднем на 20,0 %. Изменение уровня трипсина выявлено у 67 больных [(87,0±3,8) %; p<0,001]; количество больных с гипер- и гипотрипсинемией существенно не различалось: 30 [(44,8±6,0) %] и 37 [(55,2±6,0) %] соответственно. Степень отклонения уровня трипсина от нормативного оказалась выше, чем липазы, и составила у больных с гипертрипсинемией в среднем +88,4 %, у больных с гипотрипсинемией -24,4 %. Изменение уровня α-ами-

Таблица 5. Уровень ферментов ПЖ в сыворотке крови у больных с хронической патологией пищеварительной системы

Фермент	Динамика уровня	Количество больных, % от кол-ва детей	Уровень ферментемии, (M±m) % от норматива
Липаза (n=105)	Повышение	56,2±4,8*	132,7±3,8 (p ₁ <0,001)
	Снижение	33,3±4,6	80,0±1,7 (p ₁ <0,001)
	Норма	10,5±3,0	100,4±1,4 (p ₁ >0,05)
Трипсин (n=77)	Повышение	39,0±5,6	188,4±10,2 (p ₁ <0,001)
	Снижение	48,1±5,7	75,60±1,96 (p ₁ <0,001)
	Норма	13,0±3,9	99,5±0,8 (p ₁ >0,05)
α-амилаза (n=104)	Повышение	51,0±4,9 [#]	131,7±2,1 (p ₁ <0,001)
	Снижение	32,7±4,6	65,9±3,0 (p ₁ <0,001)
	Норма	16,3±3,6	100,4±1,5 (p ₁ >0,05)

Примечание. * p<0,001; [#] p<0,05 (внутригрупповое сравнение); p₁ — достоверно относительно норматива.

лаземии наблюдалось у 87 больных [(83,7±3,6) %; p<0,001]; из них гиперамилаземия — у 53 [(60,9±5,2) %; p<0,05] со средним уровнем, превышающим норматив на 31,4 %, и гипоамилаземия — у 34 [(39,1±5,3) %] с отклонением от норматива до -34,1 % (табл. 5).

Изучение секреторной активности ПЖ у наших пациентов показало наличие у них различных вариантов дисферментемии. Для обозначения функциональных расстройств экзокринной активности ПЖ в литературе используют термины гиперпанкреатизм (повышение секреторной активности ПЖ), гипопанкреатизм (снижение продукции ферментов) и диспанкреатизм (диссоциация панкреатического ферментотделения, когда нарушены форма, параллелизм и однонаправленность секреции ферментов) [3, 6]. Повышение содержания в сыворотке крови наших больных всех исследованных ферментов ПЖ (гиперлипаземия + гипертрипсинемия + гиперамилаземия), т. е. гиперпанкреатизм, установлено у 26 (24,8 %) детей, снижение уровня липазы, трипсина и амилазы (гипопанкреатизм) — у 6 (5,7 %), разнонаправленность изменений ферментемии (диспанкреатизм) — у 73 (69,5 %; p<0,001). Следовательно, доминирующим вариантом дисфункции ПЖ у обследованных больных является диспанкреатизм.

Выводы

У всех детей с хронической гастродуоденальной патологией наблюдается нарушение экзокринной функции поджелудочной железы. Дисфункция поджелудочной желе-

зы не имеет специфической клинической манифестации, проявляется умеренно выраженными и нестойкими изменениями в копрограмме (у 87,3 % больных) в виде креатореи, амилореи, стеатореи 1-го типа и умеренными изменениями морфологии поджелудочной железы, визуализирующимися при УЗИ (у 87,6 % больных), в виде повышения эхогенности, утолщения хвоста или тела поджелудочной железы, дилатации протоков, контрастирования их стенок. У 100 % пациентов выявлены различные варианты дисферментемии. Частота встречаемости отклонений от норматива содержания в крови больных липазы, трипсина и амилазы примерно одинакова (89,5; 87,0 и 83,7 % соответственно). Повышение уровня липазы и амилазы наблюдается достоверно чаще, чем снижение, а количество детей с повышенным и сниженным содержанием в крови трипсина существенно не различается. Преобладающим вариантом экзокринной дисфункции поджелудочной железы является диспанкреатизм (у 69,5 % больных); гиперпанкреатизм у больных имеет место в 2,8 раза реже (у 24,8 % детей), гипопанкреатизм встречается наиболее редко (у 5,7 % больных).

Перспективы дальнейших исследований

Результаты исследования обосновывают необходимость изучения уровня панкреатических ферментов и механизмов, лежащих в основе дисферментемии, что будет способствовать повышению эффективности лечения детей с хронической патологией пищеварительной системы и профилактике заболеваний поджелудочной железы у взрослых.

Литература

1. Белоусов Ю. В. Захворювання органів травлення у дітей / Ю. В. Белоусов. — Харків : ІНЖЕК, 2004. — 123 с.
2. Баранов А. А. Проблемы детской гастроэнтерологии на современном этапе / А. А. Баранов // Рос. гастроэнтеролог. журнал. — 1995. — № 1. — С. 7–11.
3. Детская гастроэнтерология : [избранные главы / под ред. А. А. Баранова, Е. В. Климанской, Г. В. Римарчук]. — М. : Медицина, 2002. — С. 390–423.
4. Губергриц Н. Б. Клиническая панкреатология / Н. Б. Губергриц, Т. Н. Христинич. — Донецк : ООО «Лебедь», 2000. — С. 13–28.
5. Передерий В. Г. Болезни поджелудочной железы / В. Г. Передерий, С. М. Ткач. — К. : Укр. фітосоц. центр, 2001. — С. 8–26.
6. Римарчук Г. В. Современные аспекты диагностики хронического панкреатита у детей / Г. В. Римарчук // Рос. педиатр. журнал. — 1998. — № 1. — С. 43–49.
7. Дорофеев А. Э. Функциональные нарушения поджелудочной железы / А. Э. Дорофеев // Мистецтво лікування. — 2006. — № 2. — С. 25–30.

ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНОЮ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

О.В. Ніколаєва, Ферас ДЖ.Н. Абухаліл

Обстежено 105 дітей 6–17 років з хронічною гастродуоденальною патологією. При копроскопії у 87,3 % хворих встановлено помірні амілорея, креаторея, стеаторея 1-го типу. При ультразвуковому дослідженні визначено незначні зміни морфології підшлункової залози у 87,6 % дітей (підвищення ехогенності, потовщення, дилатацію і контрастування протоків). Відхилення від норми вмісту ліпази в сироватці крові встановлено у 89,5 % хворих, трипсину — у 87,0 %, амілази — у 83,7 %. Переважаючий варіант дисфункції підшлункової залози — диспанкреатизм (у 69,5 %); гіперпанкреатизм має місце у 24,8 % дітей, гіпопанкреатизм — у 5,7 %. Виявлення дисферментемії та вивчення механізмів, що їх зумовлюють, сприяють удосконаленню терапії дітей з хронічною патологією травної системи.

Ключові слова: панкреатичні ферменти, хронічні захворювання травної системи, діти.

DESCRIPTION OF PANCREAS OUTPUT AMONG CHILDREN WITH CHRONIC GASTRODUODENAL PATHOLOGY

O.V. Nikolayeva, Feras J.N. Abukhalil

105 children with chronic gastroduodenal pathology at the age from 6 to 17 years old have been examined. Scatocopy of 87,3 % patients revealed moderate amyloorrhea, creatorrhea, steatorrhea of the 1st type. Ultrasound examination revealed slight changes of pancreas morphology in 87,6 % children (increase of echogenicity, thickening, dilatation and contrasting of ducts). 89,5 % patients have abnormal of lipase in blood serum, abnormal level of tripsin — at 87,0 %, amylase — at 83,7 %. Predominant type of pancreas dysfunction is dyspancreatism (at 69,5 %); 24,8 % children have hyperpancreatism, 5,7 % — hypopancreatism. Detection of dysfermentemia and study of mechanisms, which are the basis thereof, contribute to the perfection of therapy for children with chronic pathology of digestive apparatus.

Key words: pancreatic enzymes, chronic diseases of digestive system, children.

Поступила 10.04.09

СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА НА РАЗНЫХ СТАДИЯХ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Е.В. Кононенко

Харьковский национальный медицинский университет

Проведено исследование иммунитета у детей с хроническим заболеванием почек с попыткой установить связь между показателями клеточного, гуморального звеньев иммунитета, фагоцитозом и концентрацией в плазме крови асимметричного диметиларгинина как неиммунным фактором прогрессирования болезней почек. Обследовано 65 детей в возрасте от 4 месяцев до 17 лет с хроническим заболеванием почек I–V степеней с различными нозологическими формами. В результате обследования установлена взаимосвязь уровня асимметричного диметиларгинина и показателей иммунитета у детей с данной патологией, что позволяет предположить возможное усугубление нарушений иммунитета под влиянием данной аминокислоты.

Ключевые слова: *иммунитет, дети, хроническое заболевание почек.*

В настоящее время наблюдается увеличение количества больных с хроническим заболеванием почек (ХЗП), в том числе и с хронической почечной недостаточностью (ХПН). Данная тенденция отмечается и в педиатрической нефрологии, при этом возрастает число детей с почечными дисплазиями в связи с неблагоприятным течением беременности у матерей с хронической экстрагенитальной патологией. Некоторые заболевания органов мочевой системы у детей вначале не дают о себе знать и протекают длительное время скрыто. Несвоевременная диагностика почечной патологии приводит к прогрессированию данных состояний, развитию ХПН. Одним из механизмов прогрессирования ХЗП является иммунный. Согласно современным литературным данным, развитие органов мочевыводящей системы и иммунокомпетентных органов происходит синхронно, что влечет за собой возможный параллельный дизэмбриогенез этих двух систем организма, а это, в свою очередь, может сказаться в постнатальном периоде на характере патологии. Известно, что состояние иммунной недостаточности, имеющее место при хронических почечных заболеваниях, приводит в дальнейшем к увеличению частоты и тяжести течения инфекций у таких детей [1, 2]. При этом вторичные инфекции, осложняющие течение основного процесса, иногда выходят на первый план и определяют прогноз заболевания. Важно отметить тяжелое течение всех вирусных инфекций у иммунокомпрометированных пациентов [1]. У детей с патоло-

гией почек выявлены разнообразные количественные и функциональные изменения со стороны иммунной системы [3]. В большей степени нарушения клеточного и гуморального иммунитета выявляются при гломерулонефрите и в терминальной стадии нефропатий — ХПН. Иммунодефицитное состояние может усугубляться за счет проводимой иммуносупрессивной терапии. У пациентов с ХПН защитные силы организма еще больше снижаются при каком-либо варианте замещения почечных функций (гемодиализ, постоянный амбулаторный перитонеальный диализ, трансплантация почки) [2]. При ХПН наблюдается лимфоцитопения, нарушение функциональной активности тимусзависимых и тимуснезависимых лимфоцитов. Снижение клеточного и гуморального иммунитета у больных с почечной недостаточностью значительно повышает восприимчивость организма к бактериальным инфекциям [4, 5]. Одной из наиболее частых причин гибели больных с ХПН в поздних стадиях являются гнойно-септические осложнения. Примерно 30 % больных, умирающих при острой почечной недостаточности, погибают в раннюю полиурическую стадию острой почечной недостаточности от септических состояний.

Среди неиммунных факторов прогрессирования ХЗП, которым в последнее время уделяется достаточно много внимания [6], следует отметить асимметричный диметиларгинин (АДМА), уровень которого значительно повышается при терминальной ХПН у взрослых пациентов, его накопление спо-

способствует быстрому прогрессированию атеросклероза при ХЗП и ускоряет прогрессию почечной недостаточности [7].

В связи с наличием иммунных и неиммунных факторов прогрессирования ХЗП целью настоящей работы было исследование состояния иммунитета у детей с ХЗП разной степени на основании определения клеточного, гуморального звеньев иммунитета, а также фагоцитоза с попыткой установить связь между концентрацией в плазме крови АДМА как возможного раннего предиктора хронизации и тяжести заболевания почек и показателями иммунитета.

Материал и методы. Обследовано 65 детей в возрасте от 4 месяцев до 17 лет с ХЗП I–V степеней с различными нозологическими формами. При этом по функциональному состоянию почек дети были разделены на три группы. В 1-ю группу вошли 44 ребенка с ХЗП I степени (без нарушения функции почек, почечное повреждение с нормальной или повышенной скоростью клубочковой фильтрации, СКФ); во 2-ю — 10 детей с ХЗП II степени (минимальное нарушение функции почек, почечное повреждение с легким повышением СКФ); в 3-ю — 11 детей, больных ХЗП III (средняя степень нарушения функции почек, умеренное снижение СКФ), IV (выраженное нарушение функции почек, тяжелое снижение СКФ) и V степени (почечная недостаточность). В 3-ю группу были включены дети с ХЗП III–V степеней в связи с малочисленностью детей с данными степенями нарушения функции почек. В 1-й группе преобладали мальчики — 63,6 %, девочки составили 36,4 %, средний возраст детей данной группы — $(12,30 \pm 0,58)$ года, длительность заболевания к моменту наблюдения — $(5,67 \pm 0,64)$ года. Во 2-й группе также преобладали мальчики — 60 %, средний возраст детей данной группы составил $(7,1 \pm 1,7)$ года, длительность заболевания — $(3,70 \pm 1,28)$ года. В 3-й группе мальчики и девочки составили 54,5 и 45,5 % соответственно, средний возраст детей данной группы составил $(14,80 \pm 0,61)$ года, длительность заболевания — $(7,57 \pm 1,59)$ года. По нозологическим формам у больных 1-й и 2-й групп преобладали гломерулонефриты (81 и 60 % соответственно), у больных 3-й группы — пиелонефриты (63 %) преимущественно на фоне аномалий мочевыводящей системы (54 %). Также было обследовано 38 соматически здоровых детей аналогичного возраста в качестве контрольной группы. Наличие ХЗП у детей

устанавливали в соответствии с рекомендациями Консультативного совета инициативы качества лечения заболеваний почек (K/DOQI) Национального почечного фонда и рекомендациями, принятыми II съездом нефрологов Украины (2005).

Больным проводили комплекс общеклинических исследований, функцию почек определяли по уровню мочевины, креатинина сыворотки крови и СКФ, рассчитанной по формуле Шварца. Концентрацию АДМА определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на жидкостном хроматографе «Миличром» (Россия), длина волны — 340 нм, в изократическом режиме, для твердофазовой экстракции (очистки и концентрирования) применяли картриджи Absolut Nexus (фирма Varian, США). Концентрацию L-аргинина, S-нитрозотиола и уровень оксида азота в плазме крови устанавливали по концентрации стабильных метаболитов нитрита (NO_2) и нитрата (NO_3) калориметрическим методом, используя реактивы Грисса. Уровни основных классов иммуноглобулинов (A, M, G) определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаре Difko по G. Mancini et al. [8]; субпопуляций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD9) — с помощью моноклональных антител, меченных FITC, методом иммунофлюоресценции; фагоцитарную активность нейтрофилов — по количеству фагоцитирующих клеток. Состояние интралейкоцитарных кислородозависимых и кислородонезависимых механизмов микробицидных систем полиморфноядерных нейтрофилов периферической крови оценивали с помощью теста спонтанного поглощения и восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест) до нерастворимого диформаона.

Результаты и их обсуждение. При исследовании уровня АДМА в плазме крови выявлено его достоверное повышение у больных всех групп с ХЗП относительно показателя контрольной группы ($0,012 \pm 0,003$) мкмоль/л ($p < 0,001$), а также достоверное снижение уровней вазодилатирующих веществ — метаболитов оксида азота (NO_2 и NO_3), предшественника оксида азота — L-аргинина относительно контроля ($p < 0,001$). При этом у детей 3-й группы уровень АДМА достоверно выше, чем у детей 1-й и 2-й групп ($p < 0,05$) (таблица), что дает нам основание думать о возможном участии АДМА в прогрессировании ХЗП, а также о возможном влиянии данной аминокислоты на уровни метаболитов оксида азота и L-ар-

Уровни АДМА, NO₂, NO₃, L-аргинина в плазме крови детей с ХЗП разной степени и у соматически здоровых детей, (M±m) мкмоль/л

Группа детей	АДМА	NO ₂	NO ₃	L-аргинин
1-я (n=44)	0,26±0,02	10,49±0,42	20,83±1,20	84,66±1,25
2-я (n=10)	0,25±0,04	10,02±1,05	17,31±2,10	81,32±2,10
3-я (n=11)	0,37±0,03	9,80±0,84	18,12±1,94	82,64±2,69
Контрольная (n=38)	0,012±0,003	12,65±0,29	30,78±0,33	95,13±0,44

генина в плазме крови, на что указывает достоверная отрицательная корреляционная связь уровней АДМА и NO₂, АДМА и NO₃, АДМА и L-аргинина у больных всех групп (p<0,05).

При исследовании гуморального звена иммунитета у детей 1-й группы выявлено достоверное повышение показателей IgA, IgM и IgG в сыворотке крови относительно нормы (p<0,05). У больных 2-й и 3-й групп достоверного повышения уровня данных иммуноглобулинов не выявлено. Не определено также достоверное повышение уровня CD19 у детей 1-й и 2-й групп, однако данный показатель у детей 3-й группы был достоверно повышен (p<0,05).

При исследовании клеточного звена иммунитета выявлено достоверное повышение уровня CD3 у детей 3-й группы относительно данного показателя у детей 1-й и 2-й групп, при этом не отмечено его достоверного повышения в сравнении с нормой. Отмечено достоверное снижение уровня CD4 у больных 3-й группы относительно нормы, при этом у больных 1-й и 2-й групп данной закономерности не выявлено. При исследовании фагоцитарного звена установлено снижение количества фагоцитирующих нейтрофилов у больных 1-й и 2-й групп.

В результате обследования у детей 1-й группы выявлена достоверная положительная корреляционная связь показателей АДМА и фагоцитоза (r=0,5; p<0,001), уровней АДМА и IgA (r=0,56; p<0,001), АДМА и IgM (r=0,36; p<0,05), что может свидетельствовать о напряжении некоторых звеньев иммунитета, в частности гуморального звена, у данной группы больных. У больных 2-й группы установлена положительная корреляционная связь показателей АДМА и CD3 (r=0,48; p<0,05), АДМА и CD4 (r=0,67; p<0,05), а также уровней АДМА и IgA (r=0,4; p<0,05), АДМА и IgG (r=0,87; p<0,05), АДМА и CD19 (r=0,88; p<0,05). При исследовании концентрации АДМА и показателей иммунитета у детей 3-й группы выявлена достоверная отрицательная кор-

реляция уровней АДМА и НСТ-теста (r=-0,51; p<0,05), АДМА и фагоцитоза (r=-0,84; p<0,05), что указывает на дисфункцию фагоцитарного звена иммунитета у данной группы больных, а также выявлена отрицательная корреляция уровней АДМА и CD3 (r=-0,81; p<0,05), АДМА и CD19 (r=0,98; p<0,05), свидетельствующая о влиянии АДМА как на клеточное, так и на гуморальное звено иммунитета у больных с нарушением функции почек, в том числе и у больных с терминальной ХПН.

Выводы

1. Установлено повышение концентрации асимметричного диметиларгинина в плазме крови у детей с хроническим заболеванием почек различной степени, уровень которого зависит от степени нарушения функционального состояния почек.

2. Достоверная отрицательная корреляционная связь уровней асимметричного диметиларгинина и NO₂, NO₃, L-аргинина у всех больных может свидетельствовать о возможном участии данной аминокислоты в прогрессировании хронического заболевания почек за счет угнетения одного из главных вазодилатирующих и антиатеросклеротических веществ — оксида азота.

3. В начальных стадиях хронического заболевания почек регистрируется активация различных звеньев иммунитета, в частности гуморального звена, однако к терминальной стадии развивается дисфункция как клеточного, так и гуморального звеньев иммунитета.

4. Изменения иммунного статуса у детей с хроническим заболеванием почек I степени можно объяснить превалированием гломерулонефрита в качестве нозологической формы у больных данной группы, при развитии которого происходят разнообразные изменения в системе иммунитета.

5. Положительная связь уровня асимметричного диметиларгинина и гуморального звена иммунитета у больных с хроническим заболеванием почек без нарушения

функції почек свідельствує про можливість причастності асиметричного диметиларгініну до напруженню даного звена імунітету.

6. Отрицательная корреляционная связь уровня асиметричного диметиларгініну и показателей всех звеньев імунітету у больных с хроническим заболеванием почек с нарушением функции почек может свидетельствовать о причастности асиметричного диметиларгініну к дисфункции

імунітету при прогрессировании хронического заболевания почек.

7. Взаимосвязь уровня асиметричного диметиларгініну и показателей імунітету у детей с хроническим заболеванием почек различной степени позволяет думать о возможном усугублении нарушений імунітету под влиянием данной аминокислоты, что требует дальнейших наблюдений и разработки методов коррекции дисфункции імунітету у данной когорты больных.

Литература

1. Steele R. W. Current status of vaccines and immune globulins for children with renal disease / R. W. Steele // *Pediatr. Nephrol.* — 1994. — № 8. — P. 7–10.
2. Johnson D. W. The use of vaccines in renal failure / D. W. Johnson, S. J. Fleming // *Clin. Pharmacokinet.* — 1992. — V. 22, № 6. — P. 434–446.
3. Лакоткина Е. А. Индивидуальная тактика иммунопрофилактики / Е. А. Лакоткина // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии.* — 1992. — № 1. — С. 68–69.
4. Организация безопасной иммунопрофилактики детских инфекционных заболеваний : метод. рекомендации. — Минск, 1992. — 12 с.
5. Иммунопрофилактика–2000 : новый справочник / [Таточенко В. К., Озерецковский Н. А., Соколова А. Ф. и др.] ; под ред. В. К. Таточенко, Н. А. Озерецковского. — М. : Остоженка инвест, 2000. — 176 с.
6. Иванов Д. Хронічне захворювання нирок у дітей / Д. Иванов, О. Акчурін // *Врачебная практика.* — 2005. — № 2. — С. 27–33.
7. Boger R. H. Asymmetric dimethylarginine, an endogenous inhibitor of nitric oxide synthase, explains the «L-arginine paradox» and acts as a novel cardiovascular risk factor / R. H. Boger // *Nutrition.* — 2004. — V. 134. — P. 2842S–2847S.
8. Mancini G. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion / G. Mancini, A. O. Carbonara, J. F. Heremans // *Immunochem.* — 1965. — № 2. — P. 235–254.

СТАН ІМУНІТЕТУ НА РІЗНИХ СТАДІЯХ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ НИРОК У ДІТЕЙ

О.В. Кононенко

Проведено дослідження імунітету у дітей з хронічним захворюванням нирок зі спробою встановити зв'язок між показниками клітинної, гуморальної ланок імунітету, фагоцитозом та концентрацією у плазмі крові асиметричного диметиларгініну як неімунним фактором прогресування хвороб нирок. Обстежено 65 дітей у віці від 4 місяців до 17 років з хронічним захворюванням нирок I–V ступенів з різними нозологічними формами. В результаті дослідження встановлено взаємозв'язок рівня асиметричного диметиларгініну та показників імунітету у дітей з даною патологією, що дозволяє припустити можливе посилення порушень імунітету під впливом даної амінокислоти.

Ключові слова: імунітет, діти, хронічне захворювання нирок.

IMMUNITY STATE IN THE DIFFERENT STAGES OF CHRONIC RENAL DISEASE IN CHILDREN

О.В. Кононенко

In children with chronic renal disease immunity was examined in order to reveal correlation among indices of cellular, humoral links of immunity, phagocytosis and concentration of asymmetric dimethylarginine in plasma as non-immune factor of renal disease progression. 65 children aged from 4 months to 17 years with chronic renal disease I–V degree and various nosological forms were examined. Presence of correlation of asymmetric dimethylarginine level and immunological indices in children with renal pathology was established that allows to propose probable disorders of immunity under influence of mentioned aminoacid.

Key words: immunity, children, chronic renal disease.

Поступила 31.03.09

ВПЛИВ ХІМАЗИ Й ТОНІНУ НА СТАН КЛУБОЧКОВОГО АПАРАТУ НИРОК У ДІТЕЙ З ПОЧАТКОВОЮ СТАДІЄЮ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ НИРОК

*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*

У 22 дітей з хронічним захворюванням нирок І стадії та 8 здорових дітей 10–17 років досліджували функціональний нирковий резерв, рівень мікроальбумінурії, активність хімази, тоніну, α -1-інгібітору протеїназ, α -2-макроглобуліну в сироватці крові і сечі. Визначено, що у дітей з хронічним захворюванням нирок вже на початковій стадії спостерігаються суттєві зміни внутрішньоклубочкової гемодинаміки і функціонування ендотелію клубочкового апарату нирок. Підвищення активності хімази, тоніну, α -2-макроглобуліну в сечі у дітей з хронічним захворюванням нирок ілюструє активацію тканинного шляху утворення ангіотензину II, сприяє розвитку локальної вазоконстрикції в нирках та суттєво впливає на внутрішньоренальну гемодинаміку і функціональний стан ендотелію клубочкового апарату нирки.

Ключові слова: внутрішньоренальна гіпертензія, хімаза, тонін, мікроальбумінурія, хронічне захворювання нирок, діти.

Патологічний вплив ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) відіграє важливу роль у патогенезі хронічного захворювання нирок (ХЗН). Основним ефекторним пептидом цієї системи є ангіотензин II (АТII) [1]. АТII утворюється з ангіотензину I (АТI) за участю ангіотензинперетворюючого ферменту (класичний шлях), хімотрипсинподібної протеїнази — хімази, тканинного активатора плазміногену, тоніну, катепсину G, або безпосередньо з ангіотензиногену за участю тканинного активатора плазміногену, катепсину G, тоніну (альтернативний шлях). Альтернативний шлях утворення АТII виявлений в судинах, серці і нирках [2]. Регуляція активності протеїназ, в тому числі й хімази, тоніну, відбувається за участю інгібіторів протеїназ: α -1-інгібітору протеїназ (α -1-ІП), α -2-макроглобуліну (α -2-МГ), які за класифікацією [3] є серпінами.

Патологічна активація РААС у відповідь на ураження тканини нирок, її ішемію призводить до підвищення концентрації АТII в крові, який ініціює різноманітні гемодинамічні ефекти РААС, у першу чергу — вазоконстрикцію. Остання сприяє формуванню внутрішньоклубочкової гіпертензії, порушенню проникності клубочкового фільтра з появою мікроальбумінурії

(МАУ), протеїнурії, активації процесів проліферації, що супроводжується накопиченням екстрацелюлярного матриксу (ЕМ) в клубочках й інтерстиції. Закономірним наслідком цих процесів є втрата функціональної тканини нирок і прогресування ХЗН у бік хронічної ниркової недостатності [2, 4]. Патологічна роль хімази й тоніну у формуванні вазоконстрикторних змін у дітей з ХЗН дотепер не з'ясована.

Мета дослідження — вивчити вплив хімази і тоніну на стан клубочкового апарату нирок у дітей з ХЗН І стадії.

Матеріал і методи. Обстежено 30 дітей віком від 10 до 17 років, яких було розподілено на дві групи. До 1-ї групи увійшло 22 дитини (14 хлопчиків, 8 дівчинок) з ХЗН І стадії (швидкість клубочкової фільтрації, ШКФ, > 90 мл/хв) і різною нефрологічною патологією (хронічний гломерулонефрит — у 6 пацієнтів, спадковий нефрит — у 1, хронічний обструктивний пієлонефрит на тлі вродженої аномалії органів сечовивідних шляхів — у 15). У зв'язку з можливістю підвищення активності хімотрипсинподібних протеїназ при активному запальному процесі, атеросклерозі, кардіоваскулярних захворюваннях, цукровому діабеті [5] до дослідження були включені діти з ремісією або неповною ремісією основного захворювання,

без ознак загострення супутніх захворювань, кардіоваскулярної патології і цукрового діабету. До 2-ї (контрольної) групи увійшло 8 здорових дітей. Всі діти були обстежені за нефроурологічною програмою згідно з протоколами діагностики та лікування дітей з хворобами нирок [6].

Стан внутрішньониркової гемодинаміки оцінювали за рівнем функціонального ниркового резерву (ФНР) за методом J. Bosch (1983), для чого проводили пробу з навантаженням з м'ясним білком (0,7 г білка на 1 кг маси за умов адекватного водного режиму) з визначенням ШКФ до і через 2 год після навантаження. ФНР розраховували за формулою

$$\text{ФНР} = \frac{R_2 - R_1}{R_1} \times 100 \%,$$

де R_1 — початковий рівень ШКФ; R_2 — рівень ШКФ після навантаження.

ФНР вважали збереженим при збільшенні стимульованої ШКФ на 10 % і вище; зниженим — при збільшенні ШКФ на 5–9 %; відсутнім — якщо після навантаження ШКФ знижувалася або не змінювалася [7]. Наявність зниженого ФНР або його відсутність розцінювали як стан внутрішньоклубочкової гіпертензії.

Активність нетрипсинподібних протеїназ (НТПП), хімази і тоніну та їхніх інгібіторів визначали з використанням високочутливих ферментативних методів, розроблених в ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України» (Самохіна Л.М., 1994, 2001, 2004) [8–10]. У дослідженнях використовували фотометр-аналізатор імуноферментний Humanreader № 2106-1709 фірми Human (Німеччина). Рівень МАУ у добовій сечі визначали шляхом осаду поліетиленгліколю комплексу «антиген–антитіло» методом кінцевої точки за допомогою стандартного набору виробництва I.S.E.S.g.l. (Італія); у дослідженнях використовували напівавтоматичний аналізатор MINDRAY BA-88 (Італія).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою статистичного пакета програми Statistica 7.0. Для ознак з розподілом, відмінним від нормального, визначали медіану і інтерквартильний розмах; під час оцінки відмінностей використовували критерії Манна–Уїтні та Краскела–Уоліса. Результати вважали статистично вірогідними при $p < 0,05$.

Результати. У дітей 1-ї групи ШКФ була в межах від 90 до 168 мл/хв. З проявами гіперфільтрації (ШКФ ≥ 140 мл/хв) було 6 (27,7 %) пацієнтів. При оцінці стану внутрішньоренальної гемодинаміки у 19 (83,4 %) дітей з ХЗН рівень ФНР становив від +3 до –48 %, що дозволило констатувати у них наявність внутрішньоклубочкової гіпертензії. Підвищений рівень МАУ спостерігався у 18 (81,8 %) хворих, причому 14 (63,6 %) пацієнтів мали рівень мікроальбуміну в сечі від 30 до 300 мг за добу, а 4 (18,2 %) дитини — вище за 300 мг за добу.

Результати дослідження активності НТПП, хімази, тоніну та трипсинінгібіторної активності (ТІА) α -1-ІІІ і α -2-МГ у сироватці крові і сечі у дітей обох груп подані в табл. 1, 2. В сироватці крові у дітей з ХЗН І стадії відмічено вірогідне збільшення рівня α -2-МГ та зниження ТІА α -1-ІІІ порівняно з контролем.

Активність НТПП, хімази і тоніну у дітей з ХЗН І стадії суттєво не відрізнялася від показників у здорових дітей (табл. 1). У сечі виявили вірогідне зростання активності хімази і тоніну, рівня α -2-МГ та відсутність суттєвих змін ТІА α -1-ІІІ, ТПП при співставленні з показниками здорових дітей (табл. 2).

Обговорення результатів. Аналіз активності НТПП, α -1-ІІІ і α -2-МГ у сироватці крові і сечі дітей з ХЗН І стадії показав різноспрямованість змін цих показників. Так, нормальний рівень хімази і тоніну в сироватці крові віддзеркалює відсутність акти-

Таблиця 1. Активність НТПП, хімази, тоніну та ТІА α -1-ІІІ і α -2-МГ у сироватці крові обстежених дітей

Показник	Діти з ХЗН (n=22)	Контроль (n=8)	p
НТПП, г/л·год	0,031 (0,029; 0,0365)*	0,036 (0,021; 0,061)	>0,05
Хімаза, Е·10 ⁻³ нмоль субстрата/хв	1,202 (0,096; 2,6505)	1,14 (0,339; 2,715)	>0,05
Тонін, Е·мкмоль субстрата /хв	0 (0; 0,0013)	0 (0; 0)	>0,05
ТІА α -1-ІІІ, г/л·год	7,72 (7,59; 7,805)	7,9 (7,87; 7,94)	<0,05
α -2-МГ, г/л·год	0,42 (0,28; 0,5)	0,09 (0,0675; 0,12)	<0,001

* Медіана й інтерквартильний розмах. Тут і далі в табл. 2.

Таблиця 2. Активність НТПП, хімази, тоніну та ТІА α -1-ІІІ і α -2-МГ у сечі обстежених дітей

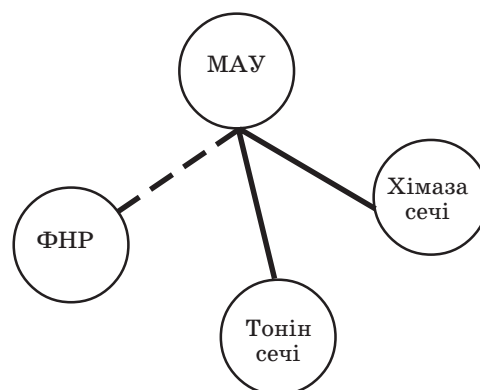
Показник	Діти з ХЗН (n=22)	Контроль (n=8)	p
НТПП, мг/л-год	0,3 (0,228; 0,360)	0,258 (0,215; 0,280)	>0,05
Хімаза, $E \cdot 10^{-3}$ нмоль субстрата/хв	0,00984 (0,00446; 0,0112)	0,00213 (0,00115; 0,004198)	<0,01
Тонін, $E \cdot 10^{-3}$ нмоль субстрата/хв	0,0076 (0,00253; 0,0137)	0,000155 (0; 0,001105)	<0,001
ТІА α -1-ІІІ, мг/л-год	31,68 (31,64; 31,84)	31,864 (31,842; 31,883)	>0,05
α -2-МГ, м/л-год	2,1 (1,8; 2,34)	0,52 (0,36; 0,6)	<0,001

вації утворення АТІІ у тканині серця і незалученість цих протеїназ у формування кардіоваскулярних ускладнень на цьому етапі ХЗН. Підвищення рівня α -2-МГ і зниження активності α -1-ІІІ у сироватці крові, негативний кореляційний зв'язок між активністю НТПП і рівнем α -1-ІІІ у сироватці крові ($r=-0,406$) не виключають участі інгібіторів у пригніченні надлишкової активності протеїназ. Однак зростання активності хімази й тоніну в сечі у дітей з початковою стадією ХЗН вказує на активацію тканинного шляху утворення АТІІ саме в нирках, що призводить до розвитку локальної вазоконстрикції [2]. При цьому зростання рівня α -2-МГ у сечі обстежених дітей з ХЗН на тлі відсутності змін активності α -1-ІІІ можна розглядати як захист від зростання саме активності хімази, тому що цей інгібітор відіграє більш важливу роль у пригніченні хімази, ніж α -1-ІІІ. Негативний кореляційний зв'язок між активністю хімази і α -2-МГ в сечі ($r=-0,347$) також може бути зумовлений участю даного інгібітору у пригніченні активності хімази. Отримані результати свідчать про те, що вже на І стадії ХЗН має місце утягування тканинних механізмів вазоконстрикції в розвиток патогенетичних змін у нирках.

Були з'ясовані взаємозв'язки між рівнем ФНР, МАУ і активністю хімази й тоніну в сечі. Встановлено, що у всіх дітей з підвищеним рівнем МАУ відмічались внутрішньоклубочкова гіпертензія (знижений або відсутній ФНР) і зростання активності хімази й тоніну в сечі. Наявність суттєвого впливу на ендотеліальну функцію клубочкового апарату нирки вазоконстрикторних механізмів демонструють кореляційні зв'язки (рисунок): негативний — між рівнем МАУ і ФНР ($r=-0,467$) та позитивні — між МАУ і рівнями хімази ($r=+0,348$) і тоніну ($r=+0,372$).

У зв'язку з тим що хімаза і тонін відіграють істотну роль у вазоконстрикторних

і фібротичних змінах у нирках та впливають на внутрішньониркову гемодинаміку та функціональний стан ендотелію клубочкового апарату, виникає необхідність контролю за рівнем цих протеїназ у хворих з ХЗН починаючи з І стадії.



Кореляційні зв'язки між МАУ, ФНР, активністю хімази і тоніну в сечі у дітей з ХЗН: безперервна лінія — позитивний зв'язок; пунктирна — негативний

Зростанню активності хімази можна завадити призначенням ліпофільних інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту, наприклад, квадропрілу, моексипрілу, ефективність яких відносно зниження рівня хімази доказана [11].

Висновки

1. У дітей з хронічним захворюванням нирок уже на початковій стадії спостерігаються суттєві зміни внутрішньоклубочкової гемодинаміки і функціонування ендотелію клубочкового апарату нирок, про що свідчить відсутній або знижений функціональний нирковий резерв у 83,4 % пацієнтів і мікроальбумінурія — у 81,8 % хворих.

2. Підвищення активності хімази, тоніну, α -2-МГ в сечі у дітей з хронічним захворюванням нирок І стадії відносно показни-

ків у здорових дітей ілюструє активацію тканинного шляху утворення ангіотензину II, сприяє розвитку локальної вазоконстрикції в нирках та суттєво впливає на стан внутрішньоренальної гемодинаміки і функціональний стан ендотелію клубочкового апарату нирки.

3. Призначення інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту дітям з хроніч-

ним захворюванням нирок необхідно проводити з урахуванням стану внутрішньоклубочкової гемодинаміки і ендотелію клубочкового апарату нирок, активність хімази і тоніну. При визначенні підвищеної активності хімази перевагу слід віддавати ліпофільним інгібіторам ангіотензинперетворюючого ферменту, які ефективні відносно зниження рівня цієї протеїнази.

Література

1. Goodfriend T. L. Angiotensins: actions and receptors // Hypertension ; ed. by S. Oparil, M. Weber. — 2000. — P. 11–13.
2. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease / H. Kobori, M. Nangaku, L. G. Navar, A. Nishiyama // Pharmacol. Rev. — 2007. — V. 59 (3). — P. 251–287.
3. Протеолитические ферменты и апоптоз / К. Н. Веремеенко, В. Е. Досенко, В. С. Нагибин [и др.] // Укр. біохім. журн. — 2003. — Т. 75, № 6. — С. 10–24.
4. The intrarenal renin-angiotensin system in autosomal dominant polycystic kidney disease / M. Loghman-Adham, C. E. Soto, T. Inagami, L. Cassis // Am. J. Physiol. Renal Physiol. — 2004. — V. 287 (4). — P. 775–788.
5. Активность химотрипсиноподобных протеиназ у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, неспецифическим аортоартериитом / Г. Г. Арабидзе, Л. А. Белова, Н. М. Чихладзе [и др.] // Тер. архив. — 2000. — № 11. — С. 39–43.
6. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча нефрологія»: протокол лікування дітей з пієлонефритом; протокол лікування дітей з хронічною нирковою недостатністю: Наказ МОЗ України від 20.07.05 № 365. — Офіц. вид.
7. Renal functional reserve in humans / J. P. Bosch, A. Saccaggi, A. Lauer [et al.] // Amer. J. Med. — 1983. — V. 75. — P. 943–950.
8. Пат. 1655991 Российская Федерация, МПК G 01 N 33/48, C 12 Q 1/38. Способ определения активности протеиназ или их ингибиторов в биологических жидкостях / Самохина Л. М., Дубинин А. А. — № 4654144; заявл. 22.02.89; опубл. 20.01.94.
9. Пат. 34208 А Україна, МПК G 01 N 33/48, A 61 B 19/02. Набір для визначення активності нетрипсиноподібних протеїназ, хімази, еластазоінгібіторної активності α -1-інгібітора протеїназ та α -2-макроглобуліна в біологічних рідинах / Самохіна Л. М. — № 99063318; заявл. 15.06.99; опубл. 15.02.01, Бюл. 1.
10. Пат. 37647 Україна, МПК G01N33/48. Спосіб визначення активності тоніну в біологічних рідинах / Самохіна Л. М. — № 2000031817; заявл. 31.03.00; опубл. 16.02.04, Бюл. 2.
11. Вплив інгібітора АПФ «Моекс» на активність хімази у хворих з прогресуючими нефропатіями / А. О. Несен, І. І. Топчій, В. П. Денисенко, Л. М. Самохіна // Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов: IV Всеукр. науч.-практ. конф., Харьков, 30–31 мая 2002 г.: материалы конф. — Харьков, 2002. — С. 141–142.

ВЛИЯНИЕ ХИМАЗЫ И ТОНИНА НА СОСТОЯНИЕ КЛУБОЧКОВОГО АППАРАТА ПОЧЕК У ДЕТЕЙ С НАЧАЛЬНОЙ СТАДИЕЙ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК

Н.И. Макеева, А.С. Сенаторова, Л.М. Самохина

У 22 детей с хроническим заболеванием почек I стадии и 8 здоровых детей 10–17 лет исследовали функциональный почечный резерв, уровень микроальбуминурии, активность химазы, тонина, α -1-ингибитора протеиназ, α -2-макроглобулина в сыворотке крови и моче. Определено, что у детей с хроническим заболеванием почек уже на начальной стадии имеются существенные изменения внутриклубочковой гемодинамики и функционирования эндотелия клубочкового аппарата почек. Повышение активности химазы, тонина, α -2-макроглобулина в моче у детей с I стадией хронического заболевания почек иллюстрирует активацию тканевого пути образования ангиотензина II, способствует развитию локальной вазоконстрикции в почках и существенно влияет на внутривенальную гемодинамику и функциональное состояние эндотелия клубочкового аппарата почки.

Ключевые слова: внутривенальная гипертензия, химаза, тонин, микроальбуминурия, хроническое заболевание почек, дети.

INFLUENCE OF CHYMASE AND TONIN ON GLOMERULAR APPARATUS IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE I STAGE***N.I. Makieieva, G.S. Senatorova, L.M. Samokhina***

22 children with I stage chronic kidney disease and 8 healthy children at 10–17 years old were examined. Renal functional reserve, level of microalbuminuria, activities of chymase, tonin, α -1-proteinase inhibitor, α -2-macroglobulin in blood serum and urine were determined. The considerable disorders of intrarenal hemodynamics and glomerular apparatus endothelium in children with chronic kidney disease were detected. Increased activity of chymase, tonin, α -2-macroglobulin in urine at children with chronic kidney disease reflects activation of local angiotensin II formation, helps renal local vasoconstriction development and influences on intrarenal hemodynamics and glomerular apparatus endothelium fundamentally.

Key words: *intrarenal hypertension, chymase, tonin, microalbuminuria, chronic kidney disease, children.*

Поступила 12.03.09

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

ВЕГЕТАТИВНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ НЕЙРОІНФЕКЦІЇ

І.Л. Левченко, В.О. Коршняк, В.В. Гринь

ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України», м. Харків

Досліджено стан вегетативної нервової системи у 60 хворих на хронічні нейроінфекції. Показано, що синдром вегетативної дистонії зустрічається щонайменше у 81,67 % випадків та значно погіршує якість життя цих хворих. Найбільш частими ознаками вегетативних порушень є відчуття втрати свідомості або втрата свідомості, вегетативно-судинні кризи, відчуття нестачі повітря, особливо в закритому приміщенні, головні болі, зниження працездатності та порушення сну, зміна дермографізму, порушення терморегуляції, метеочутливість та психологічні розлади. Вегетативна реактивність хворих на хронічні нейроінфекції характеризується збоченою або негативною реакцією, а вегетативне забезпечення діяльності — недостатністю. Встановлено, що ураження вегетативної нервової системи виступають одним із провідних клінічних синдромів хронічних нейроінфекцій, носять системний багаторівневий характер із залученням як надсегментарних, так і сегментарних її апаратів, що зумовлює поліморфізм клінічної картини та її тяжкість.

Ключові слова: *хронічні нейроінфекції, вегетативні розлади, діагностика.*

Хронічна персистенція інфекційного агента в організмі людини супроводжується симптоматикою синдрому вегетативної дистонії, що виявляється на сегментарному рівні судинно-алгічно-трофічними порушеннями, а на надсегментарному — перманентними і пароксизмальними розладами і дисбалансом між синхронізуючими і десинхронізуючими системами головного мозку з перевагою останніх. Формування синдрому вегетативної дистонії є, з одного боку, відповіддю на впровадження та тривале персистування інфекції, а з іншого — фоном, на якому формується стан дезадаптації з розвитком періодичних загострень [1–5].

Механізми формування вегетативних порушень у хворих на хронічні нейроінфекції вивчені вкрай недостатньо, що обумовлює складність їх корекції [6]. Виказані припущення, що у патогенезі вегетативних порушень у хворих на хронічну інфекційну патологію відіграють роль як деструктивні зміни у структурах вегетативної нервової системи (ВНС), так і функціональні порушення, у тому числі пов'язані зі стресовими та емоційно-вегетативними надсегментарними регуляторними змінами [2].

Мета роботи — визначення ролі порушень вегетативної регуляції у механізмах розвитку загострень хронічних нейроінфекцій.

Матеріал і методи. Вивчено наявність та ступінь виразності синдрому вегетативної дистонії (СВД) у балах за допомогою «Запитальника для виявлення ознак вегетативних порушень» (далі «Запитальника») і «Схеми дослідження ознак вегетативних порушень» (далі «Схеми»). Суми у 15 балів і більше, що були набрані за «Запитальником», або 25 балів і більше, що були набрані за «Схемою», свідчили про наявність СВД [1, 7]. Крім того, вивчали показники вегетативного тону, вегетативної реактивності і вегетативного забезпечення діяльності за допомогою функціональних вегетативних показників: частоти серцевих скорочень (ЧСС), артеріального (АТ) і пульсового тиску (ПТ), температури, проби Дан'їні–Ашнера.

Стан ВНС визначали у 60 хворих з хронічними нейроінфекціями, із них 23 чоловіки та 37 жінок. Середній вік пацієнтів був $(39,84 \pm 10,34)$ року, давність захворювання становила від 6 міс до 3 років.

Результати та їх обговорення. Нозологічна структура хронічних нейроінфекцій була представлена енцефалітами (13,33 %), енцефаломієлітами (15,0 %), енцефаломієлополірадикулоневритами (11,67 %), арахноїдами (6,67 %) та інфекційно-алергічними енцефалопатіями (53,33 %). При етіологічній верифікації збудників хронічних нейро-

інфекцій виявлені герпетичні нейроінфекції (36,67 %), бактеріальні (тонзило- та риногенні) інфекції (23,33 %), бореліоз (3,33 %) та змішані форми інфекцій (36,67 %).

За даними анамнезу, із 60 обстежених хворих 43 [(72,9±6,1) %] займалися розумовою роботою, 15 [(25,6±6,4) %] були інвалідами третьої та другої груп, а 18 [(30,7±6,3) %] хворих взагалі не працювали. Спосіб життя як нормальний відмітили 30 [(50,1±6,9) %] хворих і як напружений, стресовий — 30 [(50,1±6,9) %]. Шкідливі звички (вживання алкоголю та паління цигарок) виявлено у 25 [(42,3±6,7) %] хворих. Нормальні відносини в сім'ї відмітили 40 [(67,1±6,9) %] хворих ($p < 0,05$), напружені — 16 [(27,5±6,5) %]. На роботі нормальна обстановка мала місце у 31 [(52,4±6,6) %] хворого. Працювали за фахом 26 [(43,5±6,5) %], за-

доволених роботою було 30 [(50,1±6,9) %]. Фінансові проблеми мали місце у 48 [(80,8±6,2) %] хворих, і тільки 12 [(20,4±6,6) %] пацієнтів їх не мали. По лінії серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, інсульти, інфаркти) спадковість обтяжена у 34 [(57,6±6,4) %] хворих ($p < 0,05$). Оперативні втручання мали місце у 8 [(13,8±4,2) %] хворих (з них 1 пацієнтка). Часто (2–3 рази на рік) хворіли на гострі респіраторні захворювання 33 [(55,6±6,4) %] пацієнти.

СВД був виявлений у 49 (81,67 %) хворих з хронічними нейроінфекціями. Із 60 хворих тільки у 11 [(18,3±6,3) %] не було виявлено вегетативних порушень за даними «Запитальника». Кількість балів коливалася від 19 до 63. Найбільш часті розлади ВНС у хворих на хронічні нейроінфекції наведені в табл. 1.

Таблиця 1. Вегетативні відхилення у хворих на хронічні нейроінфекції за даними «Запитальника»

Вегетативне відхилення	Кількість хворих	
	абс.	%
Почервоніння обличчя при хвилюванні	40	67,1±6,2
Поблідніння обличчя при хвилюванні	15	25,0±6,4
Оніміння та похолодання кінцівок пальців кистей та ступень	44	73,3±2,8
У тому числі повне оніміння та похолодання кистей та ступень	15	25,0±6,4
Синюшність пальців рук та ступень	30	50,1±6,2
Блідість пальців рук та ступень	20	33,4±6,4
Почервоніння пальців рук та ступень	10	17,6±6,4
Підвищена пітливість при хвилюванні	41	68,3±6,7
У тому числі постійна підвищена пітливість	15	25,0±6,4
Серцебиття	42	70,5±6,4
Відчуття нестачі повітря		
в закритому, душному приміщенні	39*	65,8±6,2*
при хвилюванні	21	35,2±6,8
Схильність до запорів	28	46,8±6,2
Схильність до проносів	12	20,4±6,6
Схильність до здуття живота	10	17,6±6,4
Болі в животі	10	17,6±6,4
Відчуття втрати свідомості або втрата свідомості	50*	83,9±5,1*
В тому числі		
в закритому, душному приміщенні	23	38,4±6,6
при хвилюванні	10	17,6±6,4
при тривалому перебуванні у вертикальному положенні	17	28,9±6,1
Головні болі	50*	83,9±5,1*
В тому числі		
усеї голови	15	25,6±6,4
половини голови	15	25,6±6,4
дифузні головні болі	20	33,4±6,6
Зниження працездатності	45*	75,7±6,3*
Порушення сну	54 [#]	90,5±6,5 [#]
В тому числі		
відчуття втомленості вранці та невиспаності	34	57,6±6,4
поверхневий сон	10	17,6±6,4
важкість засинання	10	17,6±6,4

* $p < 0,05$; [#] $p < 0,001$.

За даними «Запитальника» та «Схеми» встановлено такі вегетативні розлади у хворих на хронічні нейроінфекції:

<i>Розлад</i>	<i>% хворих</i>
Розлади настрою, астенія	90,5
Порушення сну	90,5
Головний біль	83,9
Відчуття втрати свідомості	83,9
Порушення терморегуляції	80,8
Метеочутливість	77,3
Зниження працездатності	75,7
Вегетативно-судинні кризи	67,1
Відчуття нестачі повітря	57,6

Почервоніння обличчя при хвилюванні відмітили 40 [(67,1±6,2) %] хворих, а поблідіння — 15 [(25,0±6,4) %] пацієнтів (табл. 1) — симпатична направленість реакції.

Оніміння та похолодання кінцівок пальців кистей та ступень мало місце у 44 [(73,3±2,8) %] хворих, із них у 15 [(25,0±6,4) %] були відмічені повністю оніміння та похолодання кистей рук та ступень. 30 [(50,1±6,2) %] хворих відмітили синюшність, 20 [(33,4±6,4) %] — блідість (симпатична направленість) та 10 [(17,6±6,4) %] — почервоніння (парасимпатична направленість) пальців рук та ступень (табл. 1).

Підвищену пітливість при хвилюванні відмітив 41 [(68,3±6,7) %] хворий, і у 15 [(25,0±6,4) %] вона була постійною (парасимпатична спрямованість). Серцебиття мало місце у 42 [(70,5±6,4) %] хворих (симпатична направленість). Відчуття нестачі повітря, особливо в закритому, душному приміщенні, мало місце у 39 [(65,8±6,2) %] пацієнтів (p<0,05) (симпатична направленість) і у 21 [(35,2±6,8) %] хворого при хвилюванні (табл. 1).

Відхилення зі сторони шлунково-кишкового тракту у вигляді запору, проносу, здуття живота, болів були відмічені у всіх обстежених хворих. У 28 [(46,8±6,2) %] хворих відмічена схильність до запорів, у 12 [(20,4±6,6) %] — до проносів, ще у 10 [(17,6±6,4) %] — до здуття живота, болі в животі були відмічені у 10 [(17,6±6,4) %] хворих (табл. 1).

Відчуття втрати свідомості або втрату відмітили 50 [(83,9±5,1) %] хворих (p<0,05): 23 [(38,4±6,6) %] — у закритому, душному приміщенні, 10 [(17,6±6,4) %] — при хвилюванні та 17 [(28,9±6,1) %] — при тривалому перебуванні у вертикальному положенні (недостатність симпатичного відділу ВНС). Головні болі мали місце у 50 [(83,9±

5,1) %] хворих (p<0,05). Із них у 15 [(25,6±6,4) %] хворих боліла вся голова, у 15 [(25,6±6,4) %] — половина голови та у 20 [(33,4±6,6) %] пацієнтів був дифузний головний біль (симпатична направленість). Зниження працездатності або астеничні явища були у 45 [(75,7±6,3) %] хворих (p<0,05), табл. 1. Порушення сну було у 54 [(90,5±6,5) %] хворих (p<0,001): у 10 [(17,6±6,4) %] обстежених був поверхневий сон, у 10 [(17,6±6,4) %] — важкість засинання.

Таким чином, за даними «Запитальника» у хворих з інфекційним ураженням нервової системи переважала симпатична спрямованість ВНС, що в кінцевому результаті призводить до її виснаження і потребує у подальшому медикаментозної корекції.

На відміну від даних, отриманих за «Запитальником», при обстеженні пацієнтів за допомогою «Схеми» вегетативні зміни були виявлені у 54 (90,5 %) хворих, табл. 2. При обстеженні встановлено, що колір обличчя та кистей рук був мармуровий у 28 [(46,8±6,2) %] хворих (p<0,05), блідий — у 27 [(45,9±6,1) %] та гіперемованій — у 5 [(8,0±4,1) %] хворих. Дермографізм білий був у 31 [(52,4±6,6) %] хворого (p<0,05) — симпатична направленість, червоний — у 8 [(13,8±4,2) %] — парасимпатичне переважання, рожевий — у 21 [(35,2±6,8) %] пацієнта (табл. 2). Локальна пітливість була виявлена у 34 [(57,6±6,4) %] хворих (p<0,05) і тільки у 9 [(15,8±6,2) %] — загальна. Постійне підвищення температури тіла до 37–38 °С відмічено у 28 [(46,5±6,5) %] хворих та її підвищення у вечірній час — у 20 [(33,4±6,6) %]. Субфебрильна температура тіла спостерігалася у 23 [(38,4±6,6) %] хворих — симпатична реакція. Всього порушення терморегуляції виявлено у 48 [(80,8±6,2) %] хворих (p<0,001), табл. 2.

Погіршення стану здоров'я при зміні погоди відмітили 46 [(77,3±6,9) %] хворих (p<0,001). Холод погано переносили 16 [(27,5±6,5) %] пацієнтів, жару — 35 [(58,2±6,8) %] (p<0,05), духоту — 9 [(15,8±6,2) %] хворих, з них 30 [(50,1±6,8) %] погано переносили і жару, і духоту — парасимпатична направленість (табл. 2). Лабільність АТ (більше 20–30 мм рт. ст.) протягом 30 хв була відмічена у 18 [(30,7±6,3) %] обстежених, гіпервентиляція (більше 20 дихальних рухів у хвилину) — у 23 [(38,4±6,6) %] хворих — симпатична направленість (табл. 2).

Відчуття нестачі повітря було у 34 [(57,6±6,4) %] хворих (p<0,05) — переважання парасимпатичного відділу ВНС.

Таблиця 2. Вегетативні відхилення у хворих на хронічні нейроінфекції за даними «Схеми»

Вегетативне відхилення	Кількість хворих	
	абс.	%
Колір обличчя та кистей		
мармуровий	28*	46,8±6,2*
блідий	27	45,9±6,1
гіперемований	5	8,0±4,1
Дермографізм		
білий	31*	52,4±6,6*
червоний	8	13,8±4,2
рожевий	21	35,2±6,8
Пітливість		
локальна	34*	57,6±6,4*
загальна	9	15,8±6,2
Порушення терморегуляції	48 [#]	80,8±6,2 [#]
В тому числі		
постійне підвищення температури тіла до 37–38 °С	28	46,5±6,5
підвищення температури тіла до 37–38 °С у вечірній час	20	33,4±6,6
субфебрильна температура тіла	23	38,4±6,6
Погіршення стану здоров'я при зміні погоди	46 [#]	77,3±6,9 [#]
В тому числі		
погана переносимість холоду	16	27,5±6,5
погана переносимість жару	35	58,2±6,8
погана переносимість духоти	9	15,8±6,2
погана переносимість жару і духоти	30	50,1±6,8
Лабільність АТ (більше 20–30 мм рт. ст.) протягом 30 хв	18	30,7±6,3
Гіпервентиляція (більше 20 дихальних рухів у хвилину)	23	38,4±6,6
Відчуття нестачі повітря	34*	57,6±6,4*
Вегетативно-судинні кризи, схильність до втрати свідомості	40 [#]	67,1±6,9 [#]
Тривога, страх, різка зміна настрою, астенія	54 [#]	90,5±4,5 [#]
Підвищена нервово-м'язова збудливість	25	42,3±6,7
Артеріальний тиск		
високий	16	27,5±6,5
понижений	20	33,4±6,6
Частий пульс (> 80 ударів за хвилину)	27	45,9±6,1

* p<0,05; # p<0,001.

Найявністю вегетативно-судинних кризів, схильність до втрати свідомості відмітили 40 [(67,1±6,9) %] обстежених (p<0,001) — перевага парасимпатичного відділу ВНС. Тривога, страх, різка зміна настрою, астенія мали місце у 54 [(90,5±4,5) %] хворих (p<0,001) — парасимпатична направленість. Підвищена нервово-м'язова збудливість була відмічена у 25 [(42,3±6,7) %] хворих — симпатична направленість. Високі цифри АТ були виявлені у 16 [(27,5±6,5) %] хворих, понижені — у 20 [(33,4±6,6) %] — парасимпатичне переважання. Частий пульс (> 80 ударів за хвилину) мав місце у 27 [(45,9±6,1) %] хворих — симпатичне переважання.

Таким чином, найбільш частими ознаками вегетативних порушень у хворих на хронічні нейроінфекції були: відчуття втрати свідомості або втрата свідомості, вегетативно-судинні кризи, відчуття нестачі по-

вітря, особливо в закритому приміщенні, головні болі, зниження працездатності та порушення сну, зміна дермографізму, порушення терморегуляції, метеочутливість та психологічні розлади (тривога, страх, різка зміна настрою, астенія).

Стан вегетативного тонуусу вивчали по показниках ЧСС, АТ, ПТ і температури тіла. Інтеграційні показники дають уявлення про вегетативні взаємозв'язки усередині системи, а сума показників у різних системах дозволяє більш повно судити про початковий вегетативний тонус організму.

При визначенні вегетативного тонуусу у пацієнтів з хронічними нейроінфекціями тахікардію (більше 80 ударів у хвилину) виявили у 37 (61,67 %) хворих, брадикардію (менше 60 ударів за хвилину) — у 10 (16,67 %) хворих. У 13 (21,67 %) пацієнтів виявлена асиметрія кількості ЧСС (4 удари за 1 хвилину і вище). Відхилення від норми АТ виявлялися у ви-

гляді гіпертензії (АТ більше 140/80 мм рт. ст.) у 22 (36,67 %) хворих, гіпотензії (АТ менше 90/60 мм рт. ст.) — у 21 (35,00 %) пацієнта; асиметрії АТ (20 мм рт. ст. та більше) — у 19 (31,67 %) хворих. Відхилення від норми ПТ (у нормі від 40 до 50 мм рт. ст.) спостерігалось у 48 (80,00 %) хворих, а саме: ПТ менше 40 мм рт. ст. — у 15 (25,00 %) пацієнтів, більше 50 мм рт. ст. — у 33 (55,00 %) хворих.

Температуру тіла виміряли у пахвових ділянках одночасно з двох сторін. Отримані дані аналізували за показниками температури та її асиметрії ($\pm 0,5^\circ\text{C}$ і вище). Гіпертермія (37°C і вище) виявлена у 33 (55,00 %) хворих, гіпотермія (нижче 36°C) — у 10 (16,67 %) хворих, асиметрія температури — у 17 (28,33 %) хворих.

Таким чином, для хворих з хронічними нейроінфекціями були характерні такі зміни вегетативного тону організму, як асиметрія ЧСС (у 21,67 % випадків), відхилення ПТ (у 80,00 %) і тахікардія (у 61,67 % пацієнтів), схильність до гіпертермії (у 55,00 %) і термоасиметрія (у 28,33 % хворих).

У кожного хворого виявлена різна кількість відхилень від норми по показниках, що обстежувалися (ЧСС, систолічний АТ, діастолічний АТ, ПТ, температура тіла). Так, зміни по одному показнику спостерігалися у всіх обстежених хворих, по двох — у 38 (63,33 %), по трьох — у 19 (31,67 %), по чотирьох — у 15 (25,00 %), по п'яти — у 5 (8,33 %) хворих.

Вегетативну реактивність вивчали за допомогою проби Дан'їні-Ашнера. За І.І. Русецьким є чотири типи реакцій при цій пробі [7, 8]: позитивний — уповільнення ЧСС на 6–12 ударів за хвилину; різко позитивний — надмірне уповільнення ЧСС, понад 12–16 ударів за хвилину; негативний — відсутність змін ЧСС; збочений — прискорення ЧСС більш ніж на 2–4 удари за хвилину. За характером вегетативної реактивності ці типи реакцій трактують так: I (нормальне уповільнення ЧСС) — нормальна вегетативна реактивність; II (сильне уповільнення ЧСС) — парасимпатична реакція, тобто підвищена вегетативна реактивність; III (слабке уповільнення ЧСС або його відсутність) — знижена вегетативна реактивність; IV (прискорення ЧСС) — симпатична реакція або збочена вегетативна реактивність.

При проведенні око-серцевої проби хворі на хронічні нейроінфекції скаржилися на появу відчуттів: тупого, глибинного болю у очах, «зірочок» у очах, нудоти, запаморо-

чення, яке посилювалося при вставанні; посилення больових відчуттів по тілу.

За отриманими даними для хворих на хронічні нейроінфекції були характерні такі типи вегетативної реактивності: I (позитивний, нормальний) — у 10 (16,67 %) хворих; II (різко позитивний, парасимпатичний) — у 5 (8,33 %); III (негативний, знижений) — у 19 (31,67 %); IV (збочений, симпатичний) — у 26 (43,33 %). Таким чином, у 45 (77,00 %) хворих на хронічні нейроінфекції за даними проби Дан'їні-Ашнера була збочена і негативна реакція.

При оцінці вегетативного забезпечення діяльності виділяють 3 типи реакцій: нормальну, надмірну і недостатню. Для хворих цієї групи виявилось характерним недостатнє вегетативне забезпечення діяльності, що проявлялося зниженням систолічного АТ на 10 мм рт. ст. і більше безпосередньо після вставання у 11 (18,33 %) хворих; відсутністю змін діастолічного АД у вертикальному положенні у 20 (33,33 %); зміною ПТ у вигляді зниження у 26 (43,33 %) та підвищення у 29 (48,33 %).

Таким чином, при дослідженні функціонального стану ВНС у хворих на хронічні персистуючі нейроінфекції визначені порушення інтегральної регуляції лімбіко-діенцефальних структур під впливом патологічного процесу. За кількістю змінених показників у хворого можна судити про ступінь декомпенсації порушених функцій і про можливий прогноз ефективності лікування. У хворих на хронічні нейроінфекції була підвищена активність симпатичного відділу ВНС і неспецифічних адаптаційних механізмів на тлі зниження адаптаційних резервів організму. Ступінь дезадаптації резервів організму корелює з тяжкістю захворювання.

Отже, ураження вегетативної нервової системи виступають одним із провідних клінічних синдромів хронічних нейроінфекцій та носять системний багаторівневий характер із залученням як надсегментарних, так і сегментарних її апаратів, що зумовлює поліморфізм клінічної картини та її тяжкість.

Перспективним напрямком досліджень стану вегетативної регуляції при хронічних нейроінфекціях є співставлення особливостей вегетативного гомеостазу і типів його порушень з психологічними особливостями (рівень тривоги, депресії, індивідуальні риси особистості), імунологічними показниками та вмістом гормонів стресу; розробка на цій основі шляхів терапевтичної корекції.

Література

1. Заболевания вегетативной нервной системы : [руководство для врачей / ред. А. М. Вейн]. — М. : Медицина, 1991. — 623 с.
2. Тайцлин В. И. Вегетативные нарушения у больных рассеянным склерозом / В. И. Тайцлин, Г. Д. Перцев // Украинський медичний часопис. — 2004. — № 5 (43), IX/X. — С. 43–46.
3. Состояние вегетативной нервной системы и неспецифических адаптационных механизмов у больных рассеянным склерозом / Р. В. Евдокимова, А. С. Стариков, М. М. Лапкин, В. А. Жаднов // Неврологический вестник. — 2003. — Т. XXXV, вып. 1–2. — С. 22–25.
4. Гапунова А. Б. К вопросу о дифференциальной диагностике вирусных энцефалитов (обзор литературы) / А. Б. Гапунова, Л. И. Волкова // Уральский медицинский журнал. — 2008. — № 1 (41). — С. 23–28.
5. Коршняк В. О. Стан вегетативної нервової системи у хворих на хронічні урогенітальні інфекції / В. О. Коршняк, І. Л. Левченко // Український вісник психоневрології. — 2002. — Т. 10, вип. 1 (30), додаток. — С. 73–74.
6. Коршняк В. О. Динаміка вегетативних показників у хворих з наслідками нейроінфекцій до та після мікрохвильової резонансної терапії / В. О. Коршняк // Український вісник психоневрології. — 2009. — Т. 17, вип. 1 (58). — С. 83–85.
7. Вегетативные расстройства: Клиника, лечение, диагностика / [под. ред. А. М. Вейна]. — М. : Мед. информ. агентство, 2000. — 752 с.
8. Русецкий И. И. Вегетативные нервные нарушения / И. И. Русецкий. — М. : Медгиз, 1958. — 352 с.

ВЕГЕТАТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКИМИ НЕЙРОИНФЕКЦИЯМИ**И.Л. Левченко, В.А. Коршняк, В.В. Гринь**

Исследовано состояние вегетативной нервной системы у 60 больных с хроническими нейроинфекциями. Показано, что синдром вегетативной дистонии встречается по крайней мере в 81,67 % случаев и значительно ухудшает качество жизни этих пациентов. Наиболее частыми признаками вегетативных нарушений являются ощущение потери сознания или потеря сознания, вегетативно-сосудистые кризы, ощущение нехватки воздуха, особенно в закрытом помещении, головные боли, снижение трудоспособности и нарушение сна, изменение дермографизма, нарушение терморегуляции, метеочувствительность и психологические расстройства (тревога, страх, резкое изменение настроения, астения). Вегетативная реактивность у больных с хроническими нейроинфекциями характеризуется извращенной или негативной реакцией, а вегетативное обеспечение деятельности — недостаточностью. Установлено, что поражения вегетативной нервной системы выступают одним из ведущих клинических синдромов хронических нейроинфекций, носят системный многоуровневый характер с вовлечением как надсегментарных, так и сегментарных ее аппаратов, что обуславливает полиморфизм клинической картины и ее тяжесть.

Ключевые слова: хронические нейроинфекции, вегетативные нарушения, диагностика.

AUTONOMIC INFRINGEMENTS IN PATIENTS WITH CHRONIC NEUROINFECTIONS**I.L. Levchenko, V.A. Korshnjak, V.V. Grin**

The autonomic nervous system condition in 60 patients with chronic neuroinfections was examined. The autonomic dystonia was revealed in more than 81,67 % cases caused essential quality of patient's life worsening. The most common autonomic infringements in examined patients were the feeling of loss of conscience or loss of conscience, panic attacks, difficulties of breathing, especially in closed placing, headaches, decreasing ability to work, sleep disturbances, infringements of dermographism, thermoregulation, psychological disturbances (anxiety, fear, mood fluctuations, asthenia). Autonomic reactivity characterized by diverse or negative reaction, autonomic insufficiency. It was determined, that autonomic infringements are one of the most common clinical syndromes of chronic neuroinfections with system multilevel character and both supra- and infrasegmental organs involvement caused clinical polymorphism and severity of disease.

Key words: chronic neuroinfections, autonomic infringements, diagnostics.

Поступила 01.04.09

КОМПЛЕКСНАЯ КЛИНИКО-ДИНАМИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ, ЗЛОУПОТРЕБЛЯЮЩИХ ЛЕТУЧИМИ ОРГАНИЧЕСКИМИ СОЕДИНЕНИЯМИ

В.И. Пономарёв

Харьковский национальный медицинский университет

Изучали клинико-динамические особенности ингаляционной токсикомании вследствие злоупотребления летучими органическими соединениями у 155 детей и подростков мужского пола в возрасте от 6 до 16 лет. Показано, что становление патологического влечения к летучим органическим соединениям отличается особой агрессивностью и молниеносностью, характеризуется высокопрогрессирующим типом течения зависимости и отсутствием этапа эпизодического употребления, ранним началом употребления ингалянтов (в возрасте до 10 лет — 43,22 % детей и подростков, а до 13 лет уже 68,39 %). С увеличением стажа ингаляционной зависимости добиться хорошей, стабильной ремиссии (особенно у лиц, уже имевших опыт лечения) становилось значительно труднее, так как данная когорта пациентов имела выраженные психические, поведенческие и интеллектуальные (вплоть до явлений деменции) расстройства, обусловленные длительной и массивной токсической ингаляцией летучими органическими соединениями. Подобные расстройства являются одним из основных препятствий к социальной реадaptации больных, поэтому целенаправленная коррекция этих нарушений будет способствовать эффективности лечебных и реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: *клинико-динамические особенности, синдром зависимости, аддиктивное поведение, дети и подростки, ингаляционная токсикомания, летучие органические соединения.*

В последние годы в детско-подростковой среде произошло существенное расширение видов зависимости, прежде всего за счет злоупотребления токсическими субстанциями, созданными на основе летучих органических соединений (ЛОС) и средств бытовой химии. Практика наркологии столкнулась с новыми, в том числе «экзотическими» и «эксклюзивными», формами зависимости, где значительная роль принадлежит как собственно аддиктивному потенциалу новых форм токсико-наркотизма, так и индивидуально-психологическим особенностям детей и подростков с поисковыми формами поведения. Отмечают феномен «цепной аддикции», когда дети, как правило, из проблемных и экономически незащищенных семей осуществляют прицельный, целенаправленный поиск легкодоступных средств, способных привести в «комфортное» состояние интоксикации [1–4].

Отличительной особенностью клиники современных форм зависимости от ЛОС является брутальная злокачественность становления стержневых синдромов аддикции с одновременным нарастанием церебрально-органических расстройств, а также

с интенсивным поражением интеллектуально-мнестической сферы. Общепатологические аксиомы данного вида зависимости, поражающие преимущественно детско-подростковую популяцию, за последние годы претерпели существенную трансформацию в сторону повышения разовых сверхтоксических доз приема, суточной толерантности, нарастания тяжести патологического влечения, тягостного синдрома лишения. Не меньшую опасность представляют стремительно наступающие патохарактерологические расстройства, полная или частичная социальная дезадаптация и десоциализация детей и подростков, систематически употребляющих ингалянты [5–9].

Целью нашего исследования было изучение клинико-динамических особенностей ингаляционной токсикомании вследствие злоупотребления ЛОС у детей и подростков.

Материал и методы. Проведено комплексное обследование 155 пациентов мужского пола в возрасте от 6 до 16 лет, находившихся в Харьковском областном приюте для несовершеннолетних (с 2008 года — Харьковской областной приют для детей), а также на стационарном лечении по поводу

ингаляционной токсикомании (основная часть их была с диагнозом нарушенные формы поведения) в специализированных детских отделениях № 9 и 22 Харьковской областной клинической психиатрической больницы № 3.

В работе использовали клинико-психопатологический и экспериментально-психологический методы. Клинико-психопатологическое исследование проводили по специально разработанному нами алгоритму, предусматривающему использование анамнестической карты пациента и индивидуальной карты динамического наблюдения пациента. Они были созданы на основе ранее разработанных аналогичных карт, используемых для стандартизации исследования, с учетом особенностей детско-подросткового возраста.

Преморбидные особенности пациентов изучали методом сопоставления независимых характеристик. Собственные наблюдения дополняли информацией из медицинской и педагогической документации. Сведения запрашивали с места обучения, из инспекции по делам несовершеннолетних, изучали медицинскую документацию домов интернатов, приютов, проводили опрос родителей, родственников, учителей и воспитателей.

Средствами злоупотребления у обследованных пациентов были клей «Момент», его аналог «Супермомент», а также клей «Квинтол» и раствор ацетона.

МКБ-10 рассматривает синдром зависимости от летучих растворителей под шифром F18.2 (в данном исследовании ЛОС являются синонимом летучих растворителей, их разновидностью, наиболее часто используемой для ингаляций среди современного детско-подросткового контингента).

Результаты и их обсуждение. У всех пациентов был диагностирован синдром зависимости (F18.2) от ЛОС. Данный синдром зависимости от ЛОС у обследованных больных проявлялся комплексом психопатологических, патофизиологических, поведенческих, интеллектуально-мнестических расстройств, при которых регулярное или эпизодическое употребление ЛОС занимало главенствующее место в иерархии самостоятельно выбранных ценностей, представленной группой детей и подростков.

Однородность исследованного контингента обеспечивалась тем, что все больные имели клинико-психопатологическую симптоматику, общая совокупность которой со-

ответствовала диагностическому критерию аддикции (психические и поведенческие расстройства вследствие злоупотребления ЛОС, синдром зависимости). У всех больных наблюдался комплекс клинико-психопатологических признаков патологической зависимости: наличие компульсивной, непреодолимой потребности или необходимости в регулярном употреблении ингалянта (синдром «патологического влечения», «тяга» к ЛОС, зависимость от ЛОС). Снижение или утрата количественного контроля употребления ЛОС, что характеризовалось ростом толерантности и констатацией безуспешных попыток пациентов уменьшить разовые и общие суточные дозы потребляемых ЛОС. У всех пациентов имел место сформировавшийся ключевой признак зависимости — «синдром отмены» (абстинентный синдром, синдром лишения, физическая зависимость, F18.3); наличие постинтоксикационных соматоневрологических и психопатологических коррелятов.

Результаты исследования показали, что наличие в клинике заболевания данных констант не всегда имело прямо пропорциональную зависимость от длительности заболевания. В ряде случаев при злокачественном типе течения заболевания данная стадия формировалась при длительности зависимости менее 3–4 месяцев. Как известно, данная стадия зависимости от ЛОС является наиболее типичной и распространенной среди контингента детско-подростковой популяции с проблемами аддикции в целом.

Средний возраст обследованных составлял $(11,83 \pm 0,07)$ года. Распределение пациентов по возрастным диапазонам было следующим: 6–9 лет — 30 пациентов (19,35 %); 10–13 лет — 76 детей и подростков (49,04 %); 14–16 лет — 49 пациентов (31,61 %). Данные возрастные диапазоны отражали общую демографическую ситуацию, характерную для популяции детско-подросткового возраста, употребляющих ингалянты. Это подтвердило не только медицинскую, но и социальную значимость изучаемой темы, связанной с детско-подростковой проблематикой аддикции.

При анализе образовательного ценза установлено, что многие обследованные пациенты с трудом переходили из класса в класс, достаточно часто реальный возраст и количество законченных классов были несопоставимы (табл. 1).

Большинство обследованных больных учились в 5–8-м классах — 74 пациента

Таблица 1. Распределение исследованных больных по образовательному цензу

Образование	Количество больных	
	абс.	%
1–4 класса	48	30,97
5–8 классов	74	47,74
9–10 классов	26	16,77
Незаконченное профессионально-техническое	7	4,52
Всего	155	100,0

(47,74 %), в 1–4-м — 48 (30,97 %), в 9–10-м — 26 пациентов (16,77 %), 7 пациентов (4,52 %) после окончания 9 классов поступили в профессионально-технические училища, где и познакомились с ингалянтами. Большая часть пациентов находилась на обучении в специализированных интернатах (около 65 %), куда были определены по решению суда в связи с лишением родительских прав матери или отца.

Часть школьников [38 (24,52 %) пациентов] бросили учебу в 8–9-м классе, когда они перестали ходить на занятия, имели многочисленные прогулы, ввязывались в сомнительные дворовые компании, как правило, пьющие родители и близкие уже не могли оказать никакого влияния на подростка. В связи с неспособностью продолжать образование, постоянными пропусками занятий, неуспеваемостью, учебными задолженностями 5 (3,23 %) пациентов оставили обучение в профессионально-технических училищах. Такие подростки, как правило, в общественных местах, на рынках занимались попрошайничеством, мелкими кражами, разбоем, часто были задержанными органами милиции, помещались в специализированные учреждения для несовершеннолетних, откуда они не раз совершали побеги.

В первый раз психоактивное вещество (ПАВ) предлагалось, как правило, более старшим подростком, началу приобщения предшествовали в том числе и уговоры, принуждение. Большинство пациентов отметили, что провоцирующая ситуация возникала не один раз, прежде чем состоялась первая проба ПАВ. Практическое усвоение навыков опьянения и одурманивания происходило обычно в компании более старших подростков, однако почти все пациенты сообщили, что еще задолго до реальной пробы уже были знакомы с технологией приема ПАВ, наблюдая за этим процессом со стороны.

Из приведенных данных (табл. 2) видно, что наиболее часто — 141 наблюдение (90,97 %) — в качестве базового ПАВ использовался никотин, а курение сигарет в детско-подростковых компаниях воспринималось как необходимый и обязательный ритуал знакомства, совместного проведения времени.

Таблица 2. Рубрификация ПАВ, эпизодически и постоянно принимаемых пациентами с зависимостью от ЛОС

ПАВ	Количество больных	
	абс.	%
Курение сигарет	141	90,97
Водка	49	31,61
Вино	58	37,42
Пиво	104	67,10
Слабоалкогольные напитки	118	76,13
Каннабиоиды	73	47,10
Кодеинсодержащие препараты	39	25,16
Барбитураты	18	11,61
Психостимуляторы на основе эфедрона	14	9,03
Транквилизаторы	12	7,74
Трамадол	11	7,10

Обращает на себя внимание тот факт, что курение сигарет оказалось сопряженным с достаточно частыми пробами суррогатных форм конопли, или «травки» на жаргоне пациентов, имели место случаи курения для достижения явлений одурманивания травы шалфея. Анализ показал высокую сочетанную, в том числе тандемную (курение + алкоголь), частоту употребления в детско-подростковых компаниях таких алкогольных напитков, как пиво, лонгеры, джин-тоники, вино, водка.

При исследовании выявлено значительное число пациентов, которые имели в анамнезе пробы, в том числе неоднократные, лекарственных препаратов с наркотическими эффектами (кодеинсодержащие — «Кодерпин», «Кодесан», «Кофекс», препараты группы зопиклона — «Лексон», «Сонат», «Сонован», реже «Трамадол», «Трамалгин», «Золдиар»). Указанные препараты безрецептурного отпуска можно было достаточно легко приобрести в аптечной сети, а ряд других препаратов (транквилизаторы, трамадол, барбитураты), как правило, поку-

пали или доставали у наркоторговцев. Однако дороговизна, обязательность наличия свободных денег не позволяли пациентам из проблемных семей с низким экономическим достатком ежедневно обращаться к употреблению официальных лекарственных средств с наркогенным потенциалом.

Было выявлено, что 14 (9,03 %) пациентов имели незначительный опыт употребления инъекционных наркотических веществ на основе эфедрона, приготовленного по кустарной технологии из препаратов класса «Актифед», «Трайфед», «Колдакт». Эти пробы имели эпизодический, ситуационный характер, как правило, пациентам не нравилось наркотическое опьянение, а дороговизна данных наркотических химических субстанций делала их для обследованных пациентов недоступными. В этой связи дешевизна и доступность ингалянтов привлекала детей и подростков, избирательные, поисковые пробы из большого числа ПАВ заканчивались приобретением ЛОС на основе клея «Момент», а желанные опьяняющие эффекты определяли поведенческие девиации.

При анализе изучаемого материала нами отмечено, что в 75 % случаев первой пробе ингалянта предшествовало курение сигарет, травки, употребление алкогольных напитков, реже употребление лекарственных средств с наркогенными эффектами.

Результаты изучения анамнестических данных показали, что первые пробы ингалянта в большинстве наблюдений приходились на 10–16 лет (88 наблюдений; 56,78 %). Дети и подростки данной группы плохо учились, пропускали занятия, каждый второй имел опыт ухода из дому, неоднократно пробовал алкоголь, курил, в том числе и препараты конопли, поисковое аддиктивное поведение приводило к ингаляции ЛОС (табл. 3).

Раннее начало употребления ингалянтов отмечено у 67 пациентов в возрасте до 10 лет (43,22 %). Это были дети из проблем-

ных и экономически незащищенных семей, где воспитанию ребенка не уделялось абсолютно никакого внимания, они были предоставлены самим себе, не было отца или матери, с раннего возраста большую часть времени проводили на улице, в компании более взрослых детей, легко втягивались в сомнительные группы с криминальными наклонностями. В таких группах дети очень рано начинали курить сигареты, узнавали, что такое алкоголь и наркотики, часто присутствовали при алкогольных эксцессах, участвовали в противоправных деяниях более взрослых.

У пациентов в возрасте 14–16 лет на фоне проблем учебного плана, уходов с уроков, немотивированных прогулов, знакомства со спиртным, постоянного курения сигарет, эпизодического употребления каннабиноидов, лекарственных средств официальной фармации поисковое поведение приводило к приему ингалянтов, которые отличались доступностью, и наличием экспресс-эффектов опьянения, что выглядело наиболее привлекательно.

Как показал анализ, таким пациентам удавалось долгое время скрывать от близких регулярную наркотизацию, а выявление родителями факта употребления ЛОС служило одной из основных причин госпитализации. На возраст 15–16 лет приходится снижение количества больных с началом формирования ингаляционной зависимости, что подтверждает данные статистики о стойкой тенденции к омоложению данной заболеваемости. Манифестация зависимости от ЛОС, выявленная нами у лиц в возрасте 16 лет (6 пациентов; 3,87 %), больше свидетельствует о казуистичности данных наблюдений, когда зрелые молодые люди, пытаясь «одноразово» испытать действие ингалянта под влиянием случайно возникших обстоятельств, незаметно для себя втягивались в систематическую наркотизацию со всеми вытекающими последствиями.

Кроме того, при изучении особенностей финальных стадий заболевания целесообразным было разделение пациентов на 5 групп по стажу аддикции. Подобная рубрификация, по нашему мнению, позволила в процессе исследования выделить следующие особенности: тяжесть поражения психической сферы; вовлечение в общепатологический процесс соматического и неврологического статуса; степень нарушений интеллектуальных функций; расстройства памяти и внимания; особенности формиро-

Таблица 3. Распределение больных в зависимости от возраста манифестных проб ЛОС

Возраст манифестных проб ЛОС, лет	Количество больных	
	абс.	%
До 8	20	12,90
8–10	47	30,32
10–16	88	56,78
Всего	155	100,0

вания и течения синдрома отмены; особенности редукции абстинентных расстройств в процессе комплексной терапии; психологические и социальные факторы «сдерживания» трансформации ингаляционной зависимости в более тяжелые формы наркозависимости; длительность и стабильность ремиссии; ассоциированное употребление других ПАВ; прогностические критерии заболевания.

Длительность заболевания зависимостью от ЛОС варьировала от 1 до 5 лет. Начало приобщения и регулярного употребления ЛОС у большинства больных (106 пациентов; 68,39 %) приходилось на возрастной интервал в 6–13 лет. Все больные при адресном интервьюировании среди множества поводов «донологического» употребления ингалянта могли констатировать «зависимость от эмоционального состояния» (как плохое, так и хорошее настроение). При этом 35 (22,58 %) пациентов указывали на эпизоды преимущественно плохого настроения, 38 (24,52 %) пациентов преимущественно потребляли ЛОС на фоне превентивно хорошего настроения. В большинстве случаев ЛОС по отношению к настроению играл неоднозначную дозозависимую трансформирующую роль. В регистре легкой степени опьянения, как правило, имела место адаптогенная, моделирующая роль ЛОС, которые повышали плохое настроение и усиливали — хорошее, т. е. при данных полярных эмоциональных статусах вызывали комфортное психофизиологическое состояние. В каждом конкретном случае нарастание степени опьянения сопровождалось возвратом и усугублением плохого настроения или же трансформацией изначально хорошего настроения в дисфорические формы. Во всех случаях интоксикация растворителем по отношению к психоэмоциональной сфере не была индифферентной.

Наиболее часто в поле зрения попадали дети и подростки с давностью заболевания ингаляционной зависимостью до 1 года (68 пациентов; 43,87 %), так как именно на первых этапах становления заболевания данные пациенты находились еще в социально-адаптированной среде (полная или неполная семья, школа, соседи, друзья), которая была в состоянии адекватно отреагировать на патологические изменения в пристрастиях и поведении подростка. Следует отметить, что данный фактор играл первоочередную роль в своевременной госпитализации зависимого, оказании ему необходимой

лечебной и психокоррекционной помощи, достижении стабильной ремиссии (табл. 4).

Таблица 4. Групповое распределение исследованных больных в зависимости от давности заболевания

Давность заболевания, лет	Количество больных	
	абс.	%
До 1	68	43,87
1–2	52	33,55
2–3	17	10,97
3–4	12	7,74
5 лет и более	6	3,87
Всего	155	100,0

При давности заболевания от 1 до 2 лет (52 человека; 33,55 %) пациенты еще могли скрывать от близких факты регулярной ингаляции, многие из них были вынуждены обратиться за помощью под давлением родителей или направлялись из интернатов. Особенностью этих пациентов являлось наличие ситуационной установки на лечение, а также факт недостаточной критики к своему состоянию. В ряде случаев у таких пациентов критика была достаточной, имелись установки на лечение.

Результаты исследования показали, что при стаже заболевания ингаляционной зависимостью свыше 2 лет (35 больных; 22,58 %), как правило, происходили необратимые и труднокурабельные психические и поведенческие трансформации, которые были серьезным препятствием при проведении полноценных терапевтических мероприятий. Такие пациенты вели бродяжнический образ жизни, проживали в подвалах, заброшенных домах, в кругу лиц без определенного места жительства, попрошайничали, вели асоциальный образ существования. Таких больных в силу их абсолютного ухода из-под контроля семьи и школы было крайне затруднительно вовлечь в лечебно-восстановительные и ресоциализационные программы. Только задержание правоохранительными органами и направление в специализированные распределители и интернаты позволяли диагностировать ингаляционную зависимость и оказать комплекс лечебных мероприятий.

Распределение больных по типу течения зависимости от ЛОС было следующим: малопрогрессирующее — 8 (5,16 %) больных, умеренно прогрессирующее — 37 (23,87 %)

больных, высокопрогредиентное — 110 (70,97 %) больных.

Распределение больных по критерию преимущественной формы злоупотребления ЛОС на период исследования было следующим: постоянная форма злоупотребления — 119 (76,78 %) больных; эпизодическая — 26 (16,77 %) больных; ситуационная — 10 (6,45 %) больных. При постоянной форме потребления ЛОС пациенты ежедневно или с незначительными перерывами, вызванными, в том числе и изоляцией в лечебные и воспитательные учреждения, ингалировали химические вещества на основе растворителей, длительность регулярного вдыхания составляла от 1 до 5 лет. При эпизодической форме потребления пациенты на фоне сформировавшейся психической и физической зависимости от ЛОС употребляли ингалянты эпизодически, как правило, тайком, 2–3 раза в неделю, так как имели серьезные проблемы в семье, находились под жестким прессингом и надзором со стороны родителей и школьных педагогов. При ситуационном потреблении пациенты, которые имели достаточный стаж зависимости от ЛОС (1–2 года) со всеми хрестоматийными постинтоксикационными симптомами, в силу психофизиологического взросления делали самостоятельную попытку спонтанно или после проведенного лечения прекратить наркотизацию. Однако при возникновении ситуаций, напоминающих прошлый опыт ингаляций, не могли себя удержать от очередной дозы ЛОС при наличии элементов критики к своему состоянию.

Наибольшее число поступлений (78 %) в специализированные учреждения (областной приют, детские отделения ХОКПБ № 3) отмечалось весной и летом, что можно объяснить особенностями детско-подросткового времяпровождения в данный сезонный интервал, когда увеличивается день, улучшаются погодные условия, ослабевает контроль со стороны родителей и педагогов. Обнаружение именно в этот период фактов прогулов, снижения успеваемости, систематических ингаляций заставляло родителей обращаться за специализированной помощью.

При анализе кратности поступления в областной приют и детские отделения ХОКПБ № 3 отмечено, что только 25,81 % больных (40 пациентов) поступали впервые. В основном это были пациенты, которые поступали в детские отделения ХОКПБ № 3, что давало возможность проведения

полнообъемных терапевтических мероприятий (табл. 5).

Таблица 5. Распределение исследованных больных по кратности поступления в областной приют и детские отделения ХОКПБ № 3

Кратность поступления	Количество больных	
	абс.	%
1-е	40	25,81
2-е	58	37,42
3-е	31	20,00
4-е	16	10,32
Свыше 4 раз	10	6,45
Всего	155	100,0

В тех случаях, когда пациенты уже имели опыт лечения (свыше 2 раз — 57 пациентов; 36,77 %), добиться хорошей, стабильной ремиссии становилось значительно труднее, так как данная когорта пациентов имела выраженные психические, поведенческие и интеллектуальные (вплоть до явлений деменции) расстройства, обусловленные длительной и массивной токсической ингаляцией ЛОС. У этих пациентов определялась сформировавшаяся клиническая картина ингаляционной зависимости, включавшая выраженную психическую и физическую зависимость, тяжелый синдром лишения, высокую толерантность, соматические, неврологические и психопатологические последствия хронической интоксикации, десоциализацию и криминогенность, морально-этическое снижение, деградацию, ауто- и гетероагрессивность, извращенный инстинкт самосохранения.

Таким образом, в ходе комплексного исследования проблемы формирования зависимости от ингалянтов у детей и подростков дана ее клинико-динамическая характеристика. У больных с синдромом зависимости от ЛОС выявлены преморбидные и клинические особенности, характерные для данного заболевания и прослеживаемые на этапах его развития и течения. Важнейшим преморбидным фактором, во многом определяющим формирование зависимости от ЛОС, являются отклоняющиеся формы поведения в пубертате и возраст начала первых проб ЛОС. Становление патологического влечения к ингалянтам отличается особой агрессивностью и молниеносностью, характеризуется высокопрогредиентным типом течения зависимости и отсутствием

етапа епізодического употреблення, раннім началом употреблення інгалянтів (в віці до 10 років — 43,22 % дітей і підлітків, а до 13 років — уже 68,39 %). Наші результати підтверджують дані статистики о стійкій тенденції к омоложенню даної захворюваності — маніфестація залежності від ЛОС, виявлена нами у осіб в віці 16 років (6 пацієнтів; 3,87 %), більше свідчить о казуїстичності даних спостережень. С збільшенням стажу інгаляційної залежності (в 22,58 % випадків він перевищує 2 роки), як правило, відбуваються невідворотні і важкокоректувальні психічні і поведінкові трансформації, які є серйозною перешкодою при проведенні повноцінних терапевтичних заходів. В зв'язку з цим досягти хорошого, стійкого ремісії було важко, так як дана категорія па-

цієнтів мала виражені психічні, поведінкові і інтелектуальні (вплоть до явних деменцій) розлади, обумовлені тривалою і масивною токсичною інгаляцією ЛОС. Психічні і поведінкові розлади в клініці і перебігу залежності проявляються в основному психопатоподібними реакціями, нарощуванням інтелектуально-еміційних порушень, різким зниженням морально-етических якостей, деформацією соціальних цінностей, які починають рельєфно виявлятися уже в дитячо-підлітковому віці. Подібні розлади є одним з основних перешкод к соціальній адаптації хворих, тому цілеспрямована корекція етих порушень буде сприяти ефективності лікувальних і реабілітаційних заходів.

Література

1. Алкогольна і наркотична залежність у підлітків / [Бабюк І. А., Сосін І. К., Калініченко О. Б. і др.]; під ред. проф. І. К. Сосіна і проф. І. А. Бабюка. — Донецьк-Харків : Донецьчина, 2004. — 192 с.
2. Анохіна І. П. Наследственная передиспонованість к злоупотребленню психоактивними речовинами / І. П. Анохіна // Психіатрія і психофармакотерапія. — 2001. — № 2. — С. 76–80.
3. Мінко А. І. Афективні розлади при залежності від психоактивних речовин / А. І. Мінко, І. В. Лінський // Міжнародний медический журнал. — 2003. — Т. 9, № 3. — С. 28–30.
4. Наркологія / Л. С. Фрідман, Н. Ф. Флемінг, Д. Г. Робертс, С. Е. Хайман; пер. с англ. — [2-е изд., испр.] — М.: БІНОМ, СПб.: Невський діалект, 2000. — 320 с.
5. Гофман А. Г. Клініческа наркологія / А. Г. Гофман. — М.: Міклош, 2003. — 215 с.
6. Богацька О. Д. Мікросоціальні чинники вживання та залежності від легких розчинників / О. Д. Богацька // Довженківські читання: Актуальні питання соціальної і клінічної наркології: ІХ Укр. наук.-практ. конф. з участю міжнародних спеціалістів, присвячена 90-й річниці з дня народження Заслуженого лікаря України, Народного лікаря СРСР О. Р. Довженка, 8–9 квітня 2008 р., м. Харків. — Харків, 2008. — С. 218.
7. Цымбал Е. І. Психічні розлади при інтоксикації летучими органіческими речовинами / Е. І. Цымбал // Вопросы наркології. — 1999. — № 2. — С. 35–39.
8. Ігонін А. Л. Злоупотребление психоактивними речовинами і асоціальне поведіння / А. Л. Ігонін, Ю. Б. Тузікова, Д. А. Іришкін // Наркологія. — 2004. — № 3. — С. 50–58.
9. Чуприков А. П. Стандартизована оцінка психіческих і поведінческих розладів, викликаних употребленням психоактивних речовин / А. П. Чуприков, А. А. Педфак, Н. Н. Березнік // Український вісник психоневрології. — 2004. — Т. 10, вип. 2 (37), дод. — С. 151–160.

КОМПЛЕКСНА КЛІНІКО-ДИНАМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДІТЕЙ І ПІДЛІТКІВ, ЗЛОВЖИВАЮЧИХ ЛЕТКИМИ ОРГАНІЧНИМИ СПОЛУКАМИ

В.І. Пономарьов

Вивчали клініко-динамічні особливості інгаляційної токсикоманії внаслідок зловживання легкими органіческими сполуками у 155 дітей та підлітків чоловічої статі у віці від 6 до 16 років. Показано, що становлення патологічного нахилу до інгалянтів відрізняється особливою агресивністю, характеризується високопроградієнтним типом перебігу залежності та відсутністю етапу епізодичного вживання, раннім початком вживання інгалянтів (у віці до 10 років — 43,22 % дітей та підлітків, а до 13 років — уже 68,39 %). Зі збільшенням терміну інгаляційної залежності досягти стійкої ремісії (особливо у осіб, які вже мали досвід лікування в минулому) було значно складніше, у зв'язку з тим що дана категорія пацієнтів мала виражені психічні, поведінкові та інтелектуальні (до проявів деменції) розлади, зумовлені тривалою та масивною токсичною інгаляцією легкими органіческими сполуками. Такі розлади є однією з основних перешкод

до соціальної реадaptaції хворих, тому цілеспрямована корекція цих порушень буде сприяти ефективності лікувальних та реабілітаційних заходів.

Ключові слова: клініко-динамічні особливості, синдром залежності, аддиктивна поведінка, діти та підлітки, інгаляційна токсикоманія, леткі органічні сполуки.

THE COMPLEX CLINICAL DYNAMIC CHARACTERISTIC OF CHILDREN AND TEENS USING VOLATILE ORGANIC COMPOUNDS

V.I. Ponomaroyv

The clinical dynamic peculiarities inhalant toxicomania caused by consumption of volatile organic compounds by children and teens 155 male patients at the age 6–16 were studied. It was shown, that the pathological addiction to inhalants is extremely aggressive and rapid. It has high progredient type of dependence's development. The beginning of consumption of inhalants is usually very early (younger than 10 years old — 43,22 % of children and teens, but to 13 years old — 68,39 %). Possibility of successful treatment depends on how long the patient has used inhalants. Long time consumption of volatile organic compounds can lead to mental, behavioral and intellectual (even dementia) disorders. Such situation can be one of the most important factors which make social disadaptation of these patients extremely difficult (especially for ones have been treated before). Thus its correction is necessary for conducting of rehabilitation measures and treatment.

Key words: clinical psychopathological peculiarities, syndrome of dependence, addictional behavior, children and teens, inhalant toxicomania, volatile organic compounds.

Поступила 10.02.09

СТИЛЬ ПОВЕДЕНИЯ В РОДИТЕЛЬСКИХ СЕМЬЯХ У ЖЕНЩИН С НЕВРОТИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВОМ И ИХ БРАЧНЫХ ПАРТНЕРОВ ПРИ АНОЗОГЕННОЙ И НОЗОГЕННОЙ СЕКСУАЛЬНОЙ ДЕЗАДАПТАЦИИ

Н.В. Гавенко

Харьковский национальный медицинский университет

Рассмотрены стили родительского поведения в родных семьях у женщин с невротическим расстройством и их супругов при первичной (анозогенной) и вторичной (нозогенной) 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. Первичная (анозогенная) сексуальная дезадаптация была установлена у 140 (56 %) супружеских пар, вторичная (нозогенная), обусловленная невротическим расстройством у жен, — у 58 (23,2 %). Полученные данные позволяют рассматривать стили родительского поведения в генетических семьях брачных партнеров в качестве прогностических маркеров успешности сексуального адаптогенеза в брачной паре: авторитарный, либеральный и индифферентный стили — как прогностически неблагоприятные, а авторитетный стиль — как прогностически благоприятный.

Ключевые слова: *стили поведения в родительских семьях, невротическое расстройство у женщин, первичная (анозогенная) сексуальная дезадаптация, вторичная (нозогенная) сексуальная дезадаптация.*

Стиль родительского поведения признается важным компонентом внутрисемейных процессов и значимым социализирующим фактором в становлении личности будущих супругов [1–5]. Доминирующий стиль поведения отца и матери в семьях будущих брачных партнеров является также одним из маркеров функциональности и интегрированности родительской семьи [5]. Ретроспективное выявление стиля родительского поведения важно для адекватного оценивания социального критерия сексуальной нормы, в объем которого включается наряду с иными «отсутствие признаков социальной дезадаптации партнеров и социальной дезинтеграции семьи (родительской и собственной)» [6].

Для оценивания стиля родительского поведения в настоящее время используют классификацию Г. Крайг [4], представляющую удачное и признанное обобщение типологий D. Baumrind [2], E.E. Massoby, J.A. Martin [3]. Классификационным основанием в ней являются два фактора воздействия на ребенка в семье — «родительский контроль» и «родительская теплота» (параметр «принятия–отвержения» по системе E.E. Massoby, J.A. Martin, 1983). Понятие «родительский контроль» имеет отношение

к степени выраженности у родителей запретительных тенденций, выражающихся в требованиях подчинения правилам, выполнения детьми своих обязанностей. Контроль — это попытка влиять на деятельность ребенка [4, 5]. Родительская теплота указывает на то, в какой степени родители проявляют любовь и одобрение, выражающиеся в похвалах, поддержке ребенка или, наоборот, в какой степени они критикуют, наказывают его.

Выделяемые стили поведения варьируют на основе соотношения данных параметров (степени контроля и теплоты).

Авторитетный стиль родительского поведения — образ действия родителей, отличающийся высоким уровнем контроля над детьми и в то же время поощрением общения и обсуждения в кругу семьи правил поведения, установленных для ребенка. Решения и действия родителей не кажутся произвольными или несправедливыми для детей, и потому они легко соглашаются с ними. Таким образом, высокий уровень контроля сочетается с эмоционально «теплыми» отношениями в семье [1–5].

Авторитарный («запрещающий») стиль родительского поведения характеризуется высоким уровнем контроля и холодными

отношениями с детьми. Родители закрыты для постоянного общения с детьми, они устанавливают жесткие требования и правила, не допускают их обсуждения, а также позволяют детям лишь в незначительной степени быть независимыми от них [1–5].

Либеральный («разрешающий») стиль — образ действия родителей, отличающийся почти полным отсутствием контроля за детьми при добрых, сердечных отношениях с ними. Многие либеральные родители так увлекаются демонстрацией «безусловной любви», что перестают выполнять непосредственные родительские функции, в частности устанавливать запреты для своих детей [1–5].

Индифферентный («пренебрегающий») стиль родительского поведения отличается низким контролем над поведением детей и отсутствием теплоты и сердечности в отношении с ними. Родители, которым свойственен индифферентный стиль поведения, не устанавливают ограничений для своих детей [1–5].

В литературе имеются указания на то, что дети, выросшие в семьях с авторитарным стилем воспитания, хуже успевают в школе, имеют более низкую самооценку и испытывают трудности во взаимоотношениях со сверстниками [1], становятся замкнутыми, боязливыми или угрюмыми, неприятными и раздражительными [5].

Либеральный («разрешающий») стиль воспитания коррелирует с более высоким уровнем агрессивности детей, обнаруживающих некоторую незрелость по сравнению со своими школьными сверстниками [1]. Т. Андреева [5] отмечает, что «дети либеральных родителей склонны потакать своим слабостям, импульсивны и нередко не умеют вести себя на людях». Наиболее деструктивное влияние на поведение ребенка и его результативность в школе, по мнению А. Либина [1], оказывает индифферентный («пренебрегающий») стиль, когда родители настолько озабочены собой и своими проблемами, что их дети чувствуют себя брошенными, находясь в семье. Это ощущение не покидает их никогда на протяжении всей взрослой жизни. Подростки из семей, характеризующихся пренебрегающей потребностями и интересами детей атмосферой, оказываются более импульсивными и асоциальными, не выдерживают соревнования со своими сверстниками и менее ориентированы на достижения [1]. D. Baumrind [2] отмечала, что дети, в семьях которых имеет

место авторитетный стиль родительского поведения «превосходно адаптированы, уверены в себе, у них развит самоконтроль и социальные навыки, они хорошо учатся в школе и обладают высокой самооценкой». Данные о преимуществе авторитетного стиля над другими были подтверждены и другими исследователями (Buri, Louiselle, Misukanis, Mueller, 1980; Dornbush, Ritter, Leiderman, Roberts, Fraleigh, 1987) [5].

Обобщая данные литературы, можно заключить, что авторитетный стиль родительского поведения обеспечивает первичную гармоничную социализацию ребенка и практически все виды его персональной компетентности (эмоциональной, коммуникативной и пр.), повышая тем самым адаптационный ресурс личности; авторитарный, либеральный и индифферентный стили родительского поведения обеспечивают негармоничную первичную социализацию ребенка и частичное формирование его персональной компетентности, негативно влияя на его способность к адаптации в социуме [1–5].

Целью исследования явилась оптимизация диагностического и лечебно-профилактического процесса женщинам с невротическим расстройством, пребывающим в сексуально дезадаптированном супружестве, на основе интегративного анализа сексуальной дезадаптации и сексуальных характеристик брачных партнеров.

Материал и методы. Объект исследования — стили родительского поведения в семьях сексуально дезадаптированных брачных партнеров при невротическом расстройстве у жен.

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.

Результаты и их обсуждение. Первичная (анозогенная) сексуальная дезадаптация, обусловленная некомплементарным сочетанием полоролевых поведенческих паттернов брачных партнеров, несоответствием сексуальных сценариев, сексуально-эротическими и конституциональными характеристиками супругов, была установлена у 140 (56,0 %) супружеских пар. Во всех случаях развитие сексуальной дезадаптации в паре предшествовало невротическому расстройству у женщин, а сама сексуаль-

ная дезадаптация не являлась следствием какого-либо заболевания.

В контингенте супружеских пар с первичными формами сексуальной дезадаптации и без таковых большинство обследованных мужчин и все женщины были в молодом активном возрасте (18–35 лет). Согласно критериям В.А. Сысенко [7], браки, где были выявлены первичные формы сексуальной дезадаптации, относились к «совсем молодым бракам» (80 %) — брачный стаж от 0 до 4 лет совместной жизни — и «молодым бракам» (20 %) — стаж от 5 до 9 лет совместной жизни. Согласно критериям Г. Навайтис [8], большинство супружеских пар с первичными формами сексуальной дезадаптации находились на этапе «молодой семьи» (рамки этапа: решение о продолжении рода, возвращение жены к профессиональной деятельности, начало посещения ребенком дошкольного учреждения), а часть супружеских пар (20 %) — на этапе «зрелой семьи». При изучении добрачного периода нами установлено наличие добрачного сексуального опыта у всех мужчин и у большинства женщин с невротическим расстройством в контингенте брачных партнеров с первичными формами сексуальной дезадаптации и у всех мужчин и женщин контрольной группы. Давность невротического расстройства в контингенте сексуально дезадаптированных пар не превышала 6 месяцев, а сексуальной дезадаптации — 1 года.

У всех обследованных супругов с первичными формами сексуальной дезадаптации нарушение процесса адаптации произошло на первом этапе нормативного адаптогенеза — этапе первичной адаптации, т. е. с самого начала супружеской жизни. Ни одна супружеская пара с первичными формами дезадаптации не достигла этапа прогрессирующей адаптации (наблюдалась своеобразная задержка на этапе первичной адаптации с формированием дезадаптивного типа сексуальных отношений). Специфическими критериями дезадаптивных сексуальных отношений являлись: наличие у одного или обоих супругов непатологических нарушений полоролевого стереотипа, крайних вариантов половой конституции, дезадаптогенных идеалтипических сексуальных сценариев, несформированность нормативных тактильных сексуальных предпочтений и эрогенных зон, сексуальная некомпетентность; неблагоприятные, некомплементарные, аконгруэнтные и дезадаптогенные по сути сочетания в паре

индивидуальных сексуальных характеристик брачных партнеров.

Указанные критерии являлись формирующими, т. е. определяли содержание и пограничность клинических форм первичной сексуальной дезадаптации. Неспецифическими критериями являлись: наличие проблем при взаимодействии с брачным сексуальным партнером, которые не могли быть разрешены супругами самостоятельно; нарушение одного, нескольких или всех этапов копулятивного цикла у одного или обоих супругов; наличие признаков дезинтеграции брачного союза (внебрачная сексуальная активность у одного или обоих супругов, блокада сексуальных отношений, бракоразводная активность одного или обоих супругов и пр.). Интегративным неспецифическим критерием, «сквозным» для всех форм первичной сексуальной дезадаптации, являлась психосексуальная неудовлетворенность от сексуального взаимодействия с брачным партнером.

Течение сексуального адаптогенеза в контингенте пар с первичными формами сексуальной дезадаптации было негармоничным. Тип сексуального адаптогенеза при задержке на первом этапе адаптации пары был определен нами как дезадаптивный. В контрольной группе динамика сексуальной адаптации протекала гармонично. Тип сексуального адаптогенеза — нормативный.

При изучении стилей родительского поведения в генетических (родительских) семьях в контингенте первично сексуально дезадаптированных супружеских пар, где у жен имело место невротическое расстройство и у сексуально адаптированных супругов без невротического расстройства, были получены данные, представленные в таблице.

Из данных таблицы видно, что в родительских семьях в контингенте первично сексуально дезадаптированных супружеских пар, где у жен имело место невротическое расстройство, преобладал индифферентный стиль родительского поведения, тогда как в контрольной группе — авторитетный. Индифферентный стиль родительского поведения чаще всего встречался в семьях пациенток с невротическим расстройством и не встречался в семьях женщин контрольной группы. Авторитетный стиль родительского поведения имел место в семьях всех мужчин и женщин контрольной группы и отсутствовал в семьях брачных партнеров с первичной сексуальной дезадаптацией. Либеральный и индифферентный стили роди-

Стили родительского поведения в семьях супругов с первичной и вторичной сексуальной дезадаптацией

Стиль родительского поведения	Группа с сексуальной дезадаптацией							
	первичной (n=140)				вторичной (n=58)			
	муж		жена		муж		жена	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Авторитетный	0	0	0	0	1	1,7	0	0
Авторитарный	35	25,0	50	35,7	34	58,6	38	65,5
Либеральный	45	32,1	10	7,1	23	39,7	20	34,5
Индифферентный	60	42,9	80	57,1	0	0	0	0

Примечание. Во всех семьях контрольной группы имел место авторитетный стиль родительского поведения.

тельского поведения доминировали в родительских семьях мужей пациенток с невротическим расстройством и не встречались в семьях мужей контрольной группы. Авторитарный и индифферентный стили родительского поведения доминировали в семьях пациенток с невротическим расстройством и не встречались в семьях женщин контрольной группы.

Вторичная (нозогенная) сексуальная дезадаптация, обусловленная невротическим расстройством у жен, была установлена у 58 (23,2 %) супружеских пар. Во всех случаях развитие невротического расстройства предшествовало сексуальной дезадаптации в паре.

В контингенте супружеских пар с вторичной сексуальной дезадаптацией большинство обследованных мужчин и все женщины были в возрасте 25–45 лет. Согласно критериям В.А. Сысенко [7], большинство браков, где была выявлена вторичная сексуальная дезадаптация, относились к «молодым бракам» (стаж от 5 до 9 лет совместной жизни), а часть из них (34,4 %) — к так называемым «средним бракам» (брачный стаж от 10 до 19 лет). Согласно критериям Г. Навайтис [8], все супружеские пары с вторичной сексуальной дезадаптацией находились на этапе «зрелой семьи». При изучении добрачного периода нами установлено наличие добрачного сексуального опыта у всех мужчин и у большинства женщин с невротическим расстройством в рассматриваемом контингенте. Давность невротического расстройства и сексуальной дезадаптации не превышала 3 лет.

У всех обследованных супругов с нозогенной (вторичной) сексуальной дезадаптацией, обусловленной невротическим расстройством, нарушение процесса адаптации

произошло на третьем этапе сексуального адаптогенеза — этапе стабильной адаптации (основной критерий этапа — установленный стабильный сексуальный стереотип, оптимально возможный для конкретной пары) [9]. Нарушение сложившегося в браке сексуального стереотипа на этом этапе детерминировало дезадаптивный тип сексуальных отношений.

Специфическим критерием дезадаптивных сексуальных отношений в данном контингенте являлось наличие у жены расстройства сексуальной функции, вторичного по отношению к невротическому расстройству. Неспецифические критерии были подобными критериям первичной дезадаптации.

Тип сексуального адаптогенеза при нарушении на третьем его этапе был квалифицирован как дезадаптивный, в контрольной группе тип сексуального адаптогенеза — нормативный.

При изучении стилей родительского поведения в генетических (родительских) семьях в контингенте пар с вторичной сексуальной дезадаптацией, где у жен имело место невротическое расстройство и у сексуально адаптированных супругов без невротического расстройства, были получены данные, представленные в таблице. Из данных таблицы видно, что в родительских семьях супругов с вторичной сексуальной дезадаптацией, обусловленной невротическим расстройством у жен, преобладал авторитарный стиль родительского поведения, тогда как в контрольной группе — авторитетный. Индифферентный стиль родительского поведения ни в одном наблюдении выявлен не был. Авторитетный стиль родительского поведения имел место в семьях у 1 (1,7 %) мужа пациентки с невротическим рас-

стройством и у всех мужчин и женщин контрольной группы. Либеральный и авторитарный стили родительского поведения доминировали в генетических семьях пациенток с невротическим расстройством и их мужей и не встречались в семьях контрольной группы. Авторитетный и индифферентный стили родительского поведения отсутствовали в семьях пациенток с невротическим расстройством.

Таким образом, все стили родительского поведения (авторитарный, либеральный, индифферентный) в генетических семьях брачных партнеров, у которых имеет место первичная сексуальная дезадаптация, а у жен — невротическое расстройство, относятся к негармоничным типам. Стиль родительского поведения (авторитетный) в генетических семьях сексуально адаптированных брачных партнеров без невротического расстройства относится к гармоничному типу. В супружеских парах, социализированных в условиях авторитетного родительского поведения, наблюдается успешная

сексуальная адаптация, а сам сексуальный адаптогенез является нормативным. В супружеских парах, социализированных в условиях авторитарного, либерального и индифферентного стилей родительского поведения, наблюдается проблемная сексуальная адаптация, а сам сексуальный адаптогенез характеризуется как дезадаптивный.

Полученные данные позволяют рассматривать стили родительского поведения в генетических семьях брачных партнеров в качестве прогностических маркеров успешности сексуального адаптогенеза в брачной паре: авторитарный, либеральный и индифферентный стили — как прогностически неблагоприятные, а авторитетный стиль — как прогностически благоприятный. Ретроспективная верификация стиля родительского поведения необходима для адекватного оценивания социального критерия сексуальной нормы [6], так как дает нам важную информацию об условиях первичной социализации брачных партнеров.

Література

1. *Либин А.* Дифференциальная психология: на пересечении российских, европейских и американских традиций : [учебное пособие] / А. Либин. — [4-е изд., испр. и доп.]. — М. : Эксмо, 2006. — 544 с.
2. *Baumrind D.* Current patterns of parental authority / D. Baumrind // *Developmental Psychology Monograph*. — 1971. — № 4 (1, P. 2). — P. 12–24.
3. *Maccoby E. E.* Socialization in the context of the family: Parent-child interaction / E. E. Maccoby, J. A. Martin // *Handbook of child psychology: Socialization, personality, and social development* / [ed. by E. M. Hetherington]. — N.-Y. : Wiley, 1983. — V. 4. — P. 1–102.
4. *Крайг Г.* Психология развития. Седьмое междунар. изд. / Г. Крайг. — СПб. : Питер, 2002. — 456 с.
5. *Андреева Т. В.* Семейная психология : [уч. пособие] / Т. В. Андреева. — СПб. : Речь, 2005. — 244 с.
6. *Табачников С. І.* Сексологічні аспекти фобічних станів у структурі невротичних і соматоформних розладів у чоловіків : [методичні рекомендації] / С. І. Табачников, В. С. Первий, М. В. Маркова. — Донецьк : АРТ-прес, 2005. — 44 с.
7. *Сысенко В. А.* Устойчивость брака: проблемы, факторы, условия / В. А. Сысенко. — М. : Мысль, 1991. — С. 67.
8. *Навайтис Г.* Семья в психологической консультации / Г. Навайтис. — М.-Воронеж : Московский психолого-социальный институт, НПО «Модэк», 1999. — С. 45–46.
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 докл.* — Харьков, 1985. — С. 57–58.

СТИЛІ ПОВЕДІНКИ У БАТЬКІВСЬКИХ СІМ'ЯХ У ЖІНОК З НЕВРОТИЧНИМ РОЗЛАДОМ ТА ЇХ ШЛЮБНИХ ПАРТНЕРІВ ПРИ АНОЗОГЕННІЙ І НОЗОГЕННІЙ СЕКСУАЛЬНІЙ ДЕЗАДАПТАЦІЇ

Н. В. Гавенко

Розглянуто стилі батьківської поведінки в сім'ях у жінок з невротичним розладом та їх чоловіків при первинній (анозогенній) та вторинній (нозогенній) сексуальній дезадаптації. Під нашим наглядом знаходилося 250 сексуально дезадаптованих подружніх пар, дружини в яких страждали на невротичний розлад. Контрольну групу становили 100 психічно та соматично здорових подружніх пар без сексуальної дезадаптації. Первинну (анозогенну) сексуальну дезадаптацію встановлено у 140 (56,0 %) подружніх пар, вторинну (нозогенну), зумовлену невротичним розла-

дом у дружин, — у 58 (23,2 %) подружніх пар. Отримані дані дозволяють розглядати стилі батьківської поведінки в генетичних сім'ях шлюбних партнерів у якості прогностичних маркерів успішності сексуального адаптогенезу в шлюбній парі: авторитарний, ліберальний та індивідуальний стилі — як прогностично несприятливі, а авторитетний стиль — як прогностично сприятливий.

Ключові слова: *стилі поведінки в батьківських сім'ях, невротичний розлад у жінок, первинна (анозогенна) сексуальна дезадаптація, вторинна (нозогенна) сексуальна дезадаптація.*

THE STYLES OF BEHAVIOR IN PARENTS' FAMILIES OF WOMEN SUFFERING FROM NEUROTIC DISORDERS AND THEIR PARTNERS WITH ANOSOGENIC AND NOSOGENIC SEXUAL DISADAPTATION

N.V. Gavenko

The styles of parents' behavior in families of women suffering from neurotic disorders and their partners with primary (anosogenic) and secondary (nosogenic) sexual disadaptation have been investigated. We analyzed 250 sexually disadapted married couples, in which wives suffered from neurotic disorders. The control group consisted of 100 mentally and somatically healthy married couples without sexual disadaptation. Primary (anosogenic) sexual disadaptation was exposed for 140 (56,0 %) of married couples, secondary (nosogenic) sexual disadaptation, caused by neurotic disorders of wives, — for 58 (23,2 %) of married couples. Thus the styles of parents' behavior in genetic families of conjugal partners can be considered as prognostic markers of sexual adaptogenesis' success of married couple. Authoritarian, liberal and indifferent styles are prognostically unfavorable, and authorized style is favorable.

Key words: *styles of behavior in parents' families, neurotic disorders of women, primary (anosogenic) sexual disadaptation, secondary (nosogenic) sexual disadaptation.*

Поступила 10.02.09

ХІРУРГІЯ І АНЕСТЕЗІОЛОГІЯ

МОНИТОРИНГ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ РЕГИОНАРНОЙ АНЕСТЕЗИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В.Н. Лесовой, И.И. Красий, Г.Г. Хареба

Харьковский национальный медицинский университет

Харьковский областной клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шاپовала

В обзоре определены основные показатели для мониторинга центральной гемодинамики во время проведения регионарной анестезии с необходимым и требуемым объемом информации. В зависимости от клинической ситуации возможно определение как стандартных гемодинамических показателей, так и расширенных. Представленные данные нацеливают выбор врача-анестезиолога в сторону индивидуализированного подхода к каждому пациенту.

Ключевые слова: *центральная гемодинамика, регионарная анестезия, мониторинг.*

В настоящее время все большее место в практической анестезиологии занимает мониторинг витальных функций, обеспечивая большую безопасность анестезии, ее качество и, как следствие, более точную осведомленность о состоянии пациента. Учитывая в своих действиях широкий набор мониторируемых показателей, специалист-анестезиолог имеет возможность анализировать как дискретные величины, так и динамику показателей гемодинамики, что в результате приводит к более адекватной и быстрой коррекции этих показателей при их отклонении от нормы. Повышение безопасности больного при проведении хирургических вмешательств является одной из ведущих проблем анестезиологии. Анализ проблемы безопасности больных показывает, что от 18 до 32 % осложнений могли бы быть потенциально предотвращены с помощью более широкого использования приборов слежения за жизненно важными функциями организма [1].

Динамика показателей гемодинамики при регионарной анестезии диктуется основным эффектом местного анестетика — симпатической блокадой. Симпатолитический, обусловленный блокадой пре- или постганглионарных симпатических эфферентов вследствие регионарной анестезии, приводит к выраженной вазодилатации, перерас-

пределении объема циркулирующей крови с более или менее резким снижением артериального давления (АД). Важно отметить, что при регионарной анестезии зона симпатолитического воздействия оказывается обширнее не только зоны моторного блока, но и зоны анестезии в силу того, что преганглионарные симпатические эфференты представлены тонкими волокнами типа В, которые блокируются при самых низких локальных концентрациях анестетика [2–4].

Снижение общего периферического сопротивления сосудов (ОПСС), в свою очередь, должно вызвать увеличение минутного объема кровообращения (МОК), обусловленное как барорефлекторным механизмом, так и прямым влиянием падения постнагрузки, при этом прирост сердечного выброса достигает 53–64 %. Однако этот механизм компенсации может в полной мере реализоваться, с одной стороны, при интактности самого сердца и контуров его регуляции, с другой — когда венозный возврат остается адекватным в условиях венодилатации. Обобщая, отметим, что при регионарной анестезии падение преднагрузки превалирует над влиянием снижения постнагрузки. Наиболее часто используемая в таких случаях превентивная инфузия кристаллоидных и коллоидных растворов, хотя и способствует повышению давления напол-

нения желудочков, далеко не всегда стабилизирует ситуацию [3–5].

Показано, что выраженная артериальная гипотензия как осложнение регионарной анестезии чаще встречается у нелеченных гипертоников, ассоциируясь с падением МОК даже при низком (до Th7) уровне блока [6, 7]. По данным [3, 7], снижение МОК при высокой грудной анестезии обусловлено исключительно снижением частоты сердечных сокращений (ЧСС), при этом пропорционально нарастает не только конечно-систолический объем (КСО) — угнетение инотропизма превалирует над падением постнагрузки, но и конечно-диастолический объем левого желудочка (КДО ЛЖ) — увеличение диастолической податливости преобладает над снижением преднагрузки, и в итоге ударный объем кровообращения остается стабильным. На фоне низкой (до Th8–Th10) регионарной анестезии лидокаином, напротив, описано развитие брадикардии, сопровождавшейся уменьшением как КСО, так и КДО ЛЖ [8].

Осознание этих взаимоотношений привело ряд авторов к рекомендации использования «рационального мониторинга» [9, 10]. Такой термин подразумевает комплекс доступных, недорогих, не требующих привлечения узких специалистов, неинвазивных, но в то же время информативных систем мониторинга.

Показательны результаты внедрения Гарвардского минимального стандарта интраоперационного мониторинга [11]. До его применения летальность наблюдалась с частотой 1:75 700 больных, а за последующие 5 лет с обязательным стандартом мониторинга составила 1:392 000. Страховые компании снизили в 7 раз выплату страховки за осложненную анестезию [1]. Во многих странах на базе минимальных стандартов мониторинга, принятых в Гарвардской медицинской школе, были установлены национальные стандарты [11]. Так, А. Ноэфт предложил использовать следующие основные гемодинамические ориентиры в ходе анестезии и интенсивной терапии у больных, требующих инвазивного мониторинга гемодинамики:

- $AD_{cp} > 70$ мм рт. ст.;
- сердечный индекс (СИ) > 3 л/мин/м²;
- ударный индекс (УИ) > 40 мл/м²;
- волевический статус;
- глобальный КДО (ГКДО) > 680 мл/м²;
- внутригрудной объем крови (ВГОК) > 850 мл/м²;

- вариации ударного объема (ВУО) < 10 %;
- внесосудистая вода легких (ВСВЛ) < 7 мл/кг [12].

В то же время однозначного мнения об объеме и характере интраоперационного мониторинга системной гемодинамики на сегодняшний день нет. Регионарная анестезия в определенной степени облегчает мониторинг витальных функций, поскольку требует наблюдения за центральной и периферической гемодинамикой, в то время как мониторинг функции внешнего дыхания, миоплегии, седации в большинстве случаев можно проводить клинически [5, 9].

По данным Дж. Морган [8], базисный объем мониторинга гемодинамики должен включать неинвазивное измерение АД, пульса (PS), электрокардиограмму (ЭКГ) и пульсоксиметрию.

Измерение АД и ЧСС хотя и имеет неоспоримую практическую ценность, однако в условиях современного понимания гемодинамических процессов, происходящих в организме, данные показатели являются интегральными и интерпретироваться могут неоднозначно [2, 13]. Так, по данным Е.Н. Клигуненко, АД и пульсовое давление могут изменяться при колебании уровня волемии, изменении сосудистого тонуса. ЧСС значительно варьирует при аритмии, кровопотере, болевой импульсации, действии лекарственных препаратов [14].

Значительную практическую ценность имеет постоянный мониторинг ЭКГ. Он обеспечивает анестезиолога информацией о ЧСС, ритме и его нарушениях, возможной ишемии миокарда. Обычно визуализируется 2-е стандартное отведение, которое, однако, не является высокочувствительным в отношении ишемии. Сочетание 2-го отведения с отведениями V₅, V₆ повышает чувствительность ЭКГ в диагностике изменений сегмента ST с 33 до 80 % [15].

При помощи пульсоксиметрии можно получить информацию о насыщении кислородом, перфузии тканей (по амплитуде пульса), ЧСС. Поскольку в норме насыщение крови кислородом составляет приблизительно 100 %, то в большинстве случаев отклонение от этого показателя свидетельствует о серьезной патологии. В зависимости от индивидуальных особенностей кривой диссоциации оксигемоглобина (SpO₂) 90 % может соответствовать PaO₂ < 65 мм рт. ст. Эти данные сравнимы с возможностями физикального исследования: цианоз возникает при концентрации дезоксигемоглобина

больше 5 г/л, что соответствует $SpO_2 < 80\%$. При этом указанные показатели имеют динамический характер и представляют информационную ценность непосредственно в операционной [8]. К сожалению, пульсоксиметр имеет определенные ограничения в использовании. Мы имеем в виду периоды нарушения периферического кровообращения, которые имеют место при недостаточном обезболивании, снижении температуры тела больного, неадекватном кровозамещении (коррекции гиповолемии) и гипервентиляции. Все эти факторы приводят к вазоспазму, уменьшению периферического кровотока и снижению амплитуды пульсовой волны, регистрируемой пульсоксиметром. В этих условиях показания прибора о насыщении гемоглобина кислородом могут быть неверными.

Величина пульсации артерии оценивается путем плетизмографии, что отражает периферическое кровообращение, состояние микроциркуляторного русла, и, по мнению некоторых авторов, достаточно объективно отражает локальный, например мезентериальный, кровоток [5, 16].

Кроме того, по плетизмографической кривой можно более точно определить такой важный показатель, как АД среднее (AD_{cp}). Как правило, AD_{cp} рассчитывается с учетом площади под пульсовой артериальной кривой (area under curve — AUC). Искомое значение AUC делится на длительность пульсовой волны. Кроме того, расчет AD_{cp} может быть выполнен при помощи математического анализа кривой давления [7].

Изучение оксиметрии головного мозга позволяет определить регионарное насыщение гемоглобина кислородом (rSO_2). Доказано, что при угнетении кровообращения, эмболии сосудов головного мозга, гипоксии и гипотермии происходит выраженное снижение rSO_2 [14].

Таким образом, пульсоксиметрия, измерение АД, ЧСС, ЭКГ позволяют лишь частично оценить состояние системной гемодинамики. При этом такие показатели, как центральное венозное давление (ЦВД), давление заклинивания легочной артерии (ДЗЛА), УО, МОК, УИ, СИ, показатели доставки (DO_2) и потребления кислорода (VO_2), являются расчетными и зависящими от ряда слагаемых. Следовательно, их использование имеет определенную степень ограничения и вносит существенные поправки в измеряемые величины. В то же время информационная ценность таких состав-

ляющих центральной гемодинамики, как степень волемии, скорость системного кровотока, кислородтранспортная функция крови или сократительной способности миокарда, являются неотъемлемым минимумом для выработки анестезиологической тактики во время проведения регионарной анестезии [10, 17].

Особенности различных оперативных вмешательств требуют применения расширенного мониторинга гемодинамики (например, при тяжелой сопутствующей патологии сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, предполагаемой массивной кровопотери, состоянии шока) [7, 9, 14].

Так, мониторинг ЦВД позволяет адекватно предсказать изменения волемического статуса пациента и преднагрузки. Основными факторами, ведущими к повышению ЦВД, являются факторы, снижающие насосную функцию сердца, например, снижение сократительной способности миокарда, заболевания клапанов, нарушения ритма и т. п. Повышение внутригрудного давления во время проведения искусственной вентиляции легких, особенно с положительным давлением в конце выдоха, также приводит к повышению интрамурального (но не трансмурального) ЦВД. Веноконстрикция, вызванная симпатической активацией и/или активацией ренин-ангиотензиновой системы, также как и использование веноконстрикторов, также приводит к повышению интра- и трансмурального ЦВД. ЦВД увеличивается в позиции Трендленбурга, однако это редко имеет негативные последствия, так как в этом случае также происходит соответствующее увеличение среднего циркуляторного давления наполнения (МСФР). Правильная интерпретация значений ЦВД и изменений этих значений зависит от корректной позиции датчика на уровне нулевого давления. Необходимо также его периодическая перекалибровка. Нормальные значения ЦВД совсем не обязательно означают нормоволемию и могут наблюдаться также при компенсированной гиповолемии. Организм может мобилизовать объем крови из спланхнических вен, и потеря 10–12 % объема циркулирующей крови может не приводить к снижению ЦВД. Массивная инфузия жидкости может также быть компенсирована путем аккумуляции объема крови в спланхнические вены, без каких бы то ни было изменений центральной гемодинамики, включая ЦВД. При сочетании факторов, которые могут

снижать и повышать ЦВД, могут также наблюдаться нормальные значения ЦВД. Например, при сочетании гиповолемии с сердечной недостаточностью или гиповолемии у пациентов, находящихся в позиции Тренделенбурга. Таким образом, для оценки гемодинамического статуса пациента всегда важно учитывать всю сложность клинической картины и физиологические возможности компенсации. Авторы считают, что только экстремальные значения ЦВД могут быть полезным индикатором гемодинамического статуса и иметь важное клиническое значение. При этом измерение ЦВД хотя и уступает по своему прогностическому значению волюметрическим параметрам гемодинамики, его наиболее часто используют в условиях операционной [7, 11, 13, 18].

Инвазивное определение показателей системной гемодинамики при помощи катетера Сван–Ганца позволяет исследовать ЦВД и ДЗЛА, косвенно отражающих преднагрузку левых отделов сердца. Кроме того, катетер Сван–Ганца может быть использован для измерения сердечного выброса [19]. Правожелудочковая недостаточность, дисфункция трехстворчатого клапана, легочная гипертензия и ряд других патологических состояний ведут к нарушению соотношения между ЦВД и ДЗЛА. В этой ситуации ЦВД отражает лишь показатели давления правых отделов сердца и не является мерой оценки работы его левых отделов. Следует отметить, что во многих ситуациях (дисфункция митрального клапана или левого предсердия, тромбоз легочных вен и т. д.) нарушается и соотношение между ДЗЛА и конечно-диастолическим давлением в левом желудочке. Следовательно, для адекватной оценки состояния сердечно-сосудистой системы особое значение приобретает исследование объемов камер сердца, УО, ВГОК и других волюметрических показателей [7, 13, 20].

В основе методик PiCCO и VolEF лежит автоматическое непрерывное измерение сердечного выброса, позволяющее рассчитать индексы, отражающие работу миокарда, транспорт и потребление кислорода. При этом рассчитываются такие показатели, как

$$\text{ГКДО} = \text{ВГТО} - \text{ЛТО} / \text{ППТ},$$

где ВГТО — внутригрудной термальный объем; ЛТО — легочной термальный объем; ППТ — площадь поверхности тела;

$$\text{ВУО} = (\text{УО}_{\text{макс.}} - \text{УО}_{\text{мин.}}) / \text{УО}_{\text{ср}};$$

$$\text{ВСВЛ} = (\text{ВГТО} - \text{ВГОК}) / \text{МТ},$$

где МТ — масса тела [7, 10, 19–21].

Тетраполярная реография позволяет получать реографическую кривую кровотока и расчетные показатели УО, МОК [5, 16]. При использовании тетраполярной методики участок исследования ограничивают парой измерительных электродов, а возникшее в них напряжение снимают с помощью другой пары электродов, расположенных снаружи по отношению к первой (токовые). Тетраполярная методика более точна, ибо резко (до минимума) снижается влияние контактного сопротивления (нет необходимости накладывать прокладки, смоченные растворами солей или щелочей, а также пользоваться электродной пастой) и электродной поляризации. Это позволяет с высокой степенью точности измерить импеданс глубинных тканей. Кроме того, достаточно точно получаемые сведения о базисном импедансе позволяют дать количественную оценку основным гемодинамическим показателям — УО и МОК. Получение информации возможно в непрерывном режиме от удара к удару сердца. Реографическое измерение АД позволяет устранить один из основных недостатков неинвазивного измерения АД — дискретность. Предоставляемые биоимпедансометрией данные, характеризующие кровотоки, позволяют количественно измерить и такую важную функцию кровообращения, как индекс доставки кислорода к тканям, которая вычисляется по формуле

$$\text{ИДК} = \text{СИ} \cdot \text{СаО}_2 \cdot \text{Hb} \cdot 0,0134 \text{ мл/мин/м}^2.$$

Таким образом, имеющиеся технические возможности позволяют определить показатели центральной гемодинамики во время проведения регионарной анестезии с необходимым и требуемым объемом информации. В зависимости от клинической ситуации возможно определение как типичных гемодинамических показателей, таких как АД (и его производные), PS, ЭКГ и SaO₂, так и расширенных — сердечный выброс, УО, СИ, МОК, ЦВД, ДЗЛА, ГКДО, ВГОК, ВСВЛ и ВУО [19, 22]. При этом метод определения показателей центральной гемодинамики будет трансформироваться от неинвазивных к инвазивным, от измеряемых непосредственно к расчетным.

Представленный обзор нацеливает врача-анестезиолога использовать различные методы определения показателей центральной гемодинамики во время проведения регионарной анестезии с учетом индивидуализированного подхода к каждому пациенту.

Литература

1. *Carpenter R. L.* Lumbosacral cerebrospinal fluid volume is the primary determinant of sensory block extent and duration during spinal anesthesia / R. L. Carpenter // *Anesthesiology*. — 1998. — V. 89. — P. 24–29.
2. *Клигуненко Е. Н.* Интенсивная терапия кровопотери / Е. Н. Клигуненко, О. В. Кравец. — Днепропетровск : Пороги, 2004. — 134 с.
3. *Морган Дж. Э.* Клиническая анестезиология : в 3 т. / Дж. Э. Морган, М. Мэгид. — СПб.—М. : Бином—Невский диалект, 1998. — Т. 1. — 189 с.
4. RR variability in healthy, middle-aged persons ompared with patients with chronic coronary heart disease or recent acute myocardial infarction / J. T. Bigger, J. J. Fleiss, R. C. Steinman [et al.] // *Circulation*. — 1995. — V. 91. — P. 1936–1943.
5. *Астахов А. А.* Регуляторные сдвиги кровообращения под влиянием симпатического блока после инфузии солевого раствора / А. А. Астахов // Актуальные проблемы спинально-эпидуральной анестезии : материалы конф. — Екатеринбург, 2007. — С. 10–12.
6. Системная гемодинамика при различных способах анестезии / А. А. Бунятян, Е. В. Флеров, И. И. Саблин, О. А. Бройтман // *Анестезиология и реаниматология*. — 2001. — № 1. — С. 24–32.
7. Сравнение результатов измерения сердечного выброса шестью различными методами до и после экстракорпорального кровообращения / А. В. Ветчинкин, К. М. Лебединский, И. С. Курапеев [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. — 2007. — № 5. — С. 63–66.
8. *Молчанов И. В.* Клинические аспекты изучения системной гемодинамики / И. В. Молчанов // *Анестезиология и реаниматология*. — 2002. — № 3. — С. 8–10.
9. *Белкин А. А.* Транскраниальная доплерография в интенсивной терапии : [метод. пособие] / Белкин А. А., Алашеев А. М., Инюшкин С. Н. — Екатеринбург : СУНЦ РАМН, 2004. — 187 с.
10. *Malbrain M.* Cost-effectiveness of minimally invasive hemodynamic monitoring / M. Malbrain, T. De Potter, D. Deeren // *Intensive Care and Emergency Medicine*. — 2005. — V. 5. — P. 603–631.
11. Сравнительный анализ выполнения одно- и двухуровневого методов комбинированной спинально-эпидуральной анестезии / В. А. Корячкин, Д. В. Ханташов, А. Башар, А. К. Кабылбеков // X съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов : тезисы докладов. — СПб., 2006. — С. 218–219.
12. *Hoefl A.* Refresher course of lectures / A. Hoefl // *Euroanesthesia*. — 2004. — V. 2. — P. 75–78.
13. *Михайлов В. М.* Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода / В. М. Михайлов. — Иваново : Техно-АРТ, 2002. — 86 с.
14. Транспульмональная термодилуция и волюметрический мониторинг в отделении анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии / [М. Ю. Киров, В. В. Кузьков, Е. В. Суборов и др.]. — Архангельск, 2004. — С. 1–24.
15. *Higgins M. J.* Anesthetic and perioperative management in coronary surgery / M. J. Higgins, S. Hickey // *Surgery of Coronary Artery Disease*. — 2003. — V. 2. — P. 135–156.
16. *Астахов А. А.* Физиологические основы биоимпедансного мониторинга гемодинамики в анестезиологии / А. А. Астахов. — Челябинск : Медицина, 1996. — 126 с.
17. *Lebedinskiy K.* Cardiac output monitoring in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass / K. Lebedinskiy, A. Vetchinkin // *Anaesthesiology and Intensive Care*. — 2006. — V. 4. — P. 82–88.
18. *Gelman S.* Venous function and central venous pressure / S. Gelman // *Anesthesiology*. — 2008. — V. 108. — P. 44–48.
19. *Крафт Т. М.* Ключевые вопросы и темы в анестезиологии / Т. М. Крафт, П. М. Аптон // *Анестезиология и реаниматология*. — 2007. — № 4. — С. 140.
20. *Быков А. С.* Ауторегуляция системной гемодинамики при различных вариантах анестезии / А. С. Быков, К. Ю. Репин, Н. С. Давыдова // Уральский медицинский журнал. — 2007. — № 6. — С. 64–70.
21. *Репин К. Ю.* Артериальная гипотония у пожилых пациентов при спинальной анестезии / К. Ю. Репин // *Анестезиология и интенсивная терапия*. — 2005. — № 3. — С. 43–51.
22. *Рогозин А. Н.* Классический спектральный анализ, когерентный спектральный анализ, нелинейно-динамический подход (метод фазовых портретов) в оценке структуры колебаний сердечного ритма / А. Н. Рогозин // Инженеринг в медицине : материалы конф. — Челябинск, 2002. — С. 282–293.

МОНІТОРИНГ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ ПРИ РЕГІОНАРНІЙ АНЕСТЕЗІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

В.М. Лісовий, І.І. Красій, Г.Г. Харєба

В огляді визначено основні показники для моніторингу центральної гемодинаміки під час проведення регіонарної анестезії з необхідним і можливим об'ємом інформації. В залежності від клінічної ситуації можливо визначення як стандартних гемодинамічних показників, так і

розширених. Представлені дані націлюють вибір лікаря-анестезіолога в бік індивідуалізованого підходу до кожного пацієнта.

Ключові слова: центральна гемодинаміка, регіонарна анестезія, моніторинг.

**MONITORING OF CENTRAL HEMODYNAMICS AT REGION ANAESTHESIA
(REVIEW OF LITERATURE)**

V.N. Lesovoy, I.I. Krsiy, G.G. Khareba

In the review the basic parameters of central hemodynamic monitoring during region anaesthesia with necessary and required volume of the information. Depending on a clinical situation the definition both standard hemodynamics of parameters and extended is possible. The submitted data aim a choice of the doctor-anesthesiologist the party of the individualized approach for each patient separately.

Key words: central hemodynamics, region anaesthesia, monitoring.

Поступила 17.03.09

ОЦЕНКА И ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ ОПЕРАЦИОННОГО РИСКА У БОЛЬНЫХ С КОМПРЕССИОННЫМ СИНДРОМОМ СРЕДОСТЕНИЯ

В.В. Бойко, А.Г. Краснояружский

ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины», г. Харьков

Проанализированы результаты использования методик прогностической оценки и предупреждения операционного риска у 334 пациентов с компрессионным синдромом средостения. Выделены основные факторы как интра-, так и послеоперационных осложнений. Сформулирована оптимальная концепция оценки операционного риска, позволяющая снизить количество случаев осложнений и летальности больных с компрессионным синдромом средостения, обусловленным новообразованиями средостения.

Ключевые слова: *предоперационный риск, компрессионный синдром средостения, новообразования средостения, тактика.*

Клиника компрессионного синдрома средостения (КСС), обусловленного новообразованиями средостения (НС), разнообразна — от синдрома верхней полой вены, дыхательной недостаточности до поражения симпатических стволов (синдром Горнера–Клода–Бернара). Локализация и размер опухоли обуславливают степень тяжести тех или иных патологических состояний при КСС и являются объектом лечения врачей разных специальностей [1]. По данным ВОЗ, НС составляют 2–3 % в структуре онкологических заболеваний. Одним из наиболее тяжелых проявлений КСС является реальный риск трахеобронхиальной обструкции, которая может развиваться неожиданно на любом этапе общей анестезии. Поэтому главной задачей является своевременная и точная оценка общего состояния пациента, состояния трахеобронхиальной проходимости, потенциального риска ее нарушения в процессе общей анестезии, а также возможности поражения сердца и крупных сосудов, наиболее часто верхней полой вены.

Как известно, операционный риск — это врачебное обоснование предполагаемой опасности для жизни и здоровья больных в связи с операцией и обезболиванием, а также степень вероятной возможности неблагоприятного исхода. Оправданный риск нацелен на устранение болезни, неоправданный — рассчитан на удачу даже в условиях надежного обеспечения безопасности операции и анестезии. Это в большей мере связано с тяжестью состояния больного [2–5]. Определение степени операционного риска

является наиболее ответственной частью предоперационной подготовки больных с НС, поскольку от правильности определения возможного риска зависит не только успех операции, но и здоровье пациента. Именно степень операционного риска предопределяет целесообразность и объем оперативного вмешательства. Следует подчеркнуть отсутствие абсолютно надежной, практичной и объективной системы оценки степени операционного риска предполагаемого вмешательства, что ведет к невозможности точного прогнозирования исхода в конкретной ситуации.

Цель исследования — улучшение результатов хирургического лечения больных с КСС, обусловленным НС, путем изучения прогностических критериев в диагностике и лечении медиастинального компрессионного синдрома.

Материал и методы. Проанализированы результаты использования методик прогностической оценки и предупреждения операционного риска у 334 пациентов с КСС в клинике в период с 1992 по 2007 г. Прооперировано в указанный период 278 пациентов с НС: 126 больных с тимомами, 68 — с кистами средостения различного морфогенеза и локализации, 6 — с лейомиомами пищевода, 11 — с лимфомами, 14 — с невриномами заднего средостения, 10 — с целомическими кистами перикарда; 43 больным произведены циторедуктивные операции при злокачественных опухолях (табл. 1). Циторедуктивные операции были осуществлены в целях уменьшения КСС и снижения

Таблиця 1. Структура НС, по поводу которых были выполнены оперативные вмешательства

НС	Количество пациентов (n=278)	
	абс.	%
Тимомы	126	45,3
Кисты (липомы) средостения	68	24,5
Лейомиомы средостения	6	2,2
Лимфомы	11	4,0
Невриномы заднего средостения	14	5,0
Целомические кисты перикарда	10	3,5

раковой интоксикации. У ряда больных причиной фатальных послеоперационных осложнений явились сопутствующие и конкурирующие заболевания, возраст пациентов. Альвеолярную вентиляцию легких определяли методом Бора [6].

Центральную гемодинамику изучали по показателям минутного объема сердца, ударного объема и сердечного индекса методом Фика [4, 5].

К пациентам, находившимся на лечении в клинике Института, помимо общепринятых схем определения операционного риска [7] применяли 5-балльную классификацию Американского общества анестезиологов (ASA), в которой степень операционного риска выражается суммой баллов, а у наиболее тяжелой категории больных с КСС экстренную оценку физиологических функций проводили по шкале Acute Physiology And Chronic Health Evaluation (APACHE II).

Результаты и их обсуждение. В применяемых ранее схемах определения степени операционного риска для оценки функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем используют нагрузочную пробу, а в качестве нагрузки — физические упражнения (десятикратный подъем из положения лежа в положение сидя). Для многих больных с выраженным КСС и пациентов пожилого и старческого возраста эта нагрузка неприемлема, так как они не могут подняться в постели без посторонней помощи, у многих из них нарушена координация. Не менее важным недостатком упомянутых схем является качественная оценка изменений гемодинамики и дыхания при отсутствии суммарного количественного определения степени операционного риска.

Наиболее приемлемой и научно обоснованной является 5-этапная балльная классификация ASA, которая и была нами применена для оценки операционного риска у 334 пациентов с КСС, обусловленным НС, находившихся на лечении в клинике в период с 1992 по 2007 г. Она предусматривает 5 степеней тяжести (классов) функциональных нарушений, объем, характер операции и анестезии.

Первая степень риска — незначительная (1,5–2,0 балла). Это больные с удовлетворительным состоянием (0,5 балла), подвергающиеся малым оперативным вмешательствам (0,5 балла) в условиях местной, регионарной или внутривенной анестезии (1 балл).

Вторая степень риска — умеренная (2–3 балла). Ей подвержены соматически здоровые пациенты, подвергающиеся операциям средней тяжести (1 балл) в условиях регионарной анестезии или стандартного комбинированного наркоза (1,5 балла). Сюда же следует отнести пациентов 2-й функциональной группы с умеренными нарушениями (состояние средней тяжести — 1 балл) или пациентов 3-й группы с тяжелым состоянием (2 балла), подвергающихся небольшим плановым операциям (0,5 балла).

Третья степень операционного риска — значительная (3,5–5,0 баллов) — устанавливается для больных 2-й функциональной группы (умеренные нарушения), подвергающихся обширным операционным вмешательствам (резекция желудка, гастрэктомия, операции на кишечнике и др.), с большой кровопотерей в условиях комбинированного эндотрахеального наркоза, инфузионно-трансфузионной терапии и других специальных методов. Под эту же градацию попадают и пациенты 4-го функционального класса с тяжелыми соматическими заболеваниями, представляющими угрозу для жизни, подвергающиеся лишь малым хирургическим вмешательствам.

Четвертая степень операционного риска — высокая (5,5–8,0 баллов) — устанавливается для больных с тяжелыми функциональными нарушениями (3-й и 4-й классы физического статуса), подвергающихся обширным хирургическим вмешательствам (трансплантация сердца, операции по устранению компрессионного медиастинального синдрома при синдроме верхней полой вены и другие вмешательства аналогичного характера), а также операциям по жизненным показаниям в условиях эндотрахеальной ингаляционной или внутривенной анесте-

зии с применением вспомогательного кровообращения или АИК. Риск операции может быть оправданным или неоправданным в связи с развитием критических состояний.

Пятая степень операционного риска — крайне высокая (8,5–11,0 баллов) — устанавливается для больных 4-го и 5-го классов физического состояния (критическое и терминальное состояния), подвергающихся операциям различного объема в экстренном порядке, по жизненным показаниям. Риск оперативного лечения скорее всего является неоправданным. Проведение оперативных вмешательств возможно лишь при наличии высокой квалификации хирургов и анестезиологов, надлежащего хирургического и анестезиологического обеспечения [8].

При исследовании больших групп пациентов доказано, что предложенная в 1961 г. система классификации больных в зависимости от тяжести состояния (ASA) коррелирует с периоперационной летальностью. Установлена следующая корреляция тяжести состояния (ASA) с периоперационной летальностью пациентов:

<i>Класс ASA</i>	<i>Летальность, %</i>
1-й	0,06–0,08
2-й	0,27–0,40
3-й	1,8–4,3
4-й	7,8–23,0
5-й	9,4–51,0

Данная классификация операционного и анестезиологического риска явилась основой для хирургического обоснования оперативных вмешательств у больных с КСС, обусловленным ИС.

У наиболее тяжелой категории больных основной группы экстренную оценку физиологических функций проводили по шкале АРАСНЕ II на основании 12 показателей по 6-балльной системе. Нами учитывались показатели сердечной деятельности, дыхания, КОС, ВЭБ, неврологические показатели по шкале Глазго, возраст и наличие сопутствующей патологии [9]. Однако прогнозировать степень операционного и анестезиологического риска у так называемых инкурабельных пациентов, особенно со злокачественными новообразованиями, не всегда представлялось возможным и выяснялось зачастую в процессе операции.

Должные величины основного обмена пациентов с КСС рассчитывали по таблице Гарриса–Бенедикта [10], которые являлись основой для определения должных величин вентиляции. Сравнение фактических величин с должными давало возможность определить

процентное отношение к ним и установить степень функциональных отклонений.

Газообменную функцию легких у пациентов исследовали с применением аппаратов спирометалогографов. Особое значение отводилось исследованию таких основных показателей механической, эластической функции легких, как жизненная емкость легких, форсированная односекундная жизненная емкость легких, максимальная вентиляция легких, резерв дыхания, коэффициент бронхиальной проходимости, или показатель скорости движения воздуха, — отношение максимальной вентиляции легких к жизненной емкости легких, который при бронхиальной обструкции снижается до 8–10, а при рестриктивных процессах увеличивается до 40 и более.

К пациентам с КСС применялись методы оксигеметрии и микрометод Аструпа, при исследовании насыщения и содержания кислорода в артериальной и смешанной венозной крови с помощью аппарата АМЕ-1 (Radiometer, Дания).

Дыхательную функцию эритронов оценивали на основании кислородной емкости доставки кислорода, индекса кислородного потока, индекса потребления кислорода, индекса тканевой экстракции и утилизации кислорода.

Особое место в определении степени операционного риска занимают исследование и оценка показателей гемодинамики. Нами использовались как неинвазивные, так и инвазивные методы: манометрический метод Короткова, интегральная реография по Тищенко, ЭКГ и вариабельность сердечного ритма, катетеризация правых отделов сердца с определением показателей давления, с забором крови на газовый состав и регистрацией ЭКГ.

Должные величины минутного объема сердца (значения нормы) рассчитывали на основании интегральной реографии у 10 здоровых людей, что служило отправной константой для определения других должных показателей гемодинамики: сердечного индекса, ударного объема, общего периферического сопротивления, работы и мощности сердца, периферического сосудистого тонуса, удельного периферического сопротивления.

Исследование показателей гемодинамики проводили на всех этапах анестезиологического обеспечения операций: накануне (исходный уровень); на высоте премедикации; после введения в анестезию и интуба-

ции трахеи; каждые 5 мин анестезии (расчетные показатели определяли каждый час); после окончания анестезии перед транспортировкой.

Предлагаемая концепция оценки операционного риска, на наш взгляд, является оптимальной, что подтверждает незначительное число послеоперационных осложнений и летальности больных с КСС (табл. 2).

чений медиастинального компрессионного синдрома, обусловленного НС.

Выводы

1. Использование предложенных прогностических критериев при хирургической коррекции компрессионного синдрома средостения значительно снижает риск послеоперационных осложнений и летальность пациентов с новообразованиями средостения.

Таблица 2. Общая структура послеоперационных осложнений и летальности больных с КСС, оперированных в клинике в период с 1992 по 2007 г.

Вид осложнений	Всего оперировано (n=278)		Умерло	
	абс.	%	абс.	%
Без осложнений	244	88,0	0	0
С осложнениями	34	12,0	13	4,7
<i>Хирургические осложнения</i>				
Пищеводно-бронхиальный свищ	2	0,7	0	0
Бронхиальный свищ	6	2,2	0	0
Эмпиема плевры	5	1,8	0	0
Кровотечение	5	1,8	1	0,4
Нагноение раны	2	0,7	0	0
Неполное расправление легкого	0	0	0	0
Всего	20	7,2	1	0,4
<i>Нехирургические осложнения</i>				
Пневмония	2	0,7	0	0
Легочно-сердечная недостаточность	6	2,2	6	2,2
Нарушение сердечного ритма	2	0,7	2	0,7
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	4	1,4	4	1,4
Всего	14	5,0	12	4,3

Проанализировав полученные данные, мы отметили относительно низкую частоту послеоперационных осложнений и летальности больных с КСС, что свидетельствует об эффективности используемых нами прогностических критериев в диагностике и ле-

2. Применение способов оценки тяжести функциональных нарушений, объема и характера операции и анестезии позволяет снизить операционный риск, адекватно и индивидуально оценить целесообразность и объем необходимого хирургического вмешательства.

Литература

1. Beau V. Duwe. Tumors of the Mediastinum / Beau V. Duwe, Daniel H. Stermann, Ali I. Musani // Chest. — 2005. — V. 128. — P. 2893–2909.
2. Василенко В. Х. Врачебный прогноз / В. Х. Василенко. — Душанбе: Дониш, 1982. — 108 с.
3. Кузнецов Н. А. Ситуация риска и крайней необходимости в хирургии (лекция) / Н. А. Кузнецов // Хирургия. — 1994. — № 4. — С. 53–55.
4. Степень операционного риска / Н. Н. Малиновский, Н. С. Леонтьева, И. Н. Мешалкин, Н. Н. Овчининский // Хирургия. — 1973. — № 10. — С. 32–36.
5. James M. Humbr. Quantitative risk assessment (Biomedikal ethics reviews) / James M. Humbr, Robert F. Almeder. — Georgia State University, 1986.
6. Бельских А. Н. Экстракорпоральная коррекция нарушений агрегатного состояния крови у больных с острыми инфекционными деструкциями легких и плевры / А. Н. Бельских, А. Н. Тулупов, В. И. Попов // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 1993. — № 3. — С. 47–49.

7. Буравцов В. И. Прогностическая значимость функциональных методов исследования дыхания и кровообращения в хирургии рака легкого / В. И. Буравцов // Вестник хирургии. — 1986. — № 12. — С. 7–11.

8. Давыдов М. И. Критерии выбора объема резекции соседних органов (структур) у больных раком легкого / М. И. Давыдов, А. И. Пирогов, Р. О. Гагуа // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. — 1993. — № 2. — С. 38–41.

9. APACHE II: A severity of disease classification system / W. A. Knaus, E. A. Draper, D. P. Wagner, J. E. Zimmerman // Crit Care Med. — 1985. — V. 13. — P. 818–829.

10. Баиров Г. А. Неотложная хирургия детей / Г. А. Баиров. — Л. : Медицина, 1973. — 252 с.

ОЦІНКА ТА ПОПЕРЕДЖЕННЯ ОПЕРАЦІЙНОГО РИЗИКУ У ХВОРИХ З КОМПРЕСІЙНИМ СИНДРОМОМ СЕРЕДОСТІННЯ

В.В. Бойко, А.Г. Краснояружський

Проаналізовано результати використання методів прогностичної оцінки і попередження операційного ризику у 334 пацієнтів з компресійним синдромом середостіння. Виявлені основні фактори як інтра-, так і післяопераційних ускладнень. Сформульована оптимальна концепція оцінки операційного ризику, яка дозволяє знизити кількість ускладнень і летальності хворих з компресійним синдромом середостіння, що зумовлений новоутвореннями середостіння.

Ключові слова: передопераційний ризик, компресійний синдром середостіння, новоутворення середостіння, тактика.

ESTIMATION AND PREVENTION OF OPERATIVE RISK AT PATIENTS WITH COMPRESSION SYNDROME OF MEDIASTINUM

V.V. Boyko, A.G. Krasnojarsky

The results of used techniques the forecast criterion estimations and preventions of operative risk at 334 patients with compression syndrome of mediastinum are analyzed. Major factors are pre- and postoperative complications are allocated. The optimum concept of an estimation operative risk allowing is formulated to lower quantity of cases complications and dead patients with compression syndrome of mediastinum, caused by new growths of mediastinum.

Key words: preoperative risk, compression syndrome of mediastinum, new growths of mediastinum, tactics.

Поступила 30.03.09

ВИБРАЦИОННОЕ БУЖИРОВАНИЕ И ВРЕМЕННОЕ СТЕНТИРОВАНИЕ ПОСЛЕОЖОГОВЫХ СТРИКТУР ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНОГО ПЕРЕХОДА

Рамхурн Арвинд Пармананд

Харьковский национальный медицинский университет

Проанализированы результаты лечения 27 пациентов (19 мужчин и 8 женщин) с послеожоговыми стенозирующими стриктурами пищевода-желудочного перехода, которые находились на лечении в клинике ИОНХ АМН Украины с 1998 по 2008 г. У большинства обследованных больных была отмечена II степень непроходимости стриктуры (24 человека; 88,6 %), у 3 (11,4 %) — I степень. Время от получения химической травмы до госпитализации в нашу клинику колебалось от 1 мес до 1 года. До госпитализации у всех пациентов проводилось лечебное бужирование по методике клиники, где до поступления к нам находились больные. Всем больным в Институте проводилось комплексное лечение, включающее медикаментозное воздействие, вибрационное бужирование, а также временное стентирование стриктуры динамически активным стентом. Удовлетворительные результаты после первого курса комплексного лечения (2–3 недели) получены у 21 пациента (77,8 %). У 6 больных (22,2 %) потребовалось 2–3 курса поддерживающего лечения для получения удовлетворительного результата.

Ключевые слова: *послеожоговые стриктуры, пищеводно-желудочный переход, вибрационное бужирование, стентирование.*

Возникновение химических ожогов пищевода и желудка связано с попаданием в просвет этих органов агрессивных веществ коррозионного действия. К ним относятся органические и неорганические кислоты, щелочи, окислители (пергидроль, перманганат калия), а также медный купорос, скипидар, нашатырный спирт и др. [1–4]. Глубина и протяженность поражения органа зависят от концентрации, химической природы вещества, его количества, времени контакта, а также от реактивности организма [5–7]. В наибольшей степени от химического ожога страдают места физиологических сужений: область надгортанника, глоточно-пищеводного сфинктера, участок пищевода на уровне дуги аорты и бифуркации трахеи, область пищевода-желудочного перехода [5, 7, 8].

Одним из наиболее частых осложнений химического ожога пищеварительного тракта является послеожоговая стенозирующая стриктура, формирование которой начинается с 3–4-й недели после ожоговой травмы и завершается не ранее чем через 6–8 мес. Пациенты с этим осложнением представляют одну из наиболее тяжелых категорий хирургических больных [2–4, 7].

Особое место в структуре стенозов верхних отделов пищеварительного тракта занимает послеожоговая стриктура пищевода-

но-желудочного перехода, а сочетание последней с кардиальной грыжей пищевода-отверстия диафрагмы и рефлюкс-эзофагитом ухудшает прогноз лечения данной категории больных [7, 9].

Не вызывает сомнения целесообразность бужирования пищевода, что приводит к восстановлению проходимости пищевода. По данным различных авторов, реканализация пищевода у больных происходит в 10–90 % случаев [1, 3, 6, 8–10]. Наиболее эффективным и патогенетически обоснованным методом бужирования в настоящее время, по мнению многих авторов, является вибрационное бужирование. За счет вибрации происходит растяжение стриктуры. При этом эпителий в зоне стриктуры не повреждается, так как ригидная рубцовая ткань менее устойчива к вибрации, чем эластичная слизистая. Увеличение диаметра стриктуры происходит как за счет растяжения рубцовой ткани, так и за счет ее разрывов. При этом вибромассаж усиливает лимфо- и кровотоки в тканях, повышает их регенераторные возможности и препятствует дальнейшему стриктурообразованию [6, 10–12].

При рестенозах рекомендуется стентирование пораженного участка органа [7, 9, 13, 14].

К хирургическим методам лечения прибегают: при полной окклюзии пищевода; при невозможности проведения в область стеноза дилатирующего устройства (буж, баллон и др.); при укорочении пищевода с образованием вторичной кардинальной грыжи пищеводного отверстия диафрагмы; при безуспешности и бесперспективности длительного бужирования; при возникновении пищеводных свищей, профузных кровотечениях или перфорации органа [2, 3, 7, 8, 15].

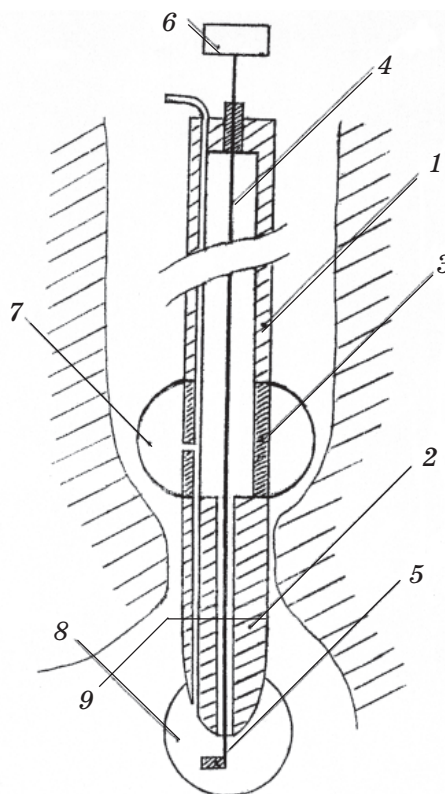
Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности лечения больных с послеожоговыми стенозирующими стриктурами пищеводно-желудочного перехода методом вибрационного бужирования с временным стентированием.

Материал и методы. Представлен анализ лечения 27 пациентов (19 мужчин и 8 женщин) с ожоговой травмой пищевода, осложненной стенозирующей стриктурой пищеводно-желудочного перехода. Возраст больных варьировал от 20 до 67 лет. Большинство пациентов получили химический ожог пищеварительного тракта в быту.

Основными поражающими химическими веществами были кислоты и щелочи у 70 % пострадавших, окислители являлись причиной ожога примерно у 20 %, и у 10 % больных вещество, вызвавшее ожог пищевода, выявлено не было.

Время от получения ожоговой травмы до поступления в нашу клинику колебалось от 1 мес до 1 года. До этого у большинства пациентов проводилось лечение послеожоговой стриктуры способом, принятым в тех лечебных учреждениях, куда первично обратились пострадавшие.

При поступлении к нам у 24 пациентов (88,6 %) была выявлена II степень непроходимости пищевода, у 3 (11,4 %) — I степень. Всем больным в нашем отделении было проведено вибрационное бужирование и временное стентирование стриктур пищеводно-желудочного перехода предложенным нами способом и устройством [10]. Общий вид устройства перед установкой его в стенозированный участок представлен на рисунке. Устройство содержит трубчатый корпус (1) в виде набора жестких сегментов (2) и гибкий трубчатый проводник (3). Снаружи трубчатого корпуса (1) прикреплен эластичный слой (4). В состав устройства входит набор съемных мягких губчатых муфт (5) разного диаметра. Муфту размещают снаружи эластичного слоя. На торцевых поверх-



Общий вид устройства для вибрационного бужирования перед установкой его в стенозированный участок

ностях жестких сегментов (2) размещены рентгенконтрастные маркеры (6). К съемному бужу (7) подключен поперечный вибратор (8). Внешняя стенка (9) каждой из губчатых муфт выполнена из перфорированной резины.

Принцип действия устройства следующий. Устройство растягивают на гибком трубчатом проводнике (3) до диаметра, совместимого с внутренним диаметром стриктуры. Это положение фиксируют и вводят устройство в стенозированный участок пищевода. При этом губчатая муфта (5) тесно прилегает к его стенкам. Муфту (5) через отверстия в слое (9) пропитывают лекарственными веществами. В дальнейшем проводят периодический рентген-контроль и оценивают положение маркеров (6). При сомкнутых маркерах (6) соседних жестких сегментов (2) констатируют остановку расширяющего влияния устройства на стенки стриктуры и вероятность сдвига устройства из места расположения, поэтому его извлекают и меняют на устройство с муфтой большего диаметра. Для бужирования стриктуры в трубчатый корпус вводят буж (7) и включают вибратор (8).

Таким образом, предложенное устройство позволяет поддерживать и улучшать проходимость пищевода для энтерального питания и производить регулярное бужирование стриктуры пищевода. Лечение пищевода осуществляется как с помощью бужирования, так и воздействием лекарственных веществ на его стенки.

Следует отметить, что вибрационное воздействие проводилось бужем такого диаметра, чтобы во время вибрации происходило его касание внутренней стенки стента, а диаметр используемых стентов обеспечивал адекватное самостоятельное энтеральное питание больных.

Основным недостатком предложенного нами комплексного лечения после ожоговых стриктур пищевода-желудочного перехода следует признать, что применение стента с внутренним диаметром меньше 5–6 мм ухудшает условия прохождения кашеобразной, а порой и жидкой пищи, что ведет к алиментарной недостаточности. Поэтому у пациентов с «критическим» диаметром внутренней трубки стента проводили дополнительную нутриционную парэнтеральную поддержку с использованием аминокислот, жировых эмульсий, глюкозы, электролитов и др.

Для самостоятельного энтерального питания в условиях стентирования использовали также высококалорийные смеси (изокал, нутрен, нутризол и др.).

Результаты и их обсуждение. Представленное нами комплексное лечение 27 больных с послеожоговыми стенозирующими стриктурами пищевода-желудочного перехода включало временное стентирование (динамически активным стентом) стенозированного участка стриктуры, местное воздействие лекарственных веществ, а также вибромассажное воздействие на область стриктуры. Курс лечения составлял 2–3 недели, при этом одноразовое стояние стента составляло в среднем 3 суток — (75 ± 11) часов. Чаще всего замена стента происходила из-за смещения последнего в просвет желудка. После этого проводили замену его

на стент большего диаметра. Нахождение стента в просвете стриктуры составило до 30 % времени нахождения больного в стационаре. Вибрационное бужирование проводили каждый день 15–45 мин монолитным бужем с нахождением вибратора в проксимальном отделе бужа с частотой колебаний 50 Гц.

Удовлетворительными результатами считали те, когда за время лечения удавалось перевести стеноз в более благоприятную степень, т. е. из второй в первую степень, а у пациентов с первой степенью непроходимости (диаметр стеноза ≈ 1 см) добились прекращения дискомфорта во время употребления плотной и грубой пищи, при этом диаметр просвета стриктуры составлял 1,2–1,4 см.

Таким образом, проведенное нами комплексное лечение пациентов с послеожоговыми стриктурами пищевода-желудочного перехода в подавляющем большинстве случаев дало удовлетворительные результаты после первого курса лечения — у 21 пациента (77,8 %), а у 6 пациентов (22,2 %) были получены удовлетворительные результаты после 1–2 курсов дополнительного лечения.

Выводы

Разработанное нами комплексное лечение пациентов с послеожоговыми стриктурами пищевода-желудочного перехода, включающее временное стентирование стенозированного участка пищевода динамически активным стентом, дополненное вибрационным бужированием и местным лекарственным воздействием, восстанавливало проходимость пищевода, препятствовало рестенозу, вызывая замедление процесса стриктурообразования или полное его прекращение.

Способ весьма эффективен и прост. Его можно рекомендовать для применения в практической медицине в сочетании с другими методами лечения этой тяжелой патологии.

Литература

1. *Оскретов В. И.* Возможности реканализации рубцовых стенозов пищевода / В. И. Оскретов, А. И. Шель, В. Ф. Тротт // Хирургия. — 1998. — № 4. — С. 13–16.
2. Хирургическое лечение рубцовых послеожоговых стриктур пищевода и выходного отдела желудка / В. В. Бойко, И. А. Криворучко, С. А. Савви [и др.] // Вестник неотложной и восстановительной медицины. — 2002. — № 2. — С. 187–189.
3. *Ратнер Г. Л.* Ожоги пищевода и их последствия / Г. Л. Ратнер, В. И. Белоконев. — М. : Медицина, 1982. — 160 с.

4. Corrosive esophagitis in children / Y. C. Huang, Y. S. Ni, H. S. Lai, M. H. Chang // *Pediatr. Surg. Int.* — 2004. — № 3. — P. 207–210.
5. Волков С. В. Химические ожоги пищевода и желудка (эндоскопическая диагностика и лазеротерапия) / С. В. Волков, А. С. Ермолок, Е. А. Лыжников. — М. : Медпрактика, 2005. — 120 с.
6. Сотников В. Н. Вибрационный способ бужирования при рубцовых стриктурах пищевода / В. Н. Сотников, Т. А. Логинова // *Хирургия.* — 1997. — № 8. — С. 25–27.
7. Черноусов А. Ф. Хирургия пищевода : [руководство для врачей] / Черноусов А. Ф., Богопольский П. М., Курбанов Ф. С. — М. : Медицина, 2000. — С. 42–56.
8. Черноусов А. Ф. Бужирование пищевода при рубцовых стриктурах / А. Ф. Черноусов, П. М. Богопольский // *Хирургия.* — 2000. — № 10. — С. 25–29.
9. Галлингер Ю. И. Оперативная эндоскопия пищевода / Ю. И. Галлингер, Э. А. Годжелло. — М. : Рос. научн. центр хирургии РАМН, 1999. — 273 с.
10. Пат. 35474 Україна, МПК А 61 В17/00. Пристрій для стентування і лікування стравоходу / Бойко В. В., Рамхурн Арвінд Пармананд, Скрипко В. А., Бойко Л. О., Пономарьов Л. О. — Заявл. 18.03.08 ; опубл. 25.09.08, Бюл. № 18.
11. А. с. SU № 1669449 А 1, СССР МКИ, А 61 Н23/00. Способ лечения больных с послеожоговой болезнью пищевода / В. Т. Зайцев, В. А. Скрипко, А. А. Хижняк. — Заявл. 23.11.87 ; опубл. 15.03.91, Бюл. № 30.
12. Factors influencing clinical applications of endoscopic balloon dilatation for benign esophageal strictures / Y. C. Chiu, C. C. Hsu, K. W. Chiu [et al.] // *Endoscopy.* — 2004. — V. 36, № 7. — P. 595–600.
13. Restenosis following balloon dilatation of benign esophageal stenosis / Y. S. Cheng, M. H. Li, R. J. Yang [et al.] // *World J. Gastroenterol.* — 2003. — V. 9, № 11. — P. 2605–2608.
14. Self-expanding metal esophageal stent with anti-reflux mechanism / K. S. Dua, R. Kozarek, J. Kim [et al.] // *Gastrointest. Endosc.* — 2001. — № 53. — P. 603–613.
15. Earlam R. Benign esophageal strictures: historical and technical aspects of dilatation / R. Earlam, J. R. Cunha-Melo // *Br. J. Surg.* — 1981. — V. 6, № 12. — P. 829–836.

ВІБРАЦІЙНЕ БУЖУВАННЯ І ТИМЧАСОВЕ СТЕНТУВАННЯ ПІСЛЯОПІКОВИХ СТРИКТУР СТРАВОХІДНО-ШЛУНКОВОГО ПЕРЕХОДУ

Рамхурн Арвінд Пармананд

Проаналізовані результати лікування 27 пацієнтів (19 чоловіків і 8 жінок) з післяопіковими стенозуючими стриктурами стравохідно-шлункового переходу. Всі хворі знаходилися на лікуванні в клініці ІЗНХ АМН України з 1998 по 2008 р. У більшості обстежених хворих був II ступінь непрохідності стравоходу (24 пацієнти; 88,6 %), у 3 (11,4 %) — I ступінь. Час від отримання хімічної травми до госпіталізації в нашу клініку коливався від 1 міс до 1 року. До госпіталізації у всіх пацієнтів проводилося лікувальне бужування за методикою клініки, де до надходження до нас знаходилися хворі. Всім хворим в Інституті проведено комплексне лікування, яке включало медикаментозну дію, вібраційне бужування, а також тимчасове стентування стриктури динамічно активним стентом. Задовільні результати після першого курсу лікування (2–3 тижні) отримані у 21 пацієнта (77,8 %). У 6 хворих (22,2 %) знадобилось проведення 1–2 курсів підтримуючого лікування для отримання задовільного результату.

Ключові слова: післяопікові стриктури, стравохідно-шлунковий перехід, вібраційне бужування, стентування.

VIBRATING BOUGIENAGE AND TEMPORARY STENTING OF POSTBURN STRICTURES OF ESOPHAGOGASTRIC JUNCTION

Ramchurn Arvind Parmanand

The results of treatment 27 patients (19 males and 8 females) with postburn stenosing strictures of esophagogastric junction are analysed. All patients were on treatment in the Institute of General and Urgent Surgery of Academy of Medical Sciences of Ukraine till 2008 year. The most inspected patients had the II degree of impassability of esophagus (24 patients; 88,6 %) and 3 (11,4 %) have the I degree. Time from the receipt of chemical trauma to hospitalization in our clinic ranged from 1 month to 1 year. Before hospitalization all patients underwent medical bougienage according to the method of hospital, from where patients were referred to us. In the clinic of Institute a complex treatment, including medicinal treatment, vibrating bougienage, and also temporal stenting of stricture by dynamically active stent, was conducted in all patients. Satisfactory results after the first course of treatment (2–3 weeks) were obtained in 21 patients (77,8 %). In 6 patients (22,2 %) 1–2 courses of supporting treatment for the receipt of satisfactory results were required.

Key words: postburn strictures, esophagogastric junction, vibrating, bougienage, stenting.

Поступила 14.04.09

ИНФУЗИОННАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ, ОСЛОЖНЕННЫМ ЧАСТИЧНОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ

В.В. Бойко, И.В. Белозёров, Т.В. Козлова*, В.Г. Грома, А.В. Токарев*

Харьковский национальный медицинский университет

**ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины», г. Харьков*

Рассматриваются вопросы инфузионной терапии 78 больных колоректальным раком с гиповолемией, проявившейся при развитии частичной кишечной непроходимости. Освещаются разработанные схемы инфузионной терапии у больных колоректальным раком, осложненным частичной кишечной непроходимостью.

Ключевые слова: колоректальный рак, кишечная непроходимость, инфузионная терапия, гиповолемия.

Инфузионная терапия в составе предоперационной подготовки и во время хирургического вмешательства является основой успешного лечения большинства хирургических заболеваний. Больные колоректальным раком относятся к группе высокого риска развития осложнений, лечение которых невозможно без правильно проводимой инфузионно-трансфузионной терапии [1–3].

В настоящее время возможности инфузионной терапии велики. Достаточное разнообразие инфузионных сред (коллоидные, кристаллоидные растворы, препараты крови и парентерального питания) позволяет обеспечить правильный выбор необходимого для той или иной ситуации раствора. На современном этапе существуют мониторы для контроля сердечной деятельности больного при проведении инфузионной терапии. Мониторинг проводится как в палатах интенсивной терапии, так и в операционной, что создает высокий уровень безопасности при проведении интенсивной инфузионной терапии. Благодаря этому некоторые, до сих пор остающиеся спорными вопросы инфузионной терапии (в каком объеме и какими растворами) удается решать непосредственно у постели больного [4, 5]. Ввиду разнообразия инфузионных сред, подходов к методике проведения инфузионной терапии нами разработаны протоколы (схемы) инфузионной терапии у хирургических больных с гиповолемией (гиповолемическим шоком).

В статье рассматриваются вопросы инфузионной терапии больных с гиповолемией, проявившейся при развитии такого ослож-

нения, как частичная кишечная непроходимость, у пациентов с колоректальным раком.

Материал и методы. Обследованы пациенты с колоректальным раком, поступившие в Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины в течение последних трех лет. Развитие такого осложнения, как частичная толстокишечная непроходимость, отмечено у 78 пациентов. Все больные с указанным осложнением для проведения предоперационной подготовки были госпитализированы в отделение анестезиологии с палатами интенсивной терапии института.

У больных определяли степень гиповолемии на основании оценки физического состояния (клинических данных), показатели гемодинамики (артериальное давление — АД, частоту сердечных сокращений — ЧСС), изучали данные ЭКГ и пульсоксиметрии, определяли центральное венозное давление (ЦВД), а также уровень гемоглобина, гематокрита глюкозы и концентрацию электролитов.

Инфузию коллоидных, гиперосмолярных и изотонических солевых кристаллоидных растворов проводили с мониторингом ЭКГ, АД, ЦВД, пульсоксиметрии, почасовым контролем темпа диуреза, лабораторным контролем гемоконцентрационных показателей.

Трансфузионную терапию, включающую свежезамороженную плазму и эритроцитарную массу, этой группе пациентов в составе предоперационной подготовки не проводили.

Результаты и их обсуждение. При назначении инфузионной терапии задают два основных ее параметра: объем и состав. Объем инфузии рассчитывается ориентировочно на основании приведенных критериев оценки. Ориентировочно потому, что, во-первых, в настоящее время еще не существует достаточно точного метода оценки ОЦК, за исключением термодилуционного, а во-вторых, данный параметр (ОЦК), на основании оценки которого строится вся инфузионная терапия, является динамичным, и на его изменение влияют компенсаторная реакция организма в виде перемещения воды из внесосудистого во внутрисосудистый сектор и проводимая терапия, на которую организм реагирует также изменением уровня регуляторных гормонов. По указанным причинам инфузионная терапия в первые сутки лечения рассчитывается ежечасно, после стабилизации состояния пациента — каждые 3 часа под контролем изменения параметров гемодинамики и диуреза в динамике. Инфузионная терапия всегда начинается с быстрой (в течение нескольких минут) инфузии кристаллоидных солевых растворов (например, раствора Рингера, Рингер-лактата) в объеме 500 мл, что позволяет сориентироваться в состоянии компенсаторных возможностей сердечно-сосудистой системы. После повторной оценки состояния пациента (она делается клинически и по данным мониторинга ЦВД и пульсоксиметрии) при подтверждении данных в пользу гиповолемического шока проводят интенсивную инфузионную терапию. Инфузионная терапия при кровотечении и кишечной непроходимости выполняет различные задачи в зависимости от механизма развития шока. Так, при кровопотере происходит абсолютное уменьшение ОЦК из-за непосредственной потери крови. По качественному составу при этом равномерно теряются как вода, электролиты, так и белки, входящие в состав плазмы и форменных элементов. Если кровопотеря не компенсируется моментально, что крайне редко происходит, то организм компенсирует эту кровопотерю за счет перераспределения воды из внеклеточного (интерстициального) пространства во внутрисосудистое для поддержания ОЦК, так как от этого зависит функция основных жизненно важных систем. При массивной кровопотере развивается гипопропротеинемия, во-первых, за счет непосредственной потери белка, а во-вторых, за счет компенсации потери водой

(разведение) [5, 6]. Инфузионная терапия в этом случае направлена не только на восстановление абсолютного значения ОЦК, но и на восстановление коллоидно-осмотического давления, определяемого содержанием белка, прежде всего альбумина.

При развитии клиники кишечной непроходимости также развивается гиповолемия вплоть до шока, однако при этом нет истинной потери жидкости и других составляющих плазмы. За счет отека стенки кишки и увеличения ее проницаемости под воздействием вазоактивных веществ (интерлейкинов, брадикинина и других, выброс которых обусловлен первоначальным развитием ишемии сосудов кишечника в месте механического препятствия) вода из внутрисосудистого сектора поступает в межклеточное пространство кишечника, в которое может уходить до 10 л воды, что заведомо превышает ОЦК [7–9]. Поскольку развитие патологического процесса занимает несколько часов (медленнее, чем развивается геморрагический шок), то та вода из интерстициального пространства, которая расходуется на компенсацию потерь ОЦК, также уходит в место патологического отека кишечника. В результате у больных развивается гипертоническая дегидратация и тяжелый гиповолемический шок — так называемый перераспределительный шок [10]. В зависимости от механизма развития этого шока мы выбираем вариант инфузионной терапии, который может быть проведен при развитии кишечной непроходимости. При развитии шока после стандартной инфузии 500 мл солевого изотонического раствора проводится либо дальнейшая инфузия кристаллоидных растворов в объеме не менее 2 л/ч, либо инфузия коллоидных растворов, не оказывающих плазмаэкспандерное действие (Гелофузин) с дальнейшей инфузией изотонических кристаллоидных растворов. Поскольку при кишечной непроходимости развивается гемоконцентрация (иными словами гипертоническая дегидратация), инфузия гиперосмолярных растворов не показана. Так же, как следует из описания механизма развития гиповолемии при кишечной непроходимости, не показано введение белковых препаратов, что отмечено при описании принятой нами схемы инфузионной терапии при кишечной непроходимости. Поскольку в «третье пространство» помещается достаточно большое количество жидкости, объемы инфузионных сред при лечении кишечной

непроходимости весьма большие — в первые сутки терапии объемы инфузии достигают 6–8 л и более. Безусловно, достаточно быстрое внутривенное введение таких объемов жидкости опасно проводить без адекватного контроля сердечной деятельности, особенно, если учесть, что кишечная непроходимость при колоректальном раке довольно часто встречается именно у пациентов старшей возрастной группы.

В связи с хорошим кровоснабжением тазовых органов при операциях, проводимых по поводу колоректального рака, если у пациента сохраняется некомпенсированная гиповолемия, а к ней присоединяется интраоперационная кровопотеря, может развиваться гиповолемический шок интраоперационно. В данной ситуации требуется немедленное восполнение кровопотери наряду с продолжением коррекции гиповолемии. При компенсации такой кровопотери следует ее возмещать трансфузией эритроцитарной массы, а из коллоидных растворов предпочтителен Гелофузин по указанным причинам. Трансфузия белковых препаратов нежелательна из-за высокой проницаемости кишечной стенки, которая наблюдается при гиповолемическом шоке, вызванном непроходимостью. В такой ситуации мы скорее получим отек легких у пациента, чем добьемся стабилизации ОЦК и периферического кровообращения.

В связи с этим остановимся на вопросе применения растворов альбумина в лечении хирургических пациентов, в частности с рассматриваемой нами патологией. Логично предположить, что альбумин как основное вещество в организме, определяющее коллоидно-осмотическое давление крови, может быть использован для коррекции гиповолемии. Однако данные последних лет, из которых необходимо особо отметить многоцентровое исследование Cohrane Injuries Group Albumine Reviewers, дезавуировали особую роль растворов альбумина. Признано нецелесообразным, а то и небезопасным их применение при критических состояниях [7]. Согласно данным Cohrane, смертность в группе пациентов отделений реанимации, получавших растворы альбумина, оказалась достоверно выше, чем в контрольной. Действительно, в целях коррекции ОЦК при гиповолемическом шоке альбумин не может быть использован не только из-за его дороговизны, а в основном из-за того,

что при любом шоке повышена проницаемость капилляров сосудистого русла [11]; инфузия раствора альбумина за счет «просачивания» молекул альбумина через капиллярную стенку и создания высокого давления в интерстициальном пространстве приводит к развитию отека интерстициального пространства, в том числе к развитию некардиогенного отека легких.

Трансфузия свежезамороженной плазмы допустима в этой ситуации только при массивной кровопотере и подтвержденном лабораторно дефиците факторов свертывания крови.

Выводы

1. Больным с осложнением колоректального рака в виде кровотечения и развития кишечной непроходимости необходимо проведение предоперационной инфузионной терапии, направленной на стабилизацию функций жизненно важных органов.

2. Объем инфузионной терапии определяется по общим правилам. В состав инфузионной терапии при кишечной непроходимости входят в основном солевые изотонические растворы, коллоидные растворы составляют не более 1/4 общего объема инфузии.

3. Трансфузия эритроцитарной массы проводится только при остановленном кровотечении во время оперативного вмешательства под контролем уровня гемоглобина: у пациентов без сопутствующей сердечно-сосудистой патологии при уровне гемоглобина менее 70 г/л, с сопутствующей патологией — ниже 100 г/л.

4. Трансфузия свежезамороженной плазмы применяется только для коррекции дефицита факторов свертывания крови.

5. Растворы альбумина в целях коррекции ОЦК при шоке, обусловленном кишечной непроходимостью, не используются. Применение альбумина возможно при сохраняющейся гипоальбуминемии в раннем послеоперационном периоде наряду с проведением парентерального питания при стабильных гемодинамических показателях пациента.

6. Применение описанной методики предоперационной подготовки пациентов с осложненным колоректальным раком позволило обеспечить переносимость оперативного вмешательства, уменьшить количество осложнений и сократить время пребывания пациентов в стационаре.

Литература

1. *Афанасьева А. Н.* Клиническое значение определения альбуминовых показателей у онкологических больных / А. Н. Афанасьева, В. А. Евтушенко // *Анестезиология и реаниматология*. — 2004. — № 6. — С. 54–74.
2. *Graham C. A.* Critical care in the emergency department: shock and circulatory support / C. A. Graham, T. R. J. Parke // *Emerg. Med. J.* — 2005. — V. 22. — P. 17–21.
3. *Горобец Е. С.* Современные тенденции в послеоперационной инфузионной терапии / Е. С. Горобец // *Consilium medicum*. — 2001. — Т. 4, № 6. — С. 312–319.
4. *Goldwasser P.* Association of serum albumin and mortality risk / P. Goldwasser, J. Feldman // *J. Clin. Epidemiology*. — 1997. — V. 50. — P. 693–703.
5. *Shierhout G.* Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solution in critically ill patients: a systematic review of randomized trials / G. Shierhout, I. Roberts // *Brit. Med. J.* — 1998. — V. 316. — P. 961–964.
6. Volume therapy in the critically ill: is there a difference? / J. Boldt, M. Muller, D. Mentges [et al.] // *Intensive Care Med.* — 1998. — V. 24. — P. 28–36.
7. *Cohrane Injuries Group Albumin Reviewers.* Human albumin administration in critically ill patients, a systematic review of randomized controlled trials // *Br. Med. J.* — 1998. — V. 317. — P. 235–240.
8. *Гуменюк Н. И.* Инфузионная терапия. Теория и практика / Н. И. Гуменюк, С. И. Киркилевский. — К. : Книга-плюс, 2004. — 200 с.
9. *Kirby R. R.* Handbook of Critical care / Kirby R. R., Tailor R. W., Civetta J. M. — [2nd ed.]. — Philadelphia : Lippincott-Raven Publishers, 1997. — 888 p.
10. *Еременко А. А.* Клинический опыт использования гелофузина (желатина) в анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии / А. А. Еременко, Е. В. Куслиева // *Анестезиология и реаниматология*. — 2001. — № 3. — С. 58–60.
11. Инфузионная терапия и парентеральное питание в хирургии / В. В. Бойко, Т. В. Козлова, В. А. Краснокутский, В. Е. Мущенко. — Харьков, 2006. — 140 с.

ІНФУЗІЙНА ТЕРАПІЯ У ХВОРИХ НА КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК, УСКЛАДНЕНИЙ ЧАСТКОВОЮ КИШКОВОЮ НЕПРОХІДНІСТЮ

В.В. Бойко, І.В. Белозьоров, Т.В. Козлова, В. Г. Грома, А.В. Токарев

Розглядаються питання інфузійної терапії хворих на колоректальний рак з гіповолемією, що виникла при розвитку часткової кишкової непрохідності. Висвітлюються розроблені схеми інфузійної терапії у хворих на колоректальний рак, ускладнений частковою кишковою непрохідністю.

Ключові слова: колоректальний рак, кишкова непрохідність, інфузійна терапія, гіповолемія.

INFUSION THERAPY AT PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER COMPLICATED BY FREQUENT INTESTINAL OBSTRUCTION

V.V. Boyko, I.V. Belozorov, T.V. Kozlova, V.G. Groma, A.V. Tokarev

The questions about infusion therapy at 78 patients with colorectal cancer with hypovolemia which appears at development of frequent intestinal obstruction were considered. The suggested schemes of infusion therapy at patients with colorectal cancer complicated by frequent intestinal obstruction were elucidated.

Key words: colorectal cancer, intestinal obstruction, infusion therapy, hypovolemia.

Поступила 26.03.09

НОРМАЛЬНА ФІЗІОЛОГІЯ

ИССЛЕДОВАНИЕ НЕВЕРБАЛЬНОГО ИНТЕЛЛЕКТА У ЛИЦ С РАЗНЫМ ТИПОМ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АСИММЕТРИИ

О.Д. Булынина

Харьковский национальный медицинский университет

Установлены закономерности корреляции между типом функциональной асимметрии и особенностями невербального интеллекта лиц молодого возраста. Показано, что лица со смешанным типом функциональной асимметрии имеют наиболее высокие показатели невербального интеллекта (126,2), что соответствует II классу IQ. У них также отмечено наибольшее количество правильных компасов (22,46), наивысший коэффициент успешности (19,34) и наименьшая относительная частота ошибочных ответов (0,44). Лица молодого возраста с левосторонним типом функциональной асимметрии быстрее всего выполняли задание (0,65), но при этом допустили больше всего ошибок (12,47) и имели наибольшее количество пропущенных компасов (7,86). Установлено, что индекс интеллектуальности достоверно коррелирует с эффективностью адаптационных реакций, качественными и количественными показателями невербального интеллекта.

Ключевые слова: функциональная асимметрия, коэффициент интеллекта, коэффициент успешности, скорость работы, относительная частота ошибочных ответов.

Среди профессионально важных качеств личности большое значение имеет специфика интеллектуальной сферы, так как интеллект является важным фактором, определяющим способность личности принимать решения, и именно интеллектуальными особенностями определяется возможность достижения успеха в деятельности [1].

В психологических и психофизиологических работах последних лет отражено представление о том, что функционирование интеллектуальной системы опирается на определенные базовые принципы и механизмы, среди которых наиболее изучены скоростные возможности восприятия, переработки сенсорной информации и организации ответных реакций [2, 3]. Однако вопрос о конкретных психофизиологических механизмах, выступающих в роли связующего звена между физиологическими процессами сенсорных взаимодействий и психическими процессами интеллектуальной деятельности, остается открытым.

В настоящее время в связи с возникновением новой специальной отрасли науки — педагогической генетики, объектом исследования которой является взаимодействие генов одаренности со стимулирую-

щей средой, особенно актуальным становится изучение характера наследования интеллектуальных способностей [4]. Наблюдается положительная взаимосвязь между уровнем интеллекта и скоростью обработки информации, которая обусловлена одним или несколькими генами, приблизительное положение которых установлено в хромосомах [5]. Природа для повышения надежности продублировала у человека все гены, кроме множества мужских генов, ответственных за интеллект. Мутации в этих генах реализуются быстро [6, 7].

По данным М.В. Богомоловой [8], интеллект менее подвержен средовому влиянию, чем креативность. Было отмечено, что наиболее существенное положительное влияние на динамику развития интеллекта и креативности оказывают паттерны воспитательного поведения отцов. Влияние воспитательного воздействия матерей оказывается менее существенным.

Нейрофизиологической основой предпочтения руки является доминирование левого или правого полушария в психонервной деятельности субъекта [9, 10]. Доказано, что в высшей нервной деятельности левой доминирует правое полушарие [11].

Выделяют три точки зрения на интеллектуальные и психофизиологические особенности левшей. Сторонники первой из них считают, что показатели нервно-психической деятельности у левшей хуже, чем у правшей. Сторонники второго взгляда считают, что левши имеют одинаковые с правшами психические способности и социальные достижения. Наконец, согласно третьей точки зрения, левши имеют более высокие показатели целостной нервно-психической деятельности и адаптационные возможности, чем правши. Давно замечено, что именно среди левшей обнаруживаются люди, наиболее искусные в ручном труде [10].

Известно, что взаимоотношения полушарий изменяются при адаптации к новым условиям среды [12], а также в ситуации психоэмоционального напряжения [9]. Активность именно правого полушария увеличивается при необходимости адаптации к новым условиям и в стрессовых ситуациях [13].

Несмотря на то что проблема изучения структурных и функциональных особенностей интеллектуальной системы остается на данном этапе науки одной из актуальных и разрабатываемых и существует достаточно большое количество моделей развития интеллекта [14, 15], нет единой точки зрения на соотношение физиологических, психологических и социальных факторов в обеспечении интеллектуальной деятельности. В связи с этим, на наш взгляд, необходимо провести дополнительные исследования. Сведения в доступной литературе спорные, и, опираясь на них, невозможно оценить тип асимметрии и ее влияние на эффективность интеллектуальной деятельности.

Цель исследования — выявить возможную зависимость между эффективностью невербального интеллекта и типом функциональной асимметрии.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 136 студентов ХНМУ II курса лечебного и стоматологического факуль-

тетов, которые добровольно дали согласие на участие в эксперименте. Контрольную группу составили 68 студентов с правосторонним типом функциональной асимметрии (ПТФА), опытные группы — 42 студента с левосторонним типом функциональной асимметрии (ЛТФА) и 26 — со смешанным типом функциональной асимметрии (СТФА). 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 показателей работы левого и правого полушарий использовали решение соответствующих задач в тестах Айзенка. Согласно данному тесту задачами, ориентированными на аналитические способности левого полушария, являются все вербальные задания, а также задания, основанные на последовательном переборе информации: решение анаграмм, вставить синоним, продолжение числового ряда и т. д. Правополушарными заданиями являются большинство пространственных задач, а также те числовые задания, в которых требовалось выявить две закономерности и более.

Ответ на каждое задание теста оценивали в баллах. В результате выполнения всех субтестов подсчитывали суммарный балл, скорость работы, коэффициент успешности, относительную частоту ошибочных ответов и коэффициент интеллекта (Intelligence Quotient, IQ).

Полученные данные обработаны статистически.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных данных свидетельствует о наличии зависимости между особенностями функциональной асимметрии и исследуемыми показателями (табл. 1).

Установлено, что наибольшее количество правильно отмеченных компасов было у

Таблица 1. Результаты тестирования у лиц с разным типом функциональной асимметрии

Показатель	ПТФА	ЛТФА	СТФА
Количество компасов			
правильно отмеченных	19,99	19,66	22,46
неправильно отмеченных	12,06	12,47	10,65
всех отмеченных, С	32,06	31,86	33,12
пропущенных	7,76	7,86	6,88
Скорость работы, компасы/мин	0,67	0,65	0,75

студентов с СТФА (22,46). Студенты с ПТФА и ЛТФА имели примерно равное количество правильно отмеченных компасов (19,99 и 19,66 соответственно).

Определено, что студенты с ЛТФА быстрее всего справились с заданием (0,65), но при этом допустили большее количество ошибок (12,47) и имели наибольшее количество пропущенных компасов (7,86).

Студенты с СТФА дольше всех выполняли задания (0,75), но при этом они допустили по сравнению с другими группами меньше всего ошибок (10,65) и количество пропущенных компасов было также минимальным (6,88).

Установлено, что студенты с СТФА имели наибольшее количество отмеченных компасов (33,12) по сравнению со студентами с ПТФА (32,06) — они занимают второе место. Меньше всего отмеченных компасов в группе студентов с ЛТФА (31,86).

Наивысший коэффициент успешности также наблюдался у студентов с СТФА (19,34). У студентов с ПТФА он составляет 17,61, у студентов с ЛТФА — 17,32 (табл. 2).

Таблица 2. Сравнительная характеристика коэффициента успешности и коэффициента интеллекта в зависимости от типа функциональной асимметрии

Показатель	ПТФА	ЛТФА	СТФА
Относительная частота ошибочных ответов, n/p	0,49	0,51	0,44
Коэффициент успешности (А)	17,61	17,32	19,34
Коэффициент интеллекта (IQ)	120,0	119,11	126,2

Установлено, что наименьшую относительную частоту ошибочных ответов имели студенты с СТФА (0,44), а наибольшую — студенты с ЛТФА (0,51).

По результатам оценки интеллектуальной деятельности по тесту Айзенка установлены высокостатистически достоверные различия показателей у лиц молодого возраста с разным типом функциональной асимметрии: наиболее высокий IQ имели студенты с СТФА — 126,2 («одаренность»). Второе место зани-

мают студенты с ПТФА — 120,0 («одаренность»). У студентов с ЛТФА IQ равен 119,11 («способность»). Все значения индекса интеллектуальности в данных группах относятся ко II классу IQ [16].

Установлено, что у студентов с ПТФА максимальное количество правильных ответов 35, что соответствует коэффициенту интеллекта 157,5, относящемуся к I классу IQ («талантливость»). Студенты с ЛТФА и СТФА имели 32 максимальных ответа, что соответствует коэффициенту интеллекта 150, что также относится к I классу IQ («талантливость»). Наименьшее количество правильных ответов давали студенты с ЛТФА (4), что соответствует коэффициенту интеллекта 80, относящемуся к IV, предпоследнему, классу IQ.

Выводы

1. Наиболее высокие показатели невербального интеллекта имеют студенты со смешанным типом функциональной асимметрии, которые дали наибольшее количество правильных компасов, имели наивысший коэффициент успешности и наи-

меньшую относительную частоту ошибочных ответов.

2. Лица с левосторонним типом функциональной асимметрии характеризуются самой высокой скоростью интеллектуальной деятельности, но при этом допускают большее количество ошибок.

3. Лица с правосторонним типом функциональной асимметрии занимают промежуточное положение по исследованным показателям невербального интеллекта.

Литература

1. Айзенк Г. Ю. Интеллект: новый взгляд / Г. Ю. Айзенк // Вопросы психологии. — 1995. — № 1. — С. 111.
2. Воробьева Е. В. Интеллект и мотивация достижения: психофизиологические и психогенетические предикторы / Е. В. Воробьева. — М. : КРЕДО, 2006. — 288 с.
3. Калинина Н. Г. Психофизиологические особенности адаптации студентов средних специальных учебных заведений к образовательному процессу : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. псих. наук : спец. 19.00.02 «Психология» / Н. Г. Калинина. — Ростов-на-Дону, 2006. — 26 с.
4. Эфроимсон В. П. Гениальность и генетика / В. П. Эфроимсон. — М. : Русский мир, 1998. — 486 с.

5. *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.* — 2001. — № 40. — P. 41–48.
6. A high density of X-linked genes for general cognitive ability: a run-away process shaping human evolution? / U. Zechner, M. Wilda, H. Kehrer-Sawatzki [et al.] // *Trends. Genet.* — 2001. — № 17 (12). — P. 670–697.
7. *Еремін А. Л.* Ноогенез и теория интеллекта / А. Л. Еремін. — Краснодар : СовКуб, 2005. — 256 с.
8. *Богомолова М. В.* Влияние обогащенной образовательной среды на развитие интеллекта и креативности : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. псих. наук : спец. 19.00.01 «Общая психология, психология личности, история психологии» / М. В. Богомолова. — М., 2008. — 22 с.
9. *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.
10. *Доброхотова Т. А.* Левши / Т. А. Доброхотова, Н. Н. Брагина. — М., 1994. — 231 с.
11. *Geschwind N.* Cerebral lateralization. Biological mechanisms, associations and pathology: A hypothesis and a program for research / N. Geschwind, W. Galaburda // *Arch. Neurol. P. II.* — 1985. — V. 42, № 6. — P. 521–555.
12. *Калинина Н. Г.* Межполушарная асимметрия мозга и адаптация студентов к группе / Н. Г. Калинина // Труды аспирантов и соискателей РГУ. Т. 10. — Ростов-на-Дону : Изд-во РГУ, 2004. — С. 146–148.
13. *Будыка Е. В.* Объективные и субъективные проявления адаптационных процессов у студентов с разным типом латерализации функций мозга / Е. В. Будыка, И. В. Ефимова, Е. Д. Хомская // Вестник МГУ. Сер. 16 Биология. — 1995. — № 3. — С. 3.
14. *Берестнева О. Г.* Моделирование интеллектуальной компетентности студентов / О. Г. Берестнева // Известия Том. политехн. ун-та. — 2005. — Т. 308, № 2. — С. 152–156.
15. *Холодная М. А.* Психология интеллекта: Парадоксы исследования / М. А. Холодная. — [2-е изд., перераб. и доп.]. — СПб. : Питер, 2002. — 272 с.
16. *Чароян О. Г.* Естественный интеллект (физиологические, психологические и кибернетические аспекты) : [учебное пособие для студентов высших учебных заведений] / О. Г. Чароян ; под ред. Г. А. Кураева. — Ростов-на-Дону, 2002. — 120 с.

ДОСЛІДЖЕННЯ НЕВЕРБАЛЬНОГО ІНТЕЛЕКТУ У ОСІБ З РІЗНИМ ТИПОМ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АСИМЕТРІЇ

О.Д. Булиніна

Встановлено закономірності кореляції між типом функціональної асиметрії й особливостями невербального інтелекту у осіб молодого віку. Показано, що особи зі змішаним типом функціональної асиметрії мають найбільш високі показники невербального інтелекту (126,2), що відповідає II класу IQ. У них також відмічено найбільшу кількість правильних компасів (22,46), найвищий коефіцієнт успішності (19,34) і найменшу відносну частоту помилкових відповідей (0,44). Особи молодого віку з лівостороннім типом функціональної асиметрії швидше всього виконували завдання (0,65), але при цьому допустили більше всього помилок (12,47) і мали найбільшу кількість пропущених компасів (7,86). Встановлено, що індекс інтелектуальності вірогідно корелює з ефективністю адаптаційних реакцій, якісними і кількісними показниками невербального інтелекту.

Ключові слова: функціональна асиметрія, коефіцієнт інтелекту, коефіцієнт успішності, швидкість роботи, відносна частота помилкових відповідей.

STUDY OF NONVERBAL INTELLECT IN PERSONS WITH VARIOUS TYPE OF FUNCTIONAL ASYMMETRY

O.D. Bulynina

Regularities of the correlation between the type of asymmetry and functional characteristics of the nonverbal intellect of young persons are determined. It has been shown, that individuals with a mixed type of functional asymmetry have the highest rates of nonverbal intellect (126,2), which corresponds to class II IQ. They are also noted the highest number of correct compasses (22,46), the highest rate of success (19,34) and the lowest relative frequency of erroneous responses (0,44). The persons of young age with the expressed signs of functional asymmetry all performed the task faster (0,65), but allowed the most errors (12,47) and had the largest number of missing compasses (7,86). It was found, that the index of intellectuality significantly correlated with the effectiveness of adaptation responses, qualitative and quantitative indicators of nonverbal intellect.

Key words: functional asymmetry, IQ, the success rate, speed, the relative frequency of erroneous responses.

Поступила 10.02.09

СТОМАТОЛОГІЯ

ВЛИЯНИЕ ПРОФИЛАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ
ОПОЛАСКИВАТЕЛЯ «КОРСОДИЛ»
НА СОСТОЯНИЕ МИКРОФЛОРЫ ЗУБНОГО НАЛЕТА

Д.А. Донцова, Е.Н. Рябоконт, Т.П. Осолодченко*, Л.Г. Штикер*

Харьковский национальный медицинский университет

** Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова*

АМН Украины, г. Харьков

Представлены результаты исследований видового состава микроорганизмов зубного налета у группы студентов медицинского университета. Изучено влияние ополаскивателя «Корсодил» на изменение состава микрофлоры. Полученные результаты указывают на необходимость контроля со стороны стоматолога профилактического применения ополаскивателей.

Ключевые слова: микрофлора, ополаскиватель, зубной налет.

Значение нормальной симбиотической микрофлоры для организма чрезвычайно велико. Микробные ассоциации, постоянно обитающие в полости рта, оказывают антагонистическое воздействие на микроорганизмы, поступающие в полость рта из внешней среды. Следовательно, нормальная микрофлора является для организма «биологическим барьером» и постоянным стимулятором локального иммунитета [1, 2].

Для индигенной группы микроорганизмов характерна постоянная и интенсивная колонизация слизистой при отсутствии выраженного влияния возрастного, сезонного и социального факторов. К этой группе относятся стафилококки, гемофильная палочка и коринебактерии, представители рода стрептококков и нейссерий, которые высеваются у 90–100 % здоровых людей в количестве 10^3 – 10^7 КОЕ на 1 мл носоглоточной слизи. Для микробов транзитивной группы характерны малая частота выделения (до 30 %) и низкая степень обсеменения (10 – 10^2 КОЕ/мл), в нее входят микроорганизмы энтеробактерий, эшерихий, цитробактер, клебсиелла, кандида, микрококки, бранхамелла, моракселла, ацинетобактер, псевдомонады и др. [3].

Снижение резистентности слизистой оболочки полости рта и изменение реактив-

ности организма, обусловленное разными причинными факторами, могут приводить к стойкому изменению состава и свойства аутофлоры. При этом микробная флора утрачивает защитные функции и нередко становится источником аутоинфекции, которая является причиной гнойно-воспалительных процессов в деснах [4].

Профилактика остается важным элементом в поддержании гомеостаза экосистемы и даже на уровне популяции относительно незначительное улучшение гигиены полости рта может оказать положительное влияние на общее состояние пародонта.

В качестве профилактического средства для исследования нами был выбран «Корсодил», выпускаемый международной фармацевтической компанией «GlaxoSmithKline». Ополаскиватель для полости рта «Корсодил» представляет собой бесцветную жидкость с мятным вкусом. Его активным действующим веществом является 0,2 % раствор биглюконата хлоргексидина, который оказывает бактерицидное и бактериостатическое действие в отношении широкого спектра микрофлоры полости рта, как грамположительной, так и грамотрицательной, а также подавляет рост микобактерий и липофильных вирусов [2, 5]. Мнения о длительности его применения противоречивы:

одни авторы считают, что постоянное использование ополаскивателей с такими сильными антисептиками, как хлоргексидин, нецелесообразно, так как может вызвать дисбактериоз [6]; другими установлено отсутствие привыкания или появления резистентности микроорганизмов при применении хлоргексидина в качестве ополаскивателя на протяжении 2 лет [7]. В связи с этим целью нашей работы было определение влияния профилактического использования ополаскивателя «Корсодил» на состояние микрофлоры зубного налета.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 10 человек в возрасте от 18 до 30 лет (студенты медицинского университета), которые проходили профилактический осмотр у стоматолога. Для участия в исследовании были отобраны студенты с интактным пародонтом. Полоскания раствором «Корсодил» проводили в течение 4 недель утром и вечером согласно инструкции по применению фирмы-производителя. Для исследования материал от больных брали до начала применения и через 2 и 4 недели использования ополаскивателя.

Материал для исследования мы доставляли из стоматологической клиники Харьковского национального медицинского университета в лабораторию Института микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова. Выделение и идентификацию микроорганизмов проводили в соответствии с нормативными документами [8]. Материал брали стерильным ватным тампоном со щечной поверхности пришеечной области верхних моляров и помещали в пробирку с транспортной средой. Пробирку маркировали и в течение 2 часов доставляли в бактериологическую лабораторию. Из материала делали посеvy на дифференциальные среды: кровяной агар, среду Эндо, Чистовича, Сабуро, сахарный бульон, тиогликолевую среду. Для идентификации анаэробов посеvy в тиогликолевой среде помещали в эксикатор с газовой смесью. Видовую идентификацию анаэробных микроорганизмов не проводили. Отдельно делали расев по Голду на чашки с агаром для определения количества микроорганизмов, содержащихся в исследуемом материале, а степень роста микрофлоры определяли по количеству выросших колоний, выраженному через десятичный логарифм (lg). Посевы культивировали в термостате при температуре 37 °C в течение 24–120 часов в зависимости от видовой принадлежности мик-

роорганизмов. Каждые сутки просматривали чашки, учитывали гемолиз, лецитиназу, пигментацию и морфологию выросших колоний. Отбирали их для дальнейшей идентификации по биохимическим тестам. Видовую принадлежность выделенных микроорганизмов устанавливали с помощью тест-системы «ЛАХЕМА» (производство Чехии) [9].

Результаты и их обсуждение. Исследование показало, что выделенная микрофлора состояла из ассоциаций разнообразных аэробных и анаэробных микроорганизмов. В исследуемом зубном налете, что соответствует показателям нормы, содержались лактобактерии, непатогенные стафилококки, негемолитические стрептококки, нейссерии, коринебактерии и разнообразная анаэробная микрофлора, которая регистрировалась у 60,0 % обследованных, а количество выделенных микроорганизмов составляло 10^2 – 10^6 КОЕ/мл в зависимости от вида (табл. 1). Гемолитические стрептококки и стафилококки, представители кишечной группы, дрожжеподобные грибы, некоторые виды анаэробных микроорганизмов были обнаружены в ротовой полости у 10,0–40,0 %, а степень их роста не превышала 10^2 – 10^3 КОЕ/мл. Также наблюдалось увеличение состава условно-патогенных микроорганизмов у 10,0–40,0 % обследованных до 10^6 – 10^8 КОЕ/мл при норме 10^3 – 10^5 КОЕ/мл. Патогенный стафилококк был выделен у 50,0 % больных, его количество составляло 10^5 – 10^7 КОЕ/мл при норме 10^2 – 10^3 КОЕ/мл. Гемолитические стрептококки и энтерококки были обнаружены у 20,0 %. Представители кишечной флоры выделялись у 40,0 % обследованных в количестве 10^4 КОЕ/мл. Штаммы анаэробных бактерий и представителей нормальной микрофлоры (лактобактерии, коринебактерии, нейссерии, эпидермальные стафилококки) в пределах нормы были отмечены у 10,0–20,0 %. Грибы *Candida albicans* в пределах нормы были найдены у 30,0 % пациентов, а у 10,0 % их количество незначительно превышало нормальные показатели степени роста (табл. 1).

Как показывают результаты табл. 2, после 2-недельного применения ополаскивателя «Корсодил» у пациентов отмечалось снижение количества всех видов микроорганизмов за исключением *Candida albicans*. При использовании корсодила не регистрировалась кишечная флора, энтерококки и коринебактерии. Наблюдалось снижение аутофлоры (негемолитических

Таблица 1. Степень роста микроорганизмов, выделенных из зубного налета у группы студентов до начала профилактического лечения

Микроорганизмы	Степень роста в норме	% обследованных	Степень роста, превышающая норму	% обследованных
<i>S. aureus</i>	2,5±0,3	30	4,5±0,7	10
<i>S. epidermidis</i>	3,4±0,4	20	4,8±0,6	40
<i>S. pyogenes</i>	5,5±0,6	50	7,7±0,9	20
<i>Enterococcus</i> spp.	4,4±0,5	20	5,8±0,5	10
Анаэробные микроорганизмы	2,5±0,5	20	6,7±0,8	10
Кишечная группа	1,2±0,1	×	3,5±0,6	40
<i>Corynebacterium</i> spp.	2,2±0,2	10	4,4±0,6	10
<i>Lactobacterium</i> spp.	4,6±0,7	20	5,9±0,7	10
<i>Candida albicans</i>	1,9±0,1	30	4,5±0,7	10
<i>Neisseria</i> spp.	3,3±0,4	10	1,5±0,4	×

Примечание. Здесь и в табл. 2 × — отсутствует данный вид микроорганизма.

Таблица 2. Процентное распределение микроорганизмов, выделенных из зубного налета у группы студентов во время применения ополаскивателя «Корсодил»

Микроорганизмы	До лечения	После применения ополаскивателя «Корсодил»	
		через 2 недели	через 4 недели
<i>S. aureus</i>	40	20	10
<i>S. epidermidis</i>	30	10	20
<i>S. pyogenes</i>	70	40	30
<i>Enterococcus</i> spp.	30	×	20
Анаэробные микроорганизмы	30	20	10
Кишечная группа	40	×	10
<i>Corynebacterium</i> spp.	20	×	×
<i>Lactobacterium</i> spp.	30	10	20
<i>Candida albicans</i>	40	40	60
<i>Neisseria</i> spp.	10	10	10

стафилококков, лактобактерий, нейссерий), что приводило к нарушению микроценоза.

После 4-недельного применения ополаскивателя «Корсодил» у студентов увеличилось выделение грибов *Candida albicans* с 40,0 до 60,0 % и энтерококков до 20,0 %, появилась кишечная флора. У обследованных отмечалось снижение количества стрептококков, стафилококков и анаэробных микроорганизмов.

Литература

1. Мюллер Х.-П. Пародонтология / Ханс-Петер Мюллер ; [пер с нем.]. — Львов : ГалДент, 2004. — 256 с.
2. Современные аспекты клинической пародонтологии / под ред. Л. А. Дмитриевой. — М. : Мед. пресс, 2001. — 128 с.

Выводы

Применение ополаскивателя «Корсодил» в течение 4 недель приводит к нарушению постоянного микробного состава ротовой полости в виде снижения аутофлоры и повышения количества патогенных микроорганизмов, что свидетельствует о развитии дисбактериоза. В перспективе требуется дальнейшее изучение данного вопроса для повышения эффективности проведения профилактических мероприятий.

3. Cumitech 3A : Quality control and quality assurance practices in clinical microbiology / M. J. August, J. A. Hindler, T. W. Huber [et al.] // ASM press. — 1990. — May. — P. 1–14.
4. Орехова Л. Ю. Аутоиммунные процессы при воспалительных заболеваниях пародонта / Л. Ю. Орехова, М. Я. Левина, В. И. Калинин // Новое в стоматологии. — 1996. — № 3. — С. 17–20.
5. Белоклицкая Г. Ф. Хлоргексидин-содержащий ополаскиватель «Корсодил» в практике терапевтической стоматологии / Г. Ф. Белоклицкая // Современная стоматология. — 2004. — № 3. — С. 14–16.
6. Лекарственные средства, применяемые в стоматологии : справочник / В. Н. Трезубов, Л. М. Мишнев, И. В. Марусов, А. М. Соловьева ; под. ред. Ю. Д. Игнатова. — СПб. : Фолиант, 1995. — 288 с.
7. Белоклицкая Г. Ф. Влияние ополаскивателя «Корсодил» на состояние тканей пародонта и функциональную активность клеток буккального эпителия / Г. Ф. Белоклицкая, Я. С. Горбань, Т. И. Дзицюк // Современная стоматология. — 2005. — № 1. — С. 3–6.
8. Клинико-микробиологические исследования при пародонтитах : метод. рекомендации. — М., 1987. — 22 с.
9. Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии : метод. рекомендации. — Женева : ВОЗ, 1994. — 131 с.

ВПЛИВ ПРОФІЛАКТИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ОПОЛІСКУВАЧА «КОРСОДИЛ» НА СТАН МІКРОФЛОРИ ЗУБНОГО НАЛЬОТУ

Д.О. Донцова, С.М. Рябоконт, Т.П. Осолодченко, Л.Г. Штикер

Подані результати досліджень видового складу мікроорганізмів зубного нальоту у групи студентів медичного університету. Вивчено вплив ополіскувача «Корсодил» на зміну складу мікрофлори. Отримані результати вказують на необхідність контролю стоматологом профілактичного застосування ополіскувачів.

Ключові слова: мікрофлора, ополіскувач, зубний наліт.

INFLUENCE OF PREVENTIVE APPLICATION OF CORSODIL MOUTHWASH ON STRUCTURE OF MICROFLORA OF A TOOTH TOUCH

D.A. Dontsova, Ye.N. Ryabokon, T.P. Osolodchenko, L.G. Shteecker

The results of researches of specific structure of microorganisms of a tooth touch at group of students of medical university are given. Studying of influence of Corsodil mouthwash on change of structure of microflora is spent. The received results specify in necessity of the control from outside the stomatologist of preventive application of mouthwashes.

Key words: microflora, mouthwashes, tooth touch.

Поступила 29.12.08