

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ВЛИЯНИЕ ДАЛАРГИНА НА РЕАКЦИИ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ ВОСПАЛЕНИИ

Н.А. Клименко, Е.Ю. Литвиненко

Харьковский государственный медицинский университет

На модели карагиненового острого асептического перитонита у крыс показано, что введение синтетического аналога эндогенных опиоидов (лей-энкефалина) даларгина значительно снижает нейтрофильную и моноцитарную реакции при воспалении: накопление и функциональную активность нейтрофилов и моноцитов-макрофагов в очаге, выход лейкоцитов из костного мозга в кровь — и увеличивает лимфоцитарную реакцию. При этом введение даларгина дает еще больший эффект, по крайней мере в отношении нейтрофильной реакции, чем только действие эндогенных опиоидов, выявленное нами ранее с использованием неселективного антагониста опиоидных рецепторов налоксона.

Ключевые слова: воспаление, система крови, опиоидные пептиды, даларгин.

В предыдущих исследованиях с использованием неселективного антагониста опиоидных рецепторов налоксона показано, что эндогенные опиоиды являются модуляторами реакций системы крови при воспалении и, таким образом, воспаления в целом. Они уменьшают поступление нейтрофилов и особенно моноцитов и увеличивают выход лимфоцитов из крови в очаг воспаления и из костного мозга в кровь, при этом пролонгируют нейтрофильную реакцию и несколько сокращают моноцитарную [1].

В целях дальнейшего выяснения роли опиоидных пептидов в патогенезе воспаления исследовали влияние синтетического аналога эндогенного лей-энкефалина даларгина на реакции системы крови при воспалении.

Материал и методы. Опыты проведены на 54 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Моделью воспаления служил острый асептический перитонит, вызываемый внутрибрюшинным введением 5 мг λ -карагинена («Sigma», США) в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [2]. В динамике воспаления начиная с 3-го часа по 10-е сутки подсчитывали общее количество лейкоцитов (ОКЛ) и состав их популяций в экссудате и периферической крови, общее количество кариоцитов (ОКК) в костном мозге бедра и миелограмму. Маркерами функционального состояния нейтрофилов очага и крови были активность миелопероксидазы (МПО; К.Ф. 1.11.1.7) и кислой фосфатазы (КФ; К.Ф. 3.1.3.2), моноцитов-мак-

рофагов и лимфоцитов — активность α -нафтилацетатэстеразы (α -НАЭ). Активность МПО, КФ и α -НАЭ определяли цитохимическими методами Грэхема–Кнолля, Берстона и Леффлера соответственно и выражали в средних цитохимических коэффициентах (СЦК) за исключением активности α -НАЭ в лимфоцитах, которую выражали в виде относительного количества клеток, содержащих α -НАЭ [3].

Даларгин вводили в дозе 100 мкг/кг подкожно за 30 мин до воспроизведения воспаления [4].

Статистическую обработку результатов проводили по непарному критерию Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. При воспалении на фоне действия даларгина ОКЛ в экссудате имело тенденцию к увеличению относительно такового при естественном течении воспаления уже в контроле, на 3-м часе, 1-е и 2-е сутки, к уменьшению — на 6-м, 12-м часе и 5-е сутки и было достоверно меньше на 3-и и 10-е сутки (рис. 1, а).

Содержание сегментоядерных нейтрофилов имело заметную тенденцию к уменьшению на 3, 6 и 12-м часе, практически не различалось на 1-е и 2-е сутки и было достоверно меньше на 3-и, 5-е и 10-е сутки. На 5-е и 10-е сутки оно практически не отличалось от контроля, в то время как при обычном ходе воспаления еще оставалось повышенным. Таким образом, нейтрофильная реакция была выражена заметно слабее и заканчивалась раньше (рис. 1, б).

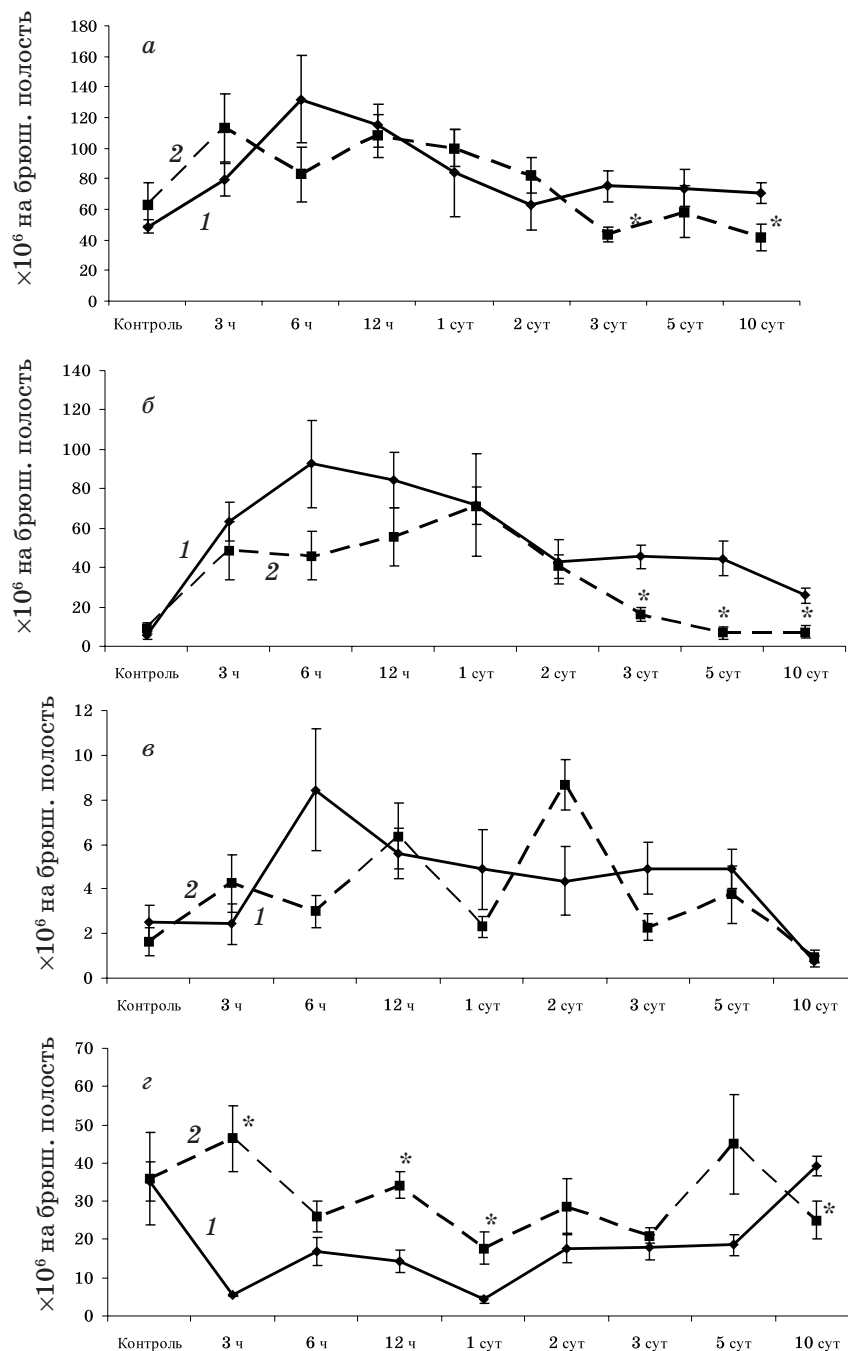


Рис. 1. ОКЛ (а) и содержание сегментоядерных нейтрофилов (б), моноцитов (в) и лимфоцитов (г) в экссудате у крыс в динамике острого асептического перитонита при естественном развитии воспаления (1) и на фоне действия даларгина (2)

Количество моноцитов-макрофагов имело тенденцию к уменьшению в контроле, на 6-м часе, 1-е, 3-и и 5-е сутки и к увеличению — на 3-м часе и 2-е сутки. В целом моноцитарная реакция была выражена заметно слабее: кратковременный максимум числа моноцитов-макрофагов приходился на 2-е сутки, в то время как при естественном ходе воспаления пик наблюдался уже на 6-м часе и количество кле-

ток удерживалось на значительном постоянном уровне с 12-го часа до 5-х суток (рис. 1, в).

Обращает на себя внимание значительное увеличение количества лимфоцитов в экссудате — оно было больше во все сроки исследования за исключением 10-х суток, достоверно — на 3-м, 12-м часе и 1-е сутки, а на 10-е сутки было достоверно меньше, в то время как при естественном течении воспаления содер-

жение лимфоцитов в очаге по сравнению с исходным с 3-го часа по 5-е сутки было значительно снижено, при воспалении на фоне действия даларгина оно снижалось относительно контроля намного меньше и даже имело заметную тенденцию к увеличению на 3-м часе и 5-е сутки (рис. 1, з).

Изучив функциональное состояние лейкоцитов экссудата, мы установили, что актив-

ность МПО в нейтрофилах была выше во все сроки исследования, достоверно — в контроле, на 3-м, 12-м часе, 3-и, 5-е и 10-е сутки (рис. 2, а), что свидетельствует о снижении дегрануляции, т. е. о функциональной активности нейтрофилов. Как известно, зрелые нейтрофилы не способны к синтезу, они получают ферменты в процессе образования в костном мозге, и увеличение активности ферментов в нейтро-

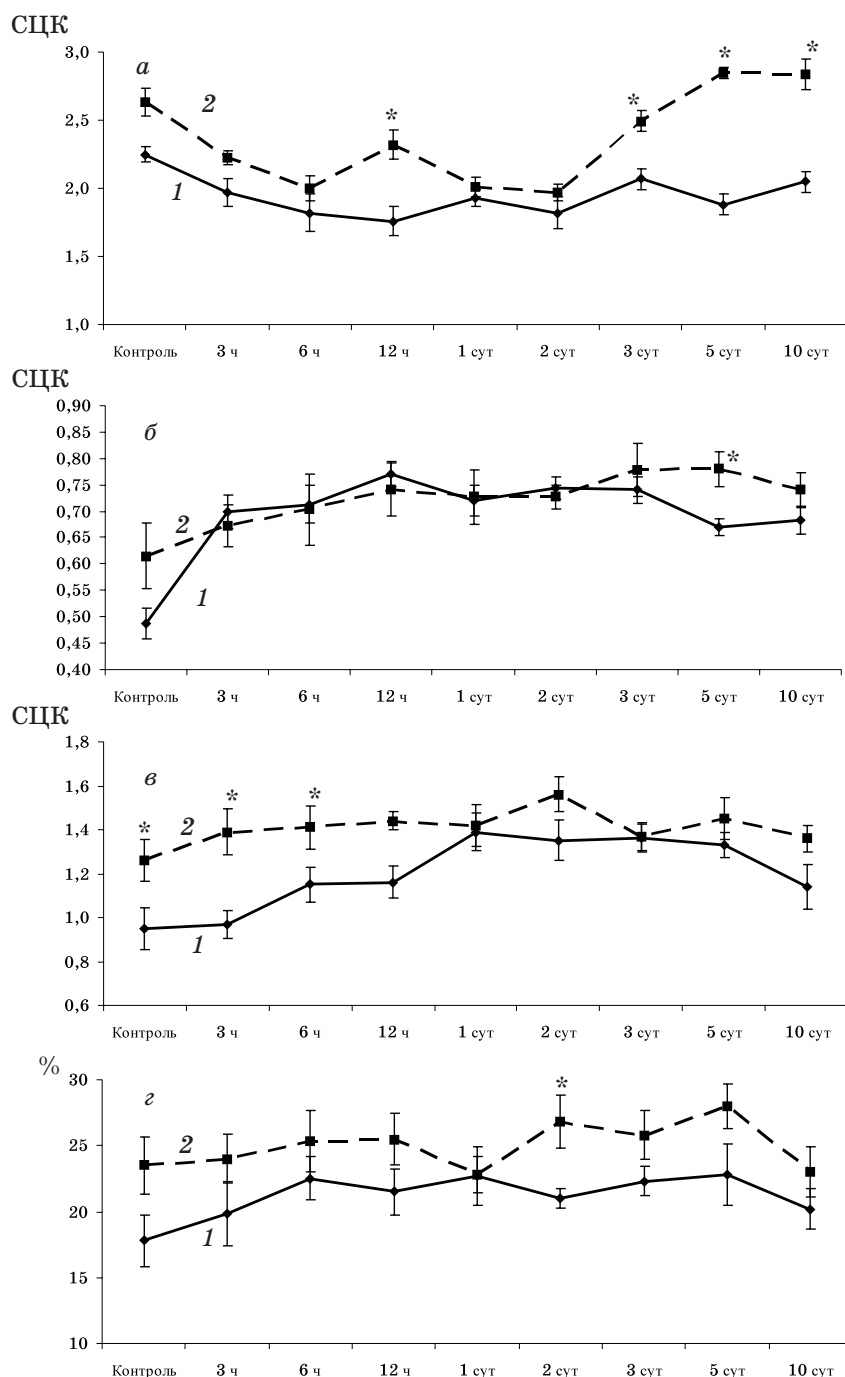


Рис. 2. Активность МПО (а) и КФ (б) в нейтрофилах, α-НАЕ в моноцитах (в) и лимфоцитах (з) экссудата у крыс в динамике острого асептического перитонита при естественном развитии воспаления (1) и на фоне действия даларгина (2)

филах связано с притоком «свежих» нейтрофилов, а снижение — с усилением дегрануляции или уменьшением притока.

Активность КФ в нейтрофилах имела тенденцию к повышению в контроле и на 10-е сутки, а на 5-е сутки была достоверно больше (рис. 2, б). Активность α -НАЭ в моноцитах имела тенденцию к увеличению практически во все сроки исследования и была достоверно повышена в контроле, на 3-м и 12-м часе (рис. 2, в). Количество лимфоцитов, содержащих α -НАЭ, также имело тенденцию к увеличению практически во все сроки исследования и было достоверно повышено на 2-е сутки (рис. 2, г).

В костном мозге ОКК было достоверно больше в контроле, на 3, 6, 12-м часе, 1-е, 3-и и 10-е сутки, меньше — на 2-е сутки и не отличалось от контроля — на 5-е (рис. 3, а).

Содержание незрелых гранулоцитов было больше в контроле, на 3, 6 и 12-м часе, 1-е, 2-е и 3-и сутки и не отличалось от него — на 5-е и 10-е (рис. 3, б). Количество зрелых гранулоцитов было больше в контроле, на 3-м часе и 3-и сутки, меньше — на 2-е и 10-е сутки и не отличалось от контроля в остальные сроки (рис. 3, в). Количество моноцитов было значительно больше в контроле и во все исследуемые сроки воспаления (рис. 3, г).

Содержание лимфоцитов было больше в контроле, на 12-м часе и 1-е сутки, меньше на 2-е сутки и не отличалось в остальные сроки (рис. 3, д).

Таким образом, при воспалении на фоне действия даларгина происходило значительное увеличение ОКК и количества отдельных форм лейкоцитов, особенно гранулоцитов и моноцитов и в меньшей степени лимфоцитов, в костном мозге, что в сочетании со сниженной аккумуляцией гранулоцитов и моноцитов-макрофагов в очаге свидетельствует об уменьшении выхода клеток из костного мозга в кровь.

В периферической крови ОКЛ имело тенденцию к увеличению на 6-м, 12-м часе, 1-е и 2-е сутки, к уменьшению — на 3-и сутки и было достоверно снижено — на 10-е (рис. 4, а). Содержание сегментоядерных нейтрофилов было достоверно меньше на 3-и сутки и имело тенденцию к снижению на 5-е сутки (рис. 4, б). Содержание моноцитов было несколько увеличено до 1-х суток, достоверно — на 12-м часе и 5-е сутки и достоверно снижено на 10-е сутки (рис. 4, в). Содержание лимфоцитов имело тенденцию к увеличению на 6-м, 12-м часе, 2-е и 5-е сутки, к снижению — на 3-и сутки и было достоверно уменьшено на 10-е сутки (рис. 4, г).

Таким образом, количество лейкоцитов в крови изменялось мало, что отражало сочетание снижения аккумуляции клеток в очаге и выхода из костного мозга в кровь.

Изучив функциональное состояние лейкоцитов, мы установили, что активность МПО в нейтрофилах была достоверно снижена на 12-м часе, 1-е и 10-е сутки (рис. 5, а), что, по-видимому, связано со снижением притока нейтрофилов из костного мозга в кровь. Активность КФ в нейтрофилах имела тенденцию к снижению до 3-х суток и к увеличению — на 5-е и 10-е сутки (рис. 5, б). Активность α -НАЭ в моноцитах имела тенденцию к увеличению во все сроки исследования и была достоверно повышена на 6-м часе и 10-е сутки (рис. 5, в). Количество лимфоцитов, содержащих α -НАЭ, имело тенденцию к увеличению практически во все сроки (рис. 5, г).

Следовательно, функциональное состояние лейкоцитов периферической крови также изменялось мало. Главным образом это проявлялось в снижении активности МПО в нейтрофилах.

Таким образом, введение экзогенного опиоида значительно снижает нейтрофильную и моноцитарную реакции при воспалении: накопление и функциональную активность нейтрофилов и моноцитов-макрофагов в очаге, выход лейкоцитов из костного мозга в кровь.

Полученные результаты согласуются с данными о том, что эндогенные опиоиды уменьшают лейкоцитарную реакцию при воспалении, т. е. являются ее модуляторами [1]. Как видно, даларгин особенно уменьшает нейтрофильную реакцию, в то время как эндогенные опиоиды в совокупности — моноцитарную. По-видимому, эндогенные энкефалины имеют отношение к снижению именно нейтрофильной реакции при воспалении, а эндорфины, возможно, — моноцитарной. Как указывалось, эндогенные опиоиды, снижая нейтрофильную реакцию, одновременно продлевают ее, дополнительное же введение экзогенного опиоида не только ее уменьшает, но и значительно сокращает, что может быть эффектом избытка опиоидов при введении их извне в довольно больших дозах.

Вместе с тем при введении даларгина, напротив, заметно усиливается накопление и функциональная активность лимфоцитов в очаге воспаления. Возможно, действие опиоидов на лейкоцитарную реакцию во многом реализуется через активацию лимфоцитов, высвобождение ими лимфокинов, которые в зависимости от концентрации и соотношения могут не только стимулировать, но и угнетать нейтрофильную и моноцитарную реакции (за счет регуляции воспалительных клеток, воспалительных явлений, гемопоэза). Или же, напротив, при избыточном угнетении опиоидами (как в случае их экзогенного введения в довольно больших дозах) нейтрофильной и

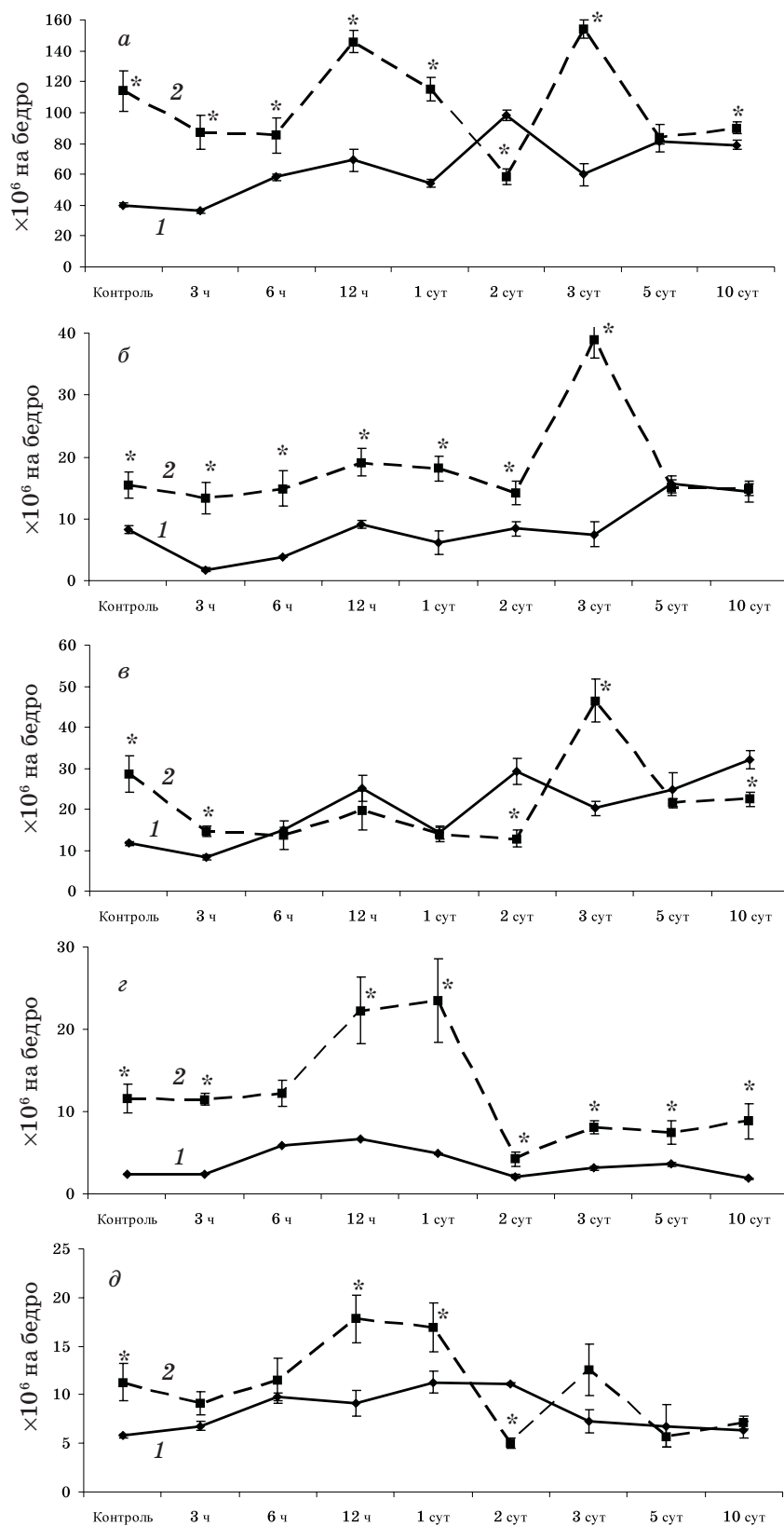


Рис. 3. ОКК (а) и содержание незрелых (б) и зрелых (в) гранулоцитов, моноцитов (г) и лимфоцитов (д) в костном мозге бедра крыс в динамике острого асептического перитонита при естественном развитии воспаления (1) и на фоне действия даларгина (2)

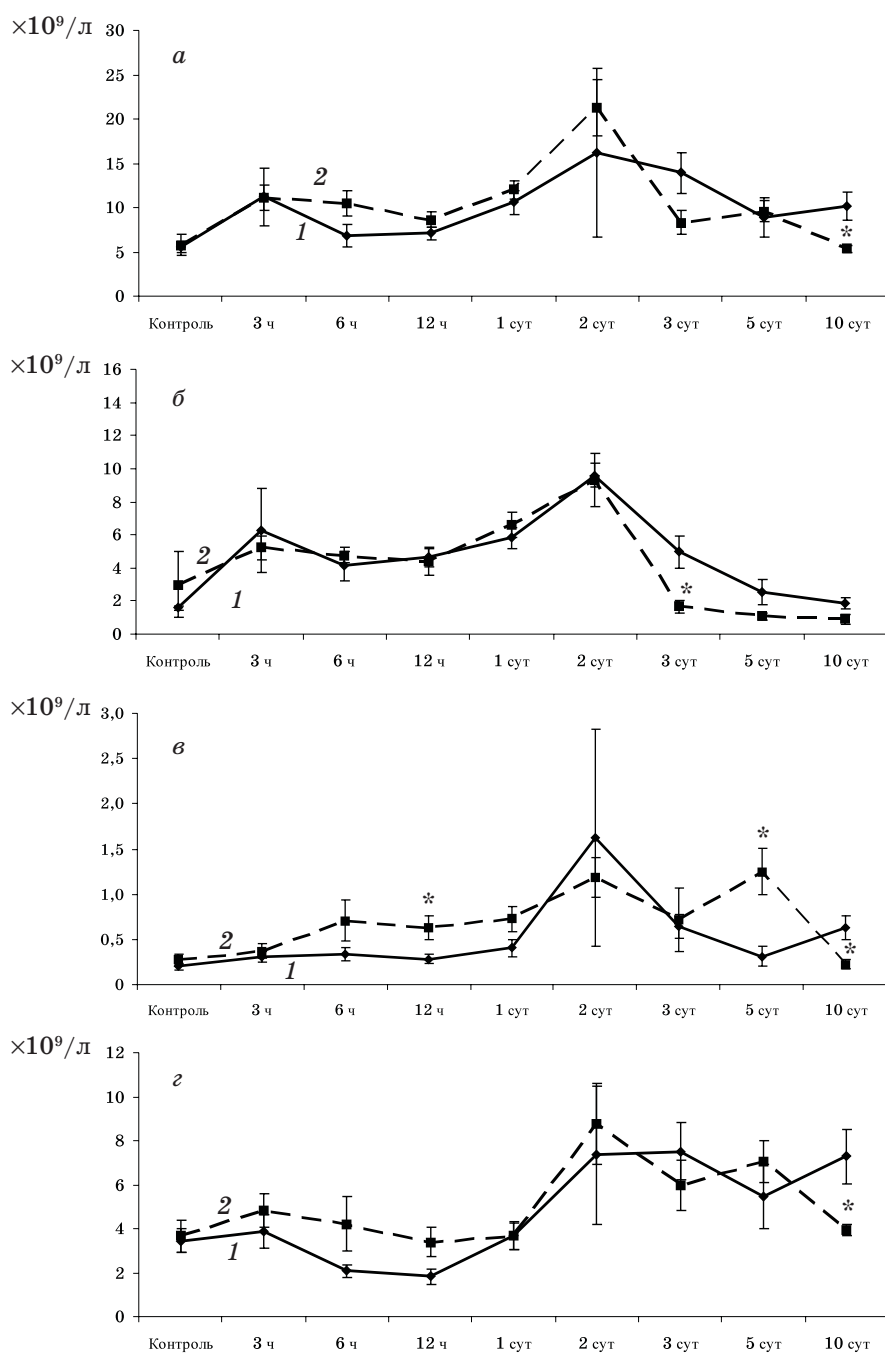


Рис. 4. ОКЛ (а) и содержание сегментоядерных нейтрофилов (б), моноцитов (в) и лимфоцитов (г) в периферической крови крыс в динамике острого асептического перитонита при естественном развитии воспаления (1) и на фоне действия даларгина (2)

моноцитарной реакцией усиленная лимфоцитарная реакция может быть компенсаторной, направленной на стимуляцию (восстановление) нейтрофильной и моноцитарной реакций, или же отражает хронизацию воспаления, возникающую при значительном угнетении нейтрофильной и моноцитарной реакций, так как лимфоциты особенно являются клетками хронического воспаления.

Выводы

1. Введение экзогенного опиоида (даларгина) значительно снижает нейтрофильную и моноцитарную реакции при воспалении: накопление и функциональную активность нейтрофилов и моноцитов-макрофагов в очаге, выход лейкоцитов из костного мозга в кровь. Это подтверждает полученные нами ранее данные о том, что эндогенные опиоиды уменьша-

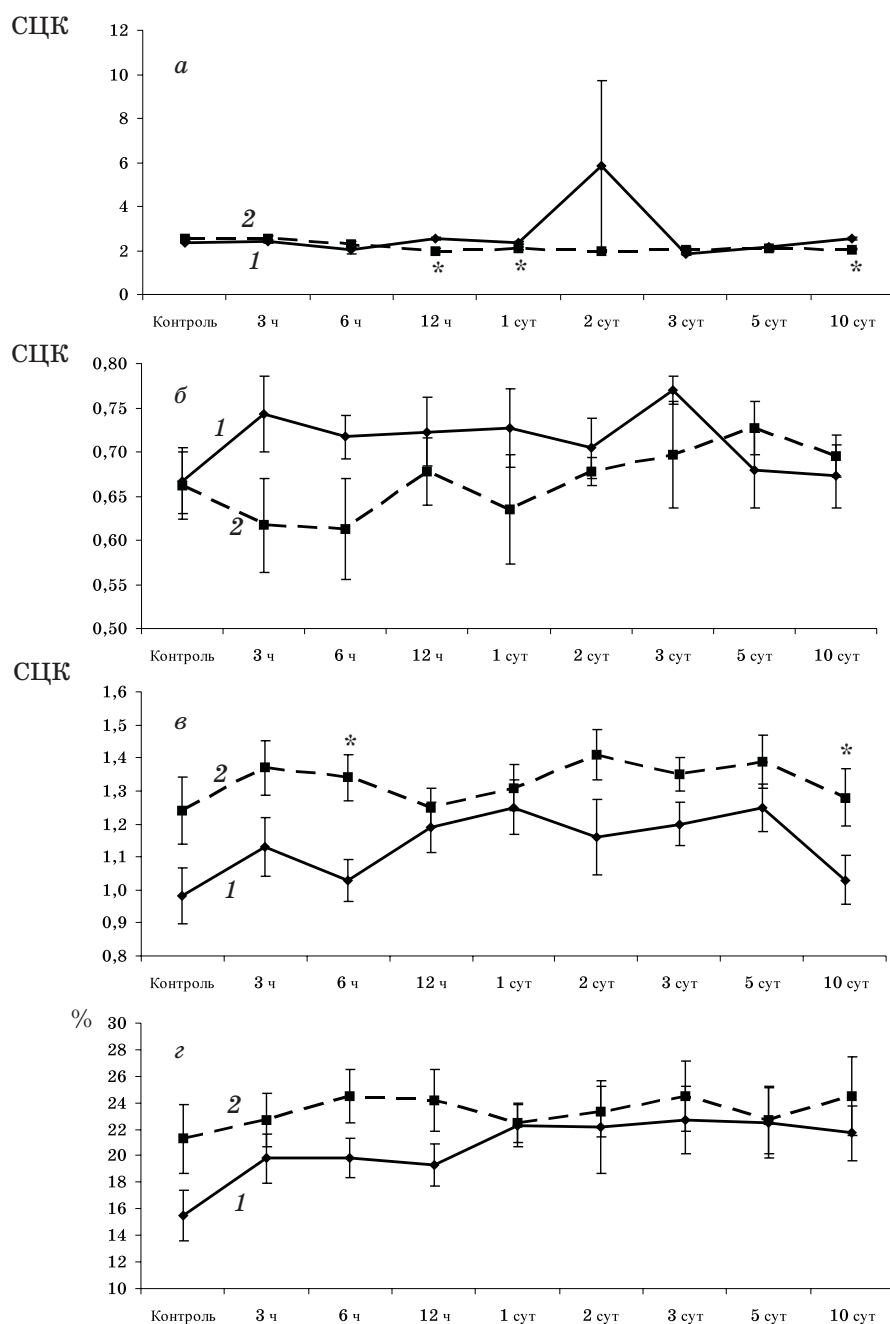


Рис. 5. Активность МПО (а) и КФ (б) в нейтрофилах, α -НАЕ в моноцитах (в) и лимфоцитах (г) периферической крови крыс в динамике острого асептического перитонита при естественном развитии воспаления (1) и на фоне действия даларгина (2)

ют лейкоцитарную реакцию при воспалении, т. е. являются ее модуляторами. При этом введение даларгина дает еще больший эффект, чем только действие эндогенных опиоидов, выявленное с использованием неселективного антагониста опиоидных рецепторов налоксона, по крайней мере в отношении нейтрофильной реакции.

2. Введение даларгина особенно уменьшает нейтрофильную реакцию. Поскольку он яв-

ляется аналогом лей-энкефалина, возможно, что эндогенные энкефалины имеют отношение к снижению нейтрофильной реакции при естественном ходе воспаления.

3. При введении даларгина заметно усиливается накопление и функциональная активность лимфоцитов в очаге воспаления. Возможно, действие опиоидов на лейкоцитарную реакцию во многом реализуется через активацию лимфоцитов.

4. Так как даларгин является неселективным лигандом периферических μ - и δ -опиоидных рецепторов, можно считать, что в реакциях системы крови при воспалении имеет значение тормозящий нейтрофильную и моноцитар-

ную и стимулирующий лимфоцитарную реакцию эффект эндогенных опиоидов (лей-энкефалина) через активацию μ - и δ -опиоидных рецепторов, т. е. в реакции системы крови при воспалении вовлекаются опиатные μ - и δ -рецепторы.

Список литературы

1. Клименко Н.А., Литвиненко Е.Ю. Влияние налоксона на реакции системы крови при воспалении. Медицина сегодня и завтра 2004; 4: 76–80.
2. Клименко Н.А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1993; 116, 9: 249–253.
3. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник; Под ред. В.В. Меншикова. М.: Медицина, 1987. 368 с.
4. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. 276 с.

ВПЛИВ ДАЛАРГІНУ НА РЕАКЦІЇ СИСТЕМИ КРОВІ ПРИ ЗАПАЛЕННІ

М.О. Клименко, О.Ю. Литвиненко

На моделі карагіненового гострого асептичного перитоніту у щурів показано, що введення синтетичного аналога ендogenous опіоїдів (лей-енкефаліну) даларгіну значно знижує нейтрофілну та моноцитарну реакції при запаленні: накопичення і функціональну активність нейтрофілів і моноцитів-макрофагів у вогнищі, вихід лейкоцитів з кісткового мозку в кров — і збільшує лімфоцитарну реакцію. При цьому введення даларгіну дає ще більший ефект, принаймні у відношенні нейтрофільної реакції, ніж тільки дія ендogenous опіоїдів, виявлена нами раніше з використанням неселективного антагоніста опіоїдних рецепторів налоксону.

Ключові слова: запалення, система крові, опіоїдні пептиди, даларгін.

INFLUENCE OF DALARGIN ON THE BLOOD SYSTEM REACTIONS IN INFLAMMATION

N.A. Klimenko, Ye.Yu. Litvinenko

On the model of carrageenan-induced acute aseptic peritonitis in rats it is shown, that administration of synthetic analogue of endogenous opioids (lay-enkephalins) dalargin considerably reduces neutrophilic and monocytic reactions at inflammation: accumulation and functional activity of neutrophils and monocytes-macrophage in a focus, efflux of leukocytes from bone marrow into blood, and increase lymphocytic reaction. Thus, administration of dalargin gives more greater effect, at least in regard to neutrophilic reaction, than only the action of endogenous opioids, found out by us before with the usage of unselective antagonist of opioid receptors naloxone.

Key words: inflammation, blood system, opioid peptides, dalargin.

Поступила 16.04.07

ЗНАЧЕННЯ СПОСОБУ ВВЕДЕННЯ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН КІСТКОВОГО МОЗКУ ДЛЯ СТИМУЛЯЦІЇ ВІДНОВЛЕННЯ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ З ЧАСТКОВОЮ ГЕПАТОЕКТОМІЄЮ

**Л.І. Сімонова, В.З. Гертман, Л.В. Білогурова, Ю.Ю. Мікулінський*,
О.О. Щегельська*, С.І. Рєвєнкова, С.М. Пушкар**

Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМН України, м. Харків

**Лабораторія клітинних біотехнологій ТОВ «Вірола», м. Харків*

В експерименті на білих щурах показана позитивна дія трансплантації стовбурових клітин кісткового мозку на відновлення функціональної активності печінки в процесі її регенерації після часткової гепатоектомії. На ранніх етапах регенерації швидкість відновлення функціональної активності печінки при внутрішньопечінковому введенні стовбурових клітин була вище, ніж при внутрішньовенному.

Ключові слова: стовбурові клітини, кістковий мозок, печінка, білі щури, гепатоектомія.

Взаємозв'язок кровотворних та печінкових клітин добре відомий. Печінка на ранніх етапах ембріогенезу здійснює кровотворну функцію та є джерелом гемопоетичних клітин [1]. Крім того, встановлена принципова можливість диференціювання стовбурових клітин у гепатоцити [2]. Показана клінічна ефективність трансплантації стовбурових клітин кісткового мозку (СККМ) при лікуванні захворювань печінки різного генезу [3–5]. У теперішній час наявність генетичних та інших маркерів у трансплантованих донорських СККМ дозволяє виявляти ці клітини у негемопоетичних тканинах експериментальних тварин і людини, причому найбільша частота їх знаходження характерна саме для печінки [5, 6].

Досі проблеми, пов'язані із з'ясуванням механізмів дії СККМ на відновлення функцій пошкоджених негемопоетичних органів, є предметом численних дискусій, однак участь екзогенних стовбурових клітин у репарації пошкоджених тканин твердо встановлена.

Разом з цим не вирішеними залишається багато проблем застосування СККМ у лікувальній практиці, зокрема способів їхньої трансплантації. Відомо, що велике значення для тривалості функціональної активності стовбурових клітин мають спосіб та місце їхнього введення. У експериментальних та клінічних дослідженнях вивчалися різні способи клітинних трансплантацій — внутрішньом'язові та внутрішньовенні ін'єкції, в тому числі й у портальну вену, а також усередину різних органів — у печінку, селезінку, нирки чи у черевну порожнину [3, 5, 7]. Ступінь ефективності трансплантацій був різним і залежав від низки факторів, наприклад, від сту-

пеня тяжкості печінкової патології, кількості введених клітин і, не в останню чергу, від місця введення клітинного трансплантата. І до тепер вибір оптимального місця трансплантації стовбурових клітин є дискусійним питанням, яке потребує додаткових досліджень.

У зв'язку з цим метою роботи було вивчення ефективності дії СККМ за умов їхнього введення різними способами на відновлення функціональної активності травмованої печінки у процесі її регенерації (після часткової гепатоектомії у щурів).

За найбільш інформативні показники функціональної активності печінки були обрані рівень альбуміну у сироватці крові, активність ферментів переамінування — аспартата аланінамінотрансфераз (АсАТ і АлАТ), концентрація білірубіну, інтегральний показник активності процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) — вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ.

Матеріал і методи. Дослідження проводили на 140 білих безпородних щурах-самцях масою 180–200 г. Експериментальних щурів розподілили на чотири групи: 1-ша — інтактний контроль; 2-га — нелікований контроль, до якого зараховували щурів зі спонтанною регенерацією; 3-тя — щури, яким вводили СККМ внутрішньовенно; 4-та — щури, яким вводили СККМ в печінкову тканину.

Часткову гепатоектомію проводили за модифікованим методом Higgins, Anderson [8, 9]. У процесі операції під ефірним наркозом видаляли 45–50 % печінкової тканини. Спостереження проводили протягом 30 діб після операції. СККМ вводили двома способами: 0,5 мл СККМ безпосередньо під час операції в печін-

кову тканину; 0,5 мл СККМ у розчині Хенкса одразу після операції у хвостову вену щурів.

СККМ виділяли шляхом аспірації із стегнових кісток лабораторних безпородних білих щурів. Клітинну культуру для трансплантації готували відповідно до раніш описаних методів [10]. Культуральне середовище вміщувало стандартне середовище DNEM/F12 з додаванням фетальної бичачої сироватки (FBS), L-глутаміну, NEAA (non-essential amino acids) і 50 мкг/мл гентаміцину (всі реактиви фірми Sigma, США). Клітинну завись розводили в середовищі Хенкса з розрахунку 1 млн. клітин в 1 мл. Підрахунок клітин проводили в камері Горяєва [10].

Визначення рівня альбуміну і білірубину у сироватці крові щурів, активності АлАТ, АсАТ проводили на біохімічному аналізаторі «Діакон ДС» уніфікованими методами за допомогою стандартних наборів. Вміст ТБК-активних продуктів ПОЛ у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом [11].

Показники визначали на 7, 14 та 30-ту добу після операції й трансплантації СККМ. Тварин виводили з експерименту під ефірним наркозом з дотриманням правил евтаназії [12].

Статистичну обробку одержаних результатів проводили за допомогою пакета програм «Statistica».

Результати та їх обговорення. Зміни концентрації альбуміну у сироватці крові щурів після часткової гепатоектомії та трансплантації СККМ наведено у табл. 1.

Таблиця 1. Вплив трансплантації СККМ на концентрацію альбуміну у сироватці крові щурів з частковою гепатоектомією, мг/мл

Термін спостереження, доба	Інтактний контроль (n=35)	Нелікований контроль (n=35)	Трансплантація СККМ	
			внутрішньовенна (n=35)	внутрішньопечінкова (n=35)
7-ма	41,5±1,7 (100)	30,63±1,54* (73,8)	32,30±1,18* (77,8)	34,32±1,90* (82,7)
14-та	—	32,26±1,35* (77,7)	36,80±1,21 [#] (88,7)	37,64±1,07 [#] (90,7)
30-та	—	38,20±1,63 (92,1)	38,60±1,35 (93,0)	40,42±1,10 (97,4)

Примітки: 1. В дужках дані в процентах.

2. $p < 0,05$, відмінності вірогідні відносно показників: * інтактних щурів; [#] щурів з частковою гепатоектомією (нелікований контроль).

З наведених у табл. 1 даних видно, що клітинна трансплантація помітно не впливала на білоксинтетичну функцію печінки протягом першого тижня спостережень. Гіпоальбумінемія спостерігалася в усіх групах експериментальних тварин у межах 73–82 % від нормальних значень ($p < 0,05$). У цей період помітної різниці між вмістом альбуміну у сироватці крові щурів різних груп не зафіксовано. На 14-ту добу у нелікованих тварин показник все ще залишався вірогідно нижче контрольного (на 22 %; $p < 0,05$). У той же час було помітне суттєве підвищення вмісту сироваткового

альбуміну у щурів, яким вводили СККМ, практично до рівня норми незважаючи на спосіб трансплантації. На 30-ту добу спостережень в усіх досліджуваних групах піддослідних тварин рівень альбуміну в сироватці крові повністю відновлювався до норми.

Динаміка активності АлАТ і АсАТ у сироватці крові піддослідних щурів після часткової гепатоектомії та трансплантації СККМ наведена у табл. 2. Встановлено, що активність обох ферментів у тварин усіх груп була вірогідно підвищена відносно контрольних показників протягом першого тижня спостережень. Більшою мірою була підвищена активність АлАТ (у 2,6–3,3 раза; $p < 0,001$), меншою — активність АсАТ (на 60–90 %; $p < 0,01$). На 14-ту добу спостережень у тварин зі спонтанною регенерацією печінки рівень АлАТ залишався все ще підвищеним у 3 рази, а рівень АсАТ — на 84 % відносно норми ($p < 0,01$). У тварин, які отримували клітинну трансплантацію СККМ, активність ферментів у сироватці крові значно знижувалася, причому ступінь зниження залежав від способу введення клітинного трансплантата. Так, якщо у щурів, яким внутрішньовенно вводили СККМ, ще зберігалася підвищення ферментативної активності: АлАТ — приблизно в 2 рази, а АсАТ — в 1,3 раза, $p < 0,05$, то у щурів, яким СККМ вводили в печінкову тканину, практично вже фіксувалася нормалізація показників. При цьому середні рівні активності обох ферментів у сироватці крові щурів 4-ї групи були вірогідно нижчі

($p < 0,05$) за аналогічні показники як у нелікованих тварин, так і у тварин з внутрішньовенним введенням клітинного препарату. Через місяць у тварин зі спонтанною регенерацією печінки рівень активності обох амінотрансфераз у сироватці крові ще залишався підвищеним у 1,5 раза ($p < 0,05$). У тварин, які отримували клітинну трансплантацію, активність показників повністю відновлювалася до норми, причому в цей період різниця між показниками ферментативної активності у щурів, яким вводили СККМ різними шляхами, вже не фіксувалася.

Таблиця 2. Вплив трансплантації СККМ на активність АлАТ та АсАТ

Термін спостереження, доба	Показник	Інтактний контроль (n=35)	Нелікований контроль (n=35)	Трансплантація СККМ	
				внутрішньовенна (n=35)	внутрішньопечінкова (n=35)
7-ма	АлАТ	0,370±0,042 (100)	1,23±0,12* (332,4)	1,02±0,18* (275,7)	0,97±0,09* (262,2)
	АсАТ	0,880±0,076 (100)	1,68±0,12* (191)	1,48±0,13* (168,2)	1,45±0,11* (164,8)
14-та	АлАТ	—	1,13±0,11* (305,4)	0,720±0,065* [#] (194,6)	0,47±0,05* ^{#@} (127,0)
	АсАТ	—	1,62±0,11* (184,1)	1,120±0,075* (127,3)	0,850±0,065* ^{#@} (96,6)
30-та	АлАТ	—	0,58±0,06* (115,7)	0,390±0,035* [#] (105,4)	0,410±0,021* [#] (110,8)
	АсАТ	—	1,34±0,09* (152,3)	0,910±0,045 (103,4)	0,870±0,042* [#] (98,9)

Примітки: 1. В дужках дані в процентах.

2. $p < 0,05$, відмінності вірогідні відносно показників: * інтактних щурів; [#] показників щурів з частковою гепатоектомією (нелікований контроль); [@] щурів з іншим шляхом трансплантації СККМ. Тут і в табл. 3, 4.

Як відомо, підвищення сироваткового рівня амінотрансфераз свідчить про порушення проникності чи руйнування мембран гепатоцитів. Різниця у ступені підвищення активності даних ферментів пов'язана з їхньою внутрішньоклітинною локалізацією. АлАТ знаходиться переважно у цитоплазмі гепатоцитів, тому при будь-яких змінах мембранної проникності цей фермент з легкістю виходить у кровоносне русло, в той час як більш ніж 50 % вмісту АсАТ локалізовано у мітохондріях і для виходу цього ферменту необхідні більш серйозні ушкодження мембран внутрішньоклітинних органел.

Загальновизнано, що будь-які деструктивні процеси в організмі супроводжуються розвитком синдрому пероксидації з викидом продуктів ПОЛ у кров. Основні процеси ПОЛ розвиваються у клітинних мембранах, тому можна вважати, що рівень продуктів ПОЛ у сироватці крові щурів з ушкодженням печінки може бути неспецифічним маркером ступеня деструкції мембран гепатоцитів. Активність ПОЛ оцінювали за вмістом продуктів, які реагують з тіобарбітуровою кислотою, —

так званих ТБК-активних продуктів. Динаміку вмісту ТБК-активних продуктів у сироватці крові піддослідних щурів після часткової гепатоектомії та трансплантації СККМ наведено у табл. 3.

Наведені у табл. 3 дані показують, що у перший тиждень після гепатоектомії рівень ТБК-активних продуктів у сироватці крові був суттєво підвищений в усіх групах піддослідних тварин у 1,7–2,4 раза ($p < 0,001$). Однак вже на 7-му добу спостережень можна відмітити, що швидкість зниження інтенсивності ПОЛ, якщо висновувати за рівнем ТБК-активних продуктів, була різною. У тварин зі спонтанною регенерацією печінки був найбільш високий рівень активації ПОЛ (у 2,4 раза; $p < 0,001$). У тварин, які отримували клітинну трансплантацію, рівень пероксидації був більш помірним (в 1,7 раза; $p < 0,01$) — вірогідно нижчим за такий у нелікованих тварин.

Ще більш виражена різниця у динаміці даного показника була зафіксована на 14-ту добу спостережень. У той час, коли у щурів зі спонтанною регенерацією все ще зберігався високий рівень пероксидації (перевищення

Таблиця 3. Вплив трансплантації СККМ на рівень ТБК-активних продуктів у сироватці крові щурів з частковою гепатоектомією, нмоль/мл

Термін спостереження, доба	Інтактний контроль (n=35)	Нелікований контроль (n=35)	Трансплантація СККМ	
			внутрішньовенна (n=35)	внутрішньопечінкова (n=35)
7-ма	3,55±0,17 (100)	8,52±0,85* [#] (240)	6,21±0,53* [#] (175)	6,07±0,48* [#] (171)
14-та	—	7,75±0,65* (218,3)	5,34±0,44* [#] (150,4)	3,91±0,32* ^{#@} (110,1)
30-та	—	5,43±0,41* (153)	4,15±0,28* [#] (117)	3,75±0,44* [#] (105,6)

норми у 2,2 раза; $p < 0,01$), у щурів, які зазнали внутрішньовенну трансплантацію, відмічалась активація ПОЛ тільки у 1,5 раза, що було вірогідно нижче показників нелікованого контролю, а у щурів, яким проводили внутрішньопечінкову клітинну трансплантацію, вже у цей період зафіксовано повну нормалізацію даного показника. На 30-ту добу спостережень підвищений рівень ТБК-активних продуктів у сироватці був тільки у нелікованих тварин, у решти дані показники відповідали нормальним значенням.

Загальноприйнятим показником стану екскреторної функції печінки є рівень білірубину у сироватці крові, тому ми визначали рівень загального білірубину в крові. Динаміку загального білірубину у сироватці крові щурів з частковою гепатоектомією та трансплантацією СККМ наведено у табл. 4.

Таблиця 4. Вплив трансплантації СККМ на рівень загального білірубину у сироватці крові щурів з частковою гепатоектомією, мкмоль/л

Термін спостереження, доба	Інтактний контроль (n=35)	Нелікований контроль (n=35)	Трансплантація СККМ	
			внутрішньовенна (n=35)	внутрішньопечінкова (n=35)
7-ма	8,21±0,54 (100)	15,74±0,78* (191,7)	12,54±0,87* [#] (152,7)	11,08±0,66* [#] (135)
14-та	–	13,95±1,10* (170)	10,15±0,76 [#] (124,4)	8,45±0,72* [@] (103)
30-та	–	9,68±0,85 (118)	8,64±0,61 (105,2)	8,17±0,55 (99,5)

Із наведених у табл. 4 даних видно, що рівень білірубину у сироватці крові щурів з частковою гепатоектомією був підвищений приблизно у 2 рази упродовж першого тижня спостережень. У піддослідних тварин, які отримували клітинну трансплантацію, також фіксували гіпербілірубінемію, однак значно меншого ступеня (у 1,3–1,5 раза вище за норму; $p < 0,05$). На 14-ту добу гіпербілірубінемія зберігалася тільки у тварин зі спонтанною регенерацією печінки, а у щурів, яким проводили клітинну трансплантацію, практично відновлювався нормальний рівень цього метаболіту. Можна відмітити, що у тварин, які отримували внутрішньотканну трансплантацію клітин, значення показника були ближче до нормальних, ніж у щурів, яким СККМ вводили внутрішньовенно. Через місяць спостережень нормальний вміст білірубину у сироватці крові відновлювався у тварин усіх піддослідних груп.

Проведеними дослідженнями переконливо продемонстровано ефективність використання трансплантації СККМ для відновлення функцій

печінки в процесі її регенерації після часткової гепатоектомії. Так, удвічі скоріше, ніж у тварин без лікування, відновлювалась білоксинтетична функція печінки, хоча на швидкість цього процесу спосіб введення трансплантата не впливав. Можливо, у даному випадку основним фактором дії СККМ могла бути стимуляція синтезу білка у збереженій печінковій тканині.

Між способом введення СККМ та швидкістю відновлення печінкових функцій виявлено певну залежність. При внутрішньопечінковому введенні раніше відновлювався нормальний рівень тих показників, які більш залежать від повноцінності внутрішньоклітинної структури гепатоцитів та органа в цілому, тобто печінкових ферментів, білірубину, та, можливо, антиоксидантних систем, які нейтралізують підвищений рівень ПОЛ. Можна припустити, що для відновлення цих функцій

найбільше значення мала саме стимуляція репаративних процесів, тобто відновлення видаленої печінкової тканини з повноцінними функціональними характеристиками утворених *de novo* гепатоцитів. Очевидно, введені безпосередньо у пошкоджену тканину печінки стовбурові клітини починають раніше функціонувати під впливом специфічного мікрооточення, ніж при внутрішньовенному введенні, коли стовбурові клітини значно пізніше потрапляють у зону травми.

Таким чином, внутрішньотканний спосіб введення, при якому доставка стовбурових клітин здійснюється безпосередньо у зону ушкодження, є більш ефективним при травматичному чи хірургічному пошкодженні органа і дозволяє чинити більш активний вплив на процеси регенерації, особливо на ранніх етапах. Проте, при достатній кількості введених стовбурових клітин обидва методи клітинної трансплантації сприяють оптимізації регенераційних процесів у печінці, про що свідчать дані про відновлення її функціональної активності.

Список літератури

1. Грищенко В.И., Лобынцева Г.С., Вотякова И.А. и др. Гемопозитические клетки эмбриональной печени. К.: Наукова думка, 1988. 192 с.
2. Чертков И.Л., Дризе Н.И. Пластичность костномозговых стволовых клеток. Тер. архив 2004; 7: 5–11.

3. *Fausto N.* Liver regeneration. *Hepatology* 2000; 32, 1: 19–31.
4. *Петренко А.Ю., Грищенко В.И.* Трансплантация стволовых клеток — перспективное направление терапии XXI века. 2. Стволовые клетки из разных источников. *Международ. мед. журн.* 2003; 9, 7: 5–11.
5. *Devine S.M.* Mesenchymal stem cells: will they have a role in the clinic? *Cell. Biochem.* 2002; 38: 73–79.
6. *Владимирская Е.Б.* Биологические основы терапии стволовыми клетками. *Клин. лаб. диагностика* 2006; 4: 26–32.
7. *Daley G., Goodell M., Snyder E.* Realistic prospects for stem cell therapeutics. *Hematology* 2003; 2: 398–418.
8. *Higgins G.M., Anderson R.M.* Experimental pathology of the liver restoration of the liver of white rat following partial swegical removal. *Arch. Path.* 1931; 12: 186–188.
9. *Child C.G., Barr D., Halswarde G.K.* Liver regeneration following portal-canal transposition in dogs. *Ann. Surg.* 1953; 136: 600–602.
10. *Щегельская Е.А., Микулинский Ю.Е., Ревущин А.В. и др.* Плюрипотентность клеток стромы костного мозга и перспективы их использования в клеточной терапии. *Онтогенез* 2003; 34, 3: 228–235.
11. *Медицинские лабораторные технологии: Справочник; Под ред. А.И. Карпищенко.* СПб., 1999; 1: 109–118.
12. *European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes* Council of Europe. Strasbourg, 1986. 53 p.

ЗНАЧЕНИЕ СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОСТНОГО МОЗГА ДЛЯ СТИМУЛЯЦИИ ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПЕЧЕНИ КРЫС С ЧАСТИЧНОЙ ГЕПАТОЭКТОМИЕЙ

Л.И. Симонова, В.З. Гертман, Л.В. Белогурова, Ю.Е. Микулинский, Е.А. Щегельская, С.И. Ревенкова, С.Н. Пушкарь

В эксперименте на белых крысах было показано положительное воздействие трансплантации стволовых клеток костного мозга на восстановление функциональной активности печени в процессе ее регенерации после частичной гепатозэктомии. На ранних этапах регенерации скорость восстановления функциональной активности печени при внутривенном введении стволовых клеток была выше, чем при внутривенном.

Ключевые слова: *стволовые клетки, костный мозг, печень, белые крысы, гепатозэктомия.*

THE IMPORTANCE OF BONE MARROW STEM CELLS INJECTION METHOD FOR STIMULATION OF RAT LIVER FUNCTIONAL ACTIVITY REPAIR AT PARTIAL HEPATOECTOMY

L.I. Simonova, V.Z. Gertman, L.V. Belogurova, J.E. Mikulinsky, E.A. Tshhegelska, S.I. Revenkova, S.N. Pushkar

The positive influence of bone marrow stem cells transplantation for liver functional activity repair in processes its regeneration after partial hepatoectomy was been shown in experiments on the white rats. The liver functional activity repair rate at early stages of regeneration was higher at intrahepatic stem cells injection in comparison with intravenous method.

Key words: *stem cells, bone marrow, liver, white rats, hepatoectomy.*

Поступила 19.02.07

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ДОФАМИНА В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРКИНСОНИЗМЕ ДО И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННЫХ ЭМБРИОНАЛЬНЫХ НЕРВНЫХ И НЕЙРОИНДУЦИРОВАННЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК

В.А. Пятикоп

Харьковский государственный медицинский университет

Изучена динамика содержания дофамина в подкорковых структурах головного мозга крыс с экспериментальным паркинсонизмом до и после введения суспензий криоконсервированных эмбриональных нервных клеток и клеток стромы костного мозга, индуцированных в нейробласты. Показано, что анодный электролиз черной субстанции вызывает изменения уровня дофамина в хвостатом ядре, а введение клеточных суспензий приводит к коррекции уровня дофамина. Более эффективным явилось введение нейроиндуцированных стромальных клеток.

Ключевые слова: дофамин, экспериментальный паркинсонизм, эмбриональные нервные клетки, клетки стромы костного мозга.

Как известно, в основе патогенеза паркинсонизма лежит дофаминергическая концепция, которая основывается на ряде объективных данных [1]. Основными из них являются следующие. Во-первых, наибольшая концентрация дофамина определяется в ганглиях экстрапирамидной системы (80 % дофамина содержится в клетках полосатого тела — скорлупе и хвостатом ядре). Во-вторых, грубая морфологическая деструкция черной субстанции (substantia nigra, SN), являющейся основным источником синтеза дофамина, приводит к полному исчезновению дофамина в полосатом теле при отсутствии структурных нарушений его клеток. В-третьих, возможно создание моделей экспериментального паркинсонизма путем деструкции SN. В-четвертых, концентрация дофамина в образованиях экстрапирамидной системы при постэнцефалитическом, атеросклеротическом, посттравматическом, токсическом и экспериментальном паркинсонизме снижается. В-пятых, после приема предшественников дофамина наступает регресс основных симптомов паркинсонизма (ригидность, дрожание, брадикинезия) [1]. Интересно, что клинические проявления паркинсонизма наступают после того, как погибнет 65–80 % пигментных дофаминпродуцирующих клеток SN [2]. Поэтому изучение динамики содержания дофамина в структурах головного мозга и путей коррекции уровня дофамина при паркинсонизме является актуальным.

Исходя из главных положений данной концепции, развились и основные направления лечения больных паркинсонизмом. Так,

заместительная терапия ДОФА-содержащими препаратами («Левапа», «Наком», «Синемет», «Мадопар») на определенном этапе является эффективным средством против ригидности, акинезии и в меньшей степени — против тремора. Применяя препараты — ингибиторы моноаминоксидазы, можно затормозить процесс распада дофамина. Воздействуя таким образом на все звенья патогенеза паркинсонизма, можно добиться эффекта от лечения больных паркинсонизмом. Этот принцип является главной составляющей концепции Н.Г. Крыжановского о комплексном лечении больных паркинсонизмом [3].

В последнее время появилось множество публикаций об эффективности клеточной терапии при паркинсонизме, которая предполагает применение фетальных клеток и аутологичных клеток костного мозга, индуцированных в нейробласты [4–7]. Введением суспензии клеток мезенцефального эмбрионального мозга с высоким содержанием дофаминергических клеток можно добиться хорошего восстановления двигательных нарушений и нормализации уровня дофамина в структурах мозга при экспериментальном паркинсонизме [8]. Однако остается недостаточно изученным механизм действия введенных стромальных клеток, индуцированных в нейробласты, на уровень дофамина.

Целью настоящей работы явилось изучение динамики содержания дофамина в структурах головного мозга при экспериментальном паркинсонизме до и после введения криоконсервированных эмбриональных нервных

клеток (КЭНК) и нейроиндуцированных стромальных клеток (КСКМ).

Материал и методы. Экспериментальные исследования были проведены в соответствии с правилами «Европейской конвенции защиты позвоночных животных, используемых в научных целях» (Страсбург, 1985).

Исследование выполнено на 78 половозрелых беспородных крысах-самцах средней массой 300 г. Контрольную (I, интактную) группу составили 6 животных; II — 24 животных с двусторонней деструкцией SN; III — 24 животных с моделью паркинсонизма, которым вводили КЭНК; IV — 24 животных с моделью паркинсонизма, которым вводили КСКМ, индуцированные в нейробласты.

Моделирование паркинсонизма. Создание модели паркинсонизма проводили с помощью стереотаксической операции с использованием атласа стереотаксических координат Е. Фифковой и Дж. Маршалла. Анодный электролиз SN проводили током напряжением 12 В, с силой тока 3 мА и экспозицией 8–12 с по описанной нами ранее методике [7].

Получение КЭНК. Источником КЭНК были эмбрионы крыс в сроки гестации 17–18 дней. Полученную суспензию ЭНК инкубировали при температуре +4 °С в 15 % растворе криопротектора 1,2-пропандиол, приготовленном на растворе Хенкса, содержащем 1 % сахарозы. Замораживание проводили по двухэтапной программе: I этап — до –80 °С со скоростью 10 °С/мин; II — погружение в жидкий азот, что соответствует скорости –400 °С/мин. Отогрев проводили на водяной бане при температуре +40 °С в течение 1–2 мин [9].

Культивирование и индукция КСКМ в нейробласты. КСКМ выделяли из бедренной кости крысы и рассеивали в культуральные флаконы в среде DMEM/F12 с 20 % фетальной бычьей сыворотки. Через 24 ч культивирования среду сливали и тщательно промывали раствором Хенкса, после чего добавляли свежую среду и культивировали стромальные клетки при 37 °С в течение 14 сут до образования клеточного монослоя, меняя среду каждые 3 сут. Для индукции дифференцировки стро-

мальных клеток в нейробласты их инкубировали в растворе ретиноевой кислоты (10^{-6} М) в течение 2 ч при 37 °С [7].

Животным стереотаксически вводили 300–500 тыс. клеток (как КЭНК, так и индуцированных КСКМ) в зону деструкции.

Изменения содержания дофамина в структурах головного мозга крыс, которым моделировали паркинсонизм, изучали по Colin, Tor (1978) в нМ/сут через 5, 15, 30 и 50 сут.

Маркировка и выявление клеток. Для выявления возможных скрытых повреждений ЭНК после криоконсервирования использовали люминесцентный микроскоп и флуоресцентный зонд — флуоресцеиндиацетат (ФДА), который как гидрофобное соединение в концентрации 10^{-8} М добавляли в используемые среды. ФДА, проникая в клетки, под действием внутриклеточных гидролаз, распадается на флуоросцеин и 2 молекулы уксусной кислоты. Являясь нефлуоресцирующим соединением, зонд гидролизует и приводит к резкому свечению внутриклеточного флуоресцеина под действием УФО.

Культуру с дифференцирующимися КСКМ промывали раствором Хенкса и фиксировали в 4 % формальдегиде не менее 30 мин прямо в культуральных сосудах. Зафиксированные клетки трижды промывали в растворе Хенкса и последовательно инкубировали в 0,3 % растворе перекиси водорода в течение 30 мин и 5 % растворе бычьего сывороточного альбумина в течение 1 ч на растворе Хенкса для того, чтобы избежать неспецифического связывания антител. Для иммуноцитохимического выявления белков, специфичных для нервных клеток, использовали белок нестин и белок промежуточных филаментов виментин.

Результаты и их обсуждение. Проведенными исследованиями показано, что использованная программа замораживания ЭНК позволила сохранить до 80 % жизнеспособных клеток. Примеры жизнеспособных ЭНК, тестированных с помощью флуоресцентного зонда, показаны на рис. 1.

Под действием ретиноевой кислоты около 30 % КСКМ крысы на 3–6-е сутки индукции

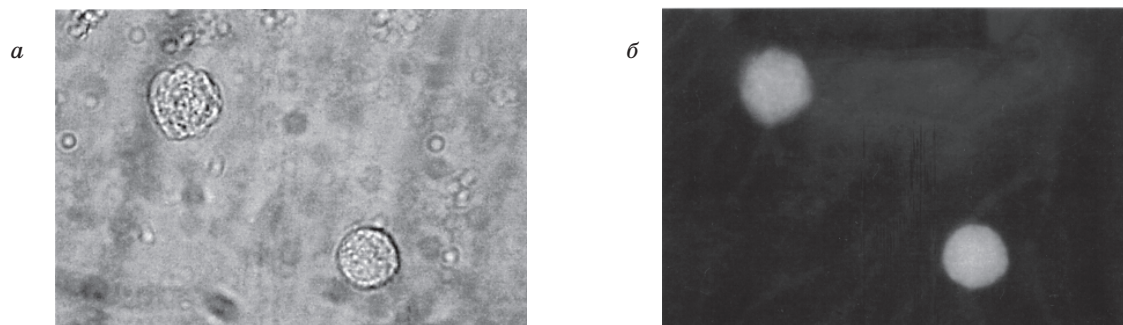
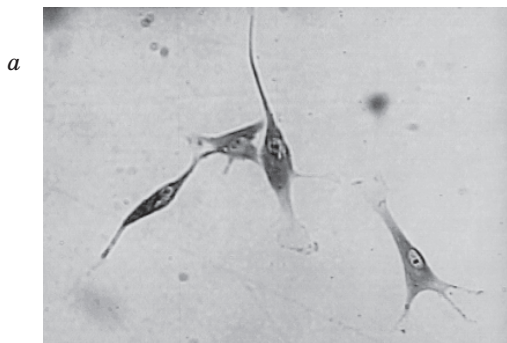


Рис. 1. КЭНК крысы в сроки гестации 17 дней. Световая (а) и люминесцентная (б) микроскопия, х 200

дифференцируются в нейробласты, которые представлены на рис. 2.

По мнению специалистов в области моделирования паркинсонизма, идиопатический



Введение КЭНК в зону деструкции практически не оказывает влияния на содержание дофамина в зоне фронтальной коры, однако существенно корректирует его уровень в облас-

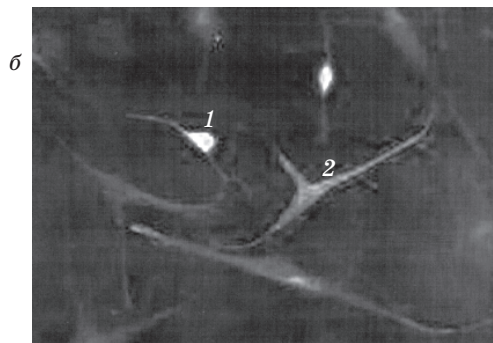


Рис. 2. Мультиполярные нейробласты крысы. Окраска метиленовым синим, $\times 300$ (а). Иммуноцитохимическая окраска на нестин (1). КСКМ крысы, экспрессирующая виментин (2), $\times 200$ (б)

паркинсонизм как системное прогрессирующее заболевание во всех его проявлениях, включая моторные, когнитивные, депрессивные и вегетативные нарушения, теоретически может быть смоделирован только на приматах. Однако наиболее значимый при паркинсонизме комплекс двигательных расстройств возможно воспроизвести у грызунов путем локального разрушения компактной части SN [10]. По данным [11], для получения зоны деструкции в подкорковом ядре крысы до 1 мм необходимо произвести электролитическое разрушение, пропуская анодный ток в 1 мА в течение 10 с через кончик электрода нержавеющей стали диаметром 0,2 мм. В результате электролиза SN дегенерация возникает последовательно в нейронах, пересекающих ножки мозга, внутреннюю капсулу и неостриатум [1].

Двусторонняя деструкция SN вызывает развитие характерных для модели паркинсонизма двигательных и поведенческих нарушений, а также морфологическую картину, описанные нами в [9]. Проанализировав динамику уровня содержания дофамина в структурах головного мозга крыс с моделью паркинсонизма в одни и те же сроки (5, 15, 30 и 50 сут), можно отметить следующее. В контрольной группе нигрэктомизированных животных не наблюдается достоверное изменение содержания дофамина в моторной коре, хотя можно отметить некоторую тенденцию к уменьшению уровня дофамина во фронтальной коре животных. На 30-е сутки уровень дофамина во фронтальной коре несколько повышается и остается на одном уровне до 50-х суток.

Несколько иная динамика наблюдается в хвостатом ядре — значительное (почти в 3 раза) снижение концентрации дофамина в хвостатом ядре после деструкции SN и некоторое увеличение содержания дофамина на 30–50-е сутки.

ти хвостатого ядра. Максимальным сроком увеличения уровня дофамина, стимулированного введением КЭНК, являются 15–30-е сутки, что совпадает с данными [12], а также ранее нами опубликованными результатами [9]. В дальнейшем отмечается стабильное содержание дофамина во фронтальной коре и тенденция к нормализации его уровня в хвостатом ядре. При этом наблюдается постепенное восстановление двигательных расстройств в виде регресса тремора и ригидности мышц, «манежного» бега, монотонного движения головой, «горбоподобного» изгиба туловища и др. [13], рис. 3.

Введение КСКМ, индуцированных в нейробласты, животным с экспериментальным паркинсонизмом приводит к незначительному повышению уровня дофамина во фронтальной коре на 5-е сутки после операции и практически к стабилизации его уровня до 50-х суток.

Так же, как и у крыс с экспериментальным паркинсонизмом после введения КЭНК, у животных с введенными КСКМ нормализуется уровень дофамина в хвостатом ядре к 15-м суткам. Однако дальнейшая динамика содержания дофамина у животных данной группы отличается медленно прогрессирующим увеличением уровня дофамина в хвостатом ядре вплоть до 50-х суток (рис. 4). Сопоставляя динамику уровня дофамина у крыс этой группы с восстановлением двигательных расстройств, можно провести некоторую параллель в положительном течении этих процессов. Однако, учитывая тот факт, что спонтанный регресс двигательных нарушений у животных контрольной группы наступает к 50-м суткам, проводить какие-либо сопоставления между уровнем дофамина и двигательными функциями у животных с введенными клетками в эти сроки не представляется возможным. Кроме того, необходимо учитывать также возмож-

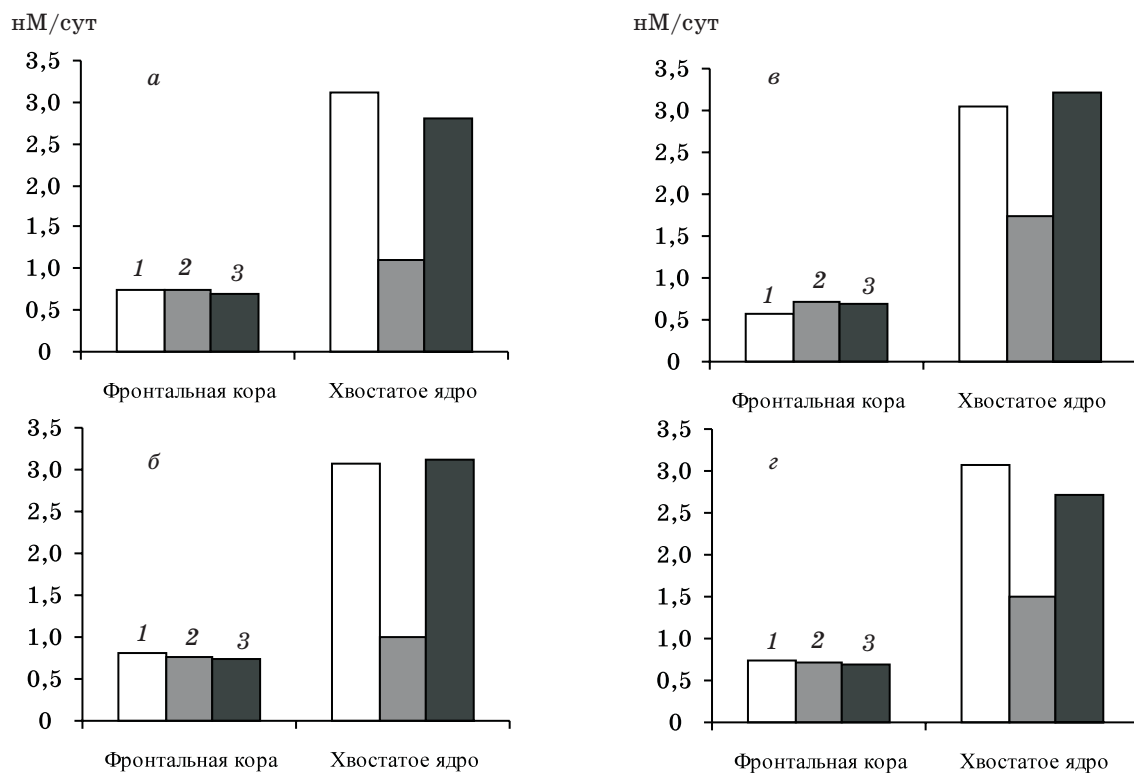


Рис. 3. Изменения содержания дофамина в структурах головного мозга intactных животных (1) и крыс через 5 (а); 15 (б); 30 (в) и 50 сут (г) после деструкции SN (2) и деструкции с трансплантацией КЭНК (3); $p < 0,05$ по сравнению с intactными крысами

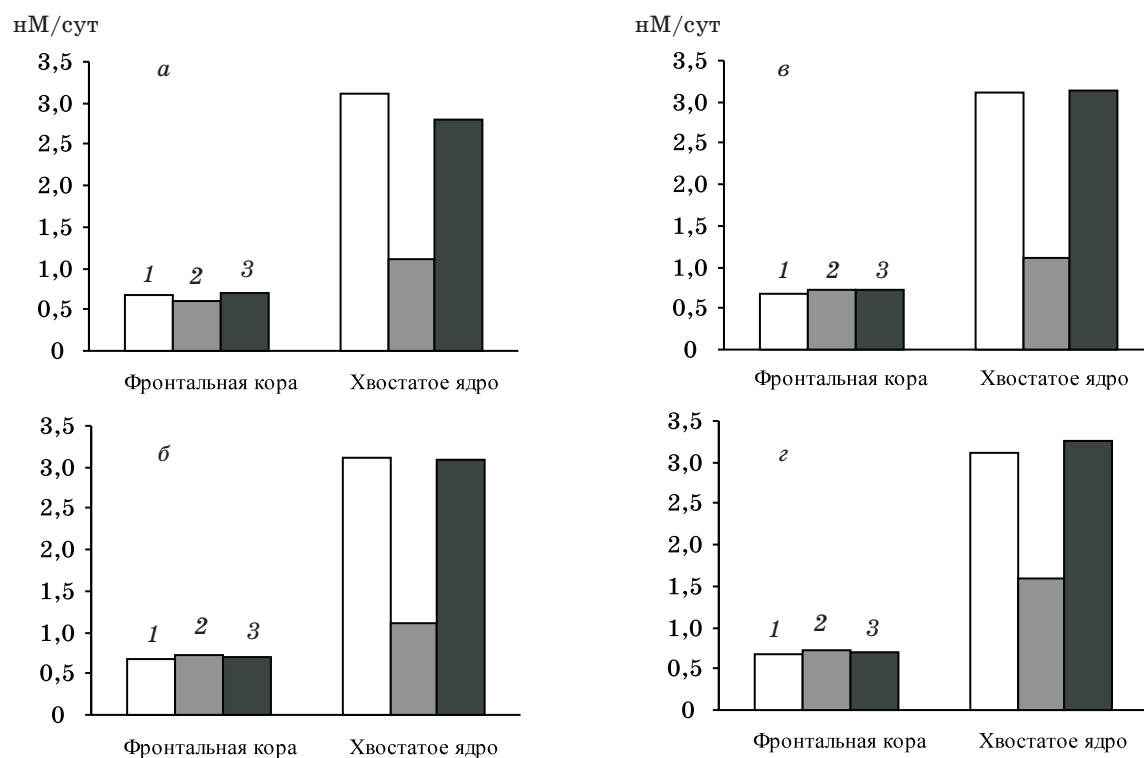


Рис. 4. Изменения содержания дофамина в структурах головного мозга intactных крыс (1) и крыс через 5 (а); 15 (б); 30 (в) и 50 сут (г) после деструкции SN (2) и деструкции с трансплантацией КСКМ (3); $p < 0,05$ по сравнению с intactными крысами

ность компенсаторного замещения уровня дофамина за счет мезокортикальной и мезолимбической дофаминергических систем [14].

По нашему мнению, отмеченные положительные сдвиги в содержании дофамина в структурах мозга экспериментальных животных, которым вводили КЭНК или КСКМ, можно объяснить их корригирующим воздействием на дисфункцию дофаминергической системы, вызванной деструкцией SN. Более продолжительное повышение уровня дофамина после введения КСКМ, индуцированных в нейробласты, по-видимому, можно объяснить плюрипотентностью стромальных клеток, которые после введения в зону повреждения (в наших экспериментах SN) дифференцируются в нервные дофаминпродуцирующие клетки. Для объективного подтверждения данного предположения необходимо специальное изучение экспрессии пересажеными нейронами тирозингидроксилазы, молекул переносчика дофамина (vesicular monoamine transporter) и других экспрессирующих веществ, специфичных для дофаминергических нейронов [6], а также прижизненное определение уровня дофамина в структурах мозга с помощью микродиализа [10].

Список литературы

1. Левин С.Л. Дофаминергическая концепция паркинсонизма и лечение его L-ДОФА. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1972; 72, 9: 1418–1426.
2. Boraud T., Bezard E., Bioulac B., Gross C.E. From single extracellular unit recording in experimental and human Parkinsonism to the development of a functional concept of the role played by the basal ganglia in motor control. Prog. Neurobiol. 2002; 66, 4: 265–283.
3. Крыжановский Г.Н., Карабань И.Н., Магаева С.В. и др. Болезнь Паркинсона. М.: Медицина, 2002. 335 с.
4. Шабалов В.А., Федорова И.В., Угрюмов М.В. Нейротрансплантация в лечении болезни Паркинсона (катамнез). Журн. вопр. нейрохирургии 2002; 2: 29–33.
5. Чехонин В.П., Лебедев С.В., Дмитриева Т.Б. и др. Сравнение эффективности клеточных препаратов из эмбрионального вентрального мезенцефалона различных сроков пренатального периода при интратриарной трансплантации крысам с 6-OHDA-паркинсонизмом. Бюл. эксперим. биологии 2002; 6: 701–706.
6. Цымбалюк В.И., Медведев В.В. Нейрогенные стволовые клетки. К., 2005. 587 с.
7. Пятикоп В.А., Щегельская Е.А., Горбач Т.В. и др. Динамика изменений уровня дофамина в головном мозге и крови крыс с моделью паркинсонизма после трансплантации клеток стромы костного мозга, индуцированных в нейробласты. Проблемы криобиологии 2005; 15, 3: 452–454.
8. Кухарчук О.Л., Радченко В.В., Сирман В.М., Сагач В.Ф. Вплив трансплантації ембріональних плюрипотентних прогеніторних клітин на показники апоморфінового тесту — результати дев'ятимісячного спостереження. Трансплантологія 2005; 8, 1: 59–62.
9. Пятикоп В.А., Карамышев В.Д., Шеверева В.М., Дворцовой В.К. Гистологический анализ изменений тканей головного мозга крыс с экспериментальным паркинсонизмом до и после трансплантации криоконсервированных эмбриональных нервных клеток. Проблемы криобиологии 2006; 16, 2: 211–216.
10. Чехонин В.П., Баклаушев В.П., Дмитриева Т.Б. Моделирование болезни Паркинсона и объективизация дисфункции nigrostriарной системы. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2004; 104, 1: 59–68.
11. Буреш Я., Бурешова О., Джозеф П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высшая школа, 1991: 399.
12. Цимбалюк В.І., Васильєва І.Г., Олексенко Н.П. та ін. Нарощування дофамінергічних нейронів із стовбурових клітин головного мозку ембріонів людини. XI Конгрес СФУЛТ. Полтава–Київ–Чікаго. Сб. тез. К., 2006: 412–413.
13. Пятикоп В.А., Григорова И.А. Сравнительная характеристика динамики двигательных нарушений и их сопоставление с морфофункциональными особенностями при экспериментальном паркин-

Выводы

1. Моделирование экспериментального паркинсонизма путем деструкции черной субстанции приводит к изменениям содержания дофамина в структурах головного мозга животных — к незначительному снижению во фронтальной коре и выраженному уменьшению уровня дофамина в хвостатом ядре.

2. Криоконсервирование эмбриональных нервных клеток по предложенной методике позволяет сохранить 80–85 % жизнеспособных клеток.

3. Индукция ретиноевой кислотой нейроиндуцированных стромальных клеток позволяет получить жизнеспособные нейробласты.

4. Введение суспензий клеток (криоконсервированных эмбриональных нервных клеток и клеток стромы костного мозга, индуцированных в нейробласты) способствует восстановлению уровня дофамина в хвостатом ядре у животных с экспериментальным паркинсонизмом.

5. Более продолжительное повышение уровня дофамина в хвостатом ядре после введения нейроиндуцированных стромальных клеток можно объяснить их возможной дифференцировкой в дофаминергические.

сонизме после введения криоконсервированных эмбриональных нервных клеток и нейроиндуцированных in vitro стромальных клеток. Укр. вісн. психоневрології 2007; 15: 51–53.

14. Deumens R., Blokland A., Prickaerts J. Modelling Parkinson's disease in rats: an evaluation of 6-OHDA lesions of the nigrostriatal pathway. Exp. Neurol. 2002; 175: 303–317.

ДИНАМІКА ВМІСТУ ДОФАМІНУ В СТРУКТУРАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАРКІНСОНІЗМІ ДО ТА ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ КРІОКОНСЕРВОВАНИХ ЕМБРІОНАЛЬНИХ НЕРВОВИХ ТА НЕЙРОІНДУКОВАНИХ СТРОМАЛЬНИХ КЛІТИН

В.О. П'ятикоп

Вивчено динаміку вмісту дофаміну в підкіркових структурах головного мозку щурів з експериментальним паркінсонізмом до та після введення суспензій кріоконсервованих ембріональних нервових клітин та клітин строми кісткового мозку, індукованих в нейробласти. Показано, що анодний електроліз чорної субстанції викликає зміни рівня дофаміну у хвостатому ядрі, а введення клітинних суспензій приводить до корекції рівня дофаміну. Більш ефективним було введення нейроіндукованих стромальних клітин.

Ключові слова: дофамін, експериментальний паркінсонізм, ембріональні нервові клітини, клітини строми кісткового мозку.

THE DOPHAMIN LEVEL DYNAMICS IN BRAIN STRUCTURES IN EXPERIMENTAL PARKINSONISM BEFORE AND AFTER THE INJECTION OF CRYOPRESERVED EMBRYONIC NEURAL AND NEUROINDECEDED STROMAL CELLS

V.A. Pyatikop

The dophamin level dynamics in subcortical rat brain structures with experimental parkinsonism has been studied before and after the injection os suspensions of cryopreserved embryonic neural cells and bone marrow stromal cells, induced in neuroblasts. Anode electrolyse has been shown to cause changes of dophamin level in nucleous caudatus and cell suspension injection results in dophamin level correction. Neuroinduced stromal cells injection has turned out to be more effective.

Key words: dophamin, experimental parkinsonism, embryonic neural cells, bone marrow stromal cells.

Поступила 17.04.07

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТИМУСА ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ ВИЧ-ИНФИЦИРОВАННЫХ МАТЕРЕЙ (СООБЩЕНИЕ 1)

И.В. Сорокина, С.А. Шерстюк*, И.Н. Питенько

Харьковский государственный медицинский университет

** Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина*

В целях выявления морфологических особенностей центрального органа иммуногенеза — тимуса — у плодов и новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей был изучен эпителиальный компонент органа с использованием гистологических, гистохимических, иммуногистохимических и морфометрических методов. Выявлены морфологические признаки выраженной недостаточности со стороны как эпителиального, так и лимфоидного компонентов железы, что приводит к развитию простой дисплазии (20,0 % наблюдений) и дисплазии с выраженной атрофией (80,0 % наблюдений). Со стороны эпителиального компонента тимуса во всех структурно-функциональных зонах дольки отмечены как качественные, так и количественные изменения, свидетельствующие о снижении функциональной активности эпителиального компонента вследствие нарушений в эмбрио- и фетогенезе органа и в результате срыва компенсаторных реакций, возникшего на фоне внутриутробного перенапряжения.

Ключевые слова: *тимус, ВИЧ-инфекция, плод, новорожденный.*

Проблема внутриутробной ВИЧ-инфекции является актуальной в связи с возможностью трансплацентарной передачи вируса иммунодефицита человека от ВИЧ-инфицированных матерей. В настоящее время в мире насчитывается 42–60 млн. ВИЧ-инфицированных [1]. По данным ВОЗ, ежегодно инфицируется до 800 тыс. детей, в том числе и внутриутробно [2]. В 2005 году в России было зарегистрировано 12 727 инфицированных детей, из них рожденных от ВИЧ-инфицированных матерей 11 530. По официальным данным в Украине к началу 2004 года было 67 тыс. инфицированных, среди них 70 % — лица в возрасте 20–40 лет. Среди этой категории отмечаются и женщины детородного возраста, а следовательно, внутриутробная ВИЧ-инфекция имеет веские предпосылки к распространению. По данным Международного альянса по ВИЧ/СПИД, в Украине к февралю 2006 года было 103 572 инфицированных ВИЧ, в том числе 13 753 ребенка. В 2006 году терминальная стадия ВИЧ-инфекции — СПИД развилась у 17 692 больных, в том числе у 609 детей.

Известно, что дети, рожденные от ВИЧ-инфицированных матерей, подвержены различным инфекционным и соматическим заболеваниям, а иммунологические показатели крови у них часто отличаются от таковых у здоровых детей [2, 3].

Не исключена возможность внутриутробного нарушения закладки и развития органов иммунной системы при внутриутробном инфицировании ВИЧ. Данные литературы, ка-

сающиеся этого вопроса, противоречивы и многочисленны.

Цель настоящего исследования — выявление морфологических особенностей центрального органа иммуногенеза — тимуса — у плодов и новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей. В данном сообщении мы акцентируем внимание на морфофункциональном состоянии эпителиального компонента тимусов.

Материал и методы. Материалом исследования послужили мертворожденные плоды и умершие новорожденные от ВИЧ-инфицированных матерей. Материал собирали с 1998 по 2006 год в Харьковском центре перинатальной патологии, Одесском и Днепропетровском патологоанатомических бюро. В исследуемую группу были отобраны 10 мертворожденных и 5 новорожденных от матерей с серологически подтвержденной ВИЧ-инфекцией. Для получения достоверных данных материал подбирали тщательно. Ни в одном из этих наблюдений не были зарегистрированы оппортунистические заболевания. Мертворожденные погибли вследствие острого нарушения пуповинно-плацентарного кровообращения (отслойка плаценты, обвитие пуповины вокруг различных частей тела плода) и родовой травмы. Новорожденные погибли вследствие постнатальной асфиксии и связанной с ней врожденной пневмонии. Группу контроля составили мертворожденные от здоровых матерей (12 случаев). Причиной смерти плодов явилось острое нарушение пуповинно-плацентарного кровообращения и родовые травмы.

Срок гестации матерей мертворожденных и новорожденных составил от 36 до 40 нед.

Тимусы измеряли и взвешивали. Вырезали кусочки, которые после спиртовой проводки заливали в целлоидин-парафин. Изготавливали срезы толщиной 5–6 мкм и окрашивали гематоксилин-эозином, пикрофуксином по ван Гизон. Для определения РНК ставили реакцию Браше (контроль с кристаллической рибонуклеазой), ДНК определяли реакцией Фельгена–Россенбека (контроль гидролиз с HCl). Иммуногистохимическое исследование проводили с МКА фирмы Novocastra Laboratories Ltd. к CD1, Thy-1 и HLA-Dr-антигену непрямым методом Кунса по методике М. Brozman (1979) [4]. В качестве люминесцентной метки использовали F(ab)-2 — фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши, меченных ФИТЦ. Препараты изучали в люминесцентном микроскопе МЛ-2 с использованием светофильтров ФС-1-2, СЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3.

Комплекс гистологических, морфометрических и цитометрических исследований проводили на микроскопе Olympus BX-41 с использованием программ Olympus DP-Soft (Version 3:1) и Microsoft Excel [5]. Плотность клеточных элементов пересчитывали на 1 мм². Все цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики. При этом вычисляли среднюю арифметическую, степень дисперсии, среднеквадратическое отклонение, среднюю ошибку разницы и вероятность различия. При определении степени вероятности допускали точность $p < 0,05$, что, как известно, соответствует $P > 95,0\%$ [6].

Результаты и их обсуждение. Макроскопически тимусы уменьшены в размере и массе. Средняя масса тимусов у мертворожденных и новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей достоверно ниже контрольного показателя ($p < 0,001$) и составляет $(9,0 \pm 0,4)$ г против $(21,0 \pm 1,8)$ г в группе контроля.

Микроскопически в тимусах плодов и новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей выявляется неоднотипная картина. В 80,0 % наблюдений тимусы были представлены мелкими дольками, окруженными массивными разрастаниями фуксинофильной соединительной ткани с явлениями дезорганизации в виде фибриноидного набухания и фибриноидного некроза. Края долек фестончатые. В дольках с трудом удается дифференцировать кору и мозговое вещество. Кора выглядит более темной, чем мозговое вещество. Однако если в норме гиперхромность коры обусловлена высокой плотностью лимфоцитов, то в этих наблюдениях более темное окрашивание коры связано с более высокой плотностью расположения кортикальных эпителиоцитов, а

плотность расположения медуллярных эпителиоцитов несколько ниже. Кортикальные и медуллярные эпителиоциты чаще выглядели как так называемые темные клетки, реже — как светлые. Темные эпителиоциты представляют собой овальные, несколько вытянутые клетки с удлинённым гиперхромным ядром и узким ободком цитоплазмы. Светлые эпителиоциты имеют более светлые округлые ядра и умеренно эозинофильную цитоплазму. В мозговом веществе обнаруживается обилие тимических телец. Как правило, тельца вилочковой железы крупные, часть из них слоистые, большинство — кистовидноизмененные, в некоторых отмечается обилие кальция (рис. 1).

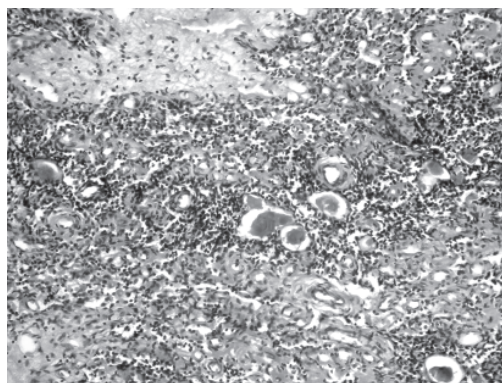


Рис. 1. Дисплазия с выраженной атрофией тимуса у плода от ВИЧ-инфицированной матери. Обилие кистовидноизмененных телец вилочковой железы. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 200$

В 20,0 % наблюдений тимус состоит из мелких долек с фестончатыми краями, в которых не определяется разделение на кору и мозговое вещество вследствие резко выраженного клеточного опустошения обеих зон. При этом отмечается дефицит как лимфоцитов, так и эпителиоцитов (рис. 2). В описываемых

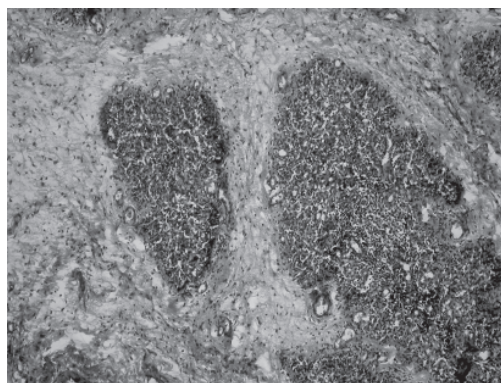


Рис. 2. Простая дисплазия тимуса у плода от ВИЧ-инфицированной матери. Отсутствие разделения на кору и мозговое вещество, выраженный дефицит лимфоцитов и эпителиоцитов, отсутствие телец вилочковой железы. Окраска гематоксилин-эозином, $\times 100$

тимусах не определяются тельца вилочковой железы. Можно предположить, что именно в результате повреждающего действия ВИЧ на эпителиальную закладку нарушается формирование телец вилочковой железы, которые в норме появляются уже на 9–12-й неделе внутриутробного развития плода [7].

Результаты исследования, проведенного гистохимическими методами, позволяющими оценить уровень напряжения метаболических процессов в ядрах и цитоплазме эпителиоцитов, свидетельствуют о снижении уровня метаболизма как РНК в цитоплазме, так и ДНК в ядре эпителиоцитов всех изученных случаев ВИЧ-инфекции. Последнее документируется результатами цитофотометрических исследований препаратов тимусов, окрашенных по Брассе на РНК и по Фельгену–Россенбеку на ДНК.

Оптическая плотность ДНК в ядрах как кортикальных, так и медуллярных эпителиоцитов достоверно повышена относительно контроля, что указывает на преобладание неактивного гетерохроматина (таблица). В цитоплазме кортикальных и медуллярных эпителиоцитов достоверно уменьшена относительно контроля оптическая плотность РНК. Именно обратная зависимость между содержанием ДНК в ядре и РНК в цитоплазме свидетельствует о снижении уровня метаболических процессов в клетках [8].

Содержание ДНК в ядрах и РНК в цитоплазме эпителиоцитов тимуса плодов и новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей, ед. опт. плотн.

Группа наблюдения	Зона исследования	ДНК в ядрах	РНК в цитоплазме
Контроль	Кора	0,023±0,003	0,043±0,006
	Мозговое вещество	0,038±0,005	0,048±0,003
ВИЧ-инфекция	Кора	0,054±0,006*	0,022±0,003*
	Мозговое вещество	0,058±0,009*	0,028±0,004*

* $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Нарушение развития эпителиального компонента тимусов у плодов и новорожденных от ВИЧ-инфицированных матерей также подтверждается результатами иммуногистохимического исследования, позволяющего от дифференцировать эпителиальный компонент тимуса от лимфоцитарного. Так, при ВИЧ-инфекции матери в наружной зоне субкортикального слоя отмечается дефицит эпителиоцитов. Эти клетки хорошо определяются при иммуногистохимическом исследовании с МКА Thy-1, поверхностные рецепторы к которому они экспрессируют. Отдифференцировать их от ранних тимоцитов, способных экспрессировать те же рецепторы, позволяет использование МКА к CD1 — эти рецепторы экспрессируются ранними тимоцитами, тогда как эпителиоциты не несут на своей поверх-

ности рецепторы CD1. Кроме того, в субкапсулярной зоне отмечается по сравнению с контролем выраженный дефицит так называемых клеток-нянек, экспрессирующих рецепторы к Thy-1 и HLA-Dr, что позволяет их идентифицировать от лимфоцитов (рис. 3).

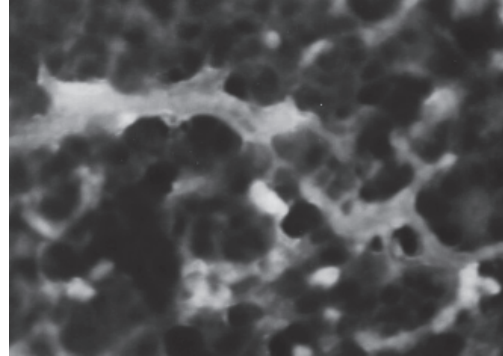


Рис. 3. Выраженная экспрессия рецепторов к HLA-Dr-антигену в клетках-нянках субкапсулярной зоны тимуса плода контрольной группы. Непрямой метод Кунса с МКА к HLA-Dr-антигену, × 900

Нами получен усредненный показатель количества эпителиальных клеток в 1 мм² субкапсулярной зоны, составляющий (431,0±6,9) в 1-й подгруппе и (318,0±4,8) — во 2-й, что значительно ниже контрольного показателя — (788,0±7,5). Известно, что блокада (в нашем случае дефицит) HLA-Dr-антигенов на

эпителиоцитах тимуса ингибирует продукцию именно Т-хелперов, а не других Т-лимфоцитов [9].

Дефицит эпителиального звена в субкапсулярной зоне приводит к недостаточности тимических гормонов, интерлейкинов, в частности интерлейкина-1, нарушению прямых мембранных контактов, осуществляемых клетками-нянками, что непосредственно неблагоприятно сказывается на процессах пролиферации и ранней дифференцировки лимфоцитов, которые в норме осуществляются именно в субкапсулярной зоне тимуса. В тимусах детей от матерей с ВИЧ-инфекцией во всех зонах выявлен выраженный дефицит тимоцитов.

Во внутренней кортикальной зоне так же, как и в субкапсулярной, выявляется дефицит эпителиальных клеток, которые экспрессиру-

ют рецепторы к HLA-Dr-антигену. Количество их на ограниченном поле зрения составило ($390,0 \pm 2,9$) в 1-й подгруппе и ($318,0 \pm 3,5$) — во 2-й, что достоверно меньше контрольного показателя — ($849,82 \pm 9,40$). Известно, что под влиянием прямого контакта с эпителиоцитами и при участии макрофагов в этой зоне происходит окончательная дифференцировка и становление аутоотолерантности Т-лимфоцитов при условии достаточного обеспечения тимическими гормонами (хотя они в этой зоне не вырабатываются), интерлейкинами 1, 2, 3 и 4 и простагландинами [10]. Таким образом, сказанное, а также выявленный дефицит зрелых и созревающих тимоцитов в тимусах детей от ВИЧ-инфицированных матерей свидетельствуют о нарушении процессов иммунологической дифференцировки лимфоцитов во внутренней зоне коры тимуса.

В мозговом веществе нарушения со стороны эпителиального компонента в первую очередь проявляются отсутствием телец вилочковой железы в 20,0 % наблюдений (2-я подгруппа). Полное отсутствие телец вилочковой железы у этих детей, на наш взгляд, свидетельствует о том, что эти структуры не были сформированы на стадии эмбрио- и фетогенеза тимуса вследствие ВИЧ-инфекции.

Как известно, эпителиальные клетки медуллярной зоны относятся к темным эпителиоцитам, экспрессирующим поверхностные рецепторы к HLA-Dr-антигену [11]. В наших наблюдениях количество этих клеток в мозговом веществе составило ($236,0 \pm 4,5$) в 1-й подгруппе и ($229,0 \pm 2,3$) — во 2-й при ($660,0 \pm 14,5$) в контроле. Клетки тимических телец относятся к светлым эпителиоцитам, для которых не характерна экспрессия HLA-Dr-антигена, но они способны экспрессировать рецепторы к цитокеинам [12]. Выявленная недос-

таточность медуллярных эпителиоцитов чревата гипопродукцией так называемых дальнедействующих тимических гормонов (α_5 и α_7 -тимозины, тимический сывороточный фактор), которые совместно с интерлейкинами, а также непосредственно путем прямых лимфоэпителиальных контактов обеспечивают антигензависимое созревание Т-лимфоцитов.

Таким образом, согласно классификации М. Berzy et al. (1979) [13], описанные морфологические особенности тимусов плодов и новорожденных от матерей с ВИЧ-инфекцией в 20,0 % случаев соответствуют так называемой простой дисплазии и в 80,0 % — дисплазии с резко выраженной атрофией.

Выводы

1. В тимусе плодов и новорожденных от матерей, инфицированных ВИЧ, выявлены морфологические признаки выраженной недостаточности со стороны как эпителиального, так и лимфоидного компонентов железы, что приводит к развитию простой дисплазии (20,0 % наблюдений) и дисплазии с выраженной атрофией (80,0 % наблюдений).

2. Со стороны эпителиального компонента тимуса во всех структурно-функциональных зонах доли отмечаются как качественные, так и количественные изменения, свидетельствующие о снижении функциональной активности эпителиального компонента, вследствие нарушений в эмбрио- и фетогенезе органа и в результате срыва компенсаторных реакций, возникшего на фоне внутриутробного перенапряжения.

3. Планируется изучение иммунофенотипических особенностей лимфоидной популяции описанных тимусов, что позволит составить полное представление о характере патологических процессов, индуцированных материнской ВИЧ-инфекцией.

Список литературы

1. Papathanasopoulos M.A., Hunt G.M., Tiemessen C.T. Evolution and diversity of HIV-1 in Africa — a review. *Virus Genes* 2003; 26 (2): 151–163.
2. Horwood C., Liebeschuetz S., Blaauw D. et al. Diagnosis of pediatric HIV infection in a primary health care setting with a clinical algorithm. *Bull World Health Organ* 2003; 81, 12 Genebra Dec.
3. Joshi V.V. Pathology of acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) in children. *Keio. J. Med.* 1996; 45, 4: 306–312.
4. Brosman M. Immunofluorescencne vysetrovanie formal-parafinovego materialu. *Cs. patol.* 1979; 15, 4: 215–220.
5. Лапач С.К., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион, 2001: 144–155.
6. Сергиенко В.И., Бондарева И.Б. Математическая статистика в клинических исследованиях. М.: ГЭОТАР-Мед, 2000. 256 с.
7. Хлыстова З.С. Становление системы иммуногенеза плода человека. М.: Медицина, 1987. 256 с.
8. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. М.: Медицина, 1981. 312 с.
9. Andrews P., Shortman K. The limited immunocompetence of thymocytes within murine thymic nurse cells. *Eur. J. Immunol.* 1989; 15: 1043–1048.
10. Смирнов В.С., Фрейдлин И.С. Иммунодефицитные состояния. СПб.: Фолиант, 2000. 568 с.
11. Stebbing J., Moyle G. The clades of HIV: their origins and clinical significance. *AIDS Rev.* 2003; Oct.–Dec., 5 (4): 205–213.

12. Von Gaudecker B. The development of the human thymus microenvironment. The Ybman Thymus; Ed. by H. Muller-Hermilink. Berlin etc., 1986: 2–43.

13. Berzy M., Schule-Wissermann M., Gilbert E. et al. Thymus morphology in immunodeficiency disease result in thymic biopsies. Clin. Immunol. Immunopathol. 1979; 12: 11–15.

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТИМУСА ПЛОДІВ І НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД ВІЛ-ІНФІКОВАНИХ МАТЕРІВ

І.В. Сорокіна, С.О. Шерстюк, І.М. Пітенько

З метою виявлення морфологічних особливостей центрального органа імуногенезу — тимуса — у плодів і новонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів вивчено епітеліальний компонент органа з використанням гістологічних, гістохімічних, імуногістохімічних і морфометричних методів. Виявлено морфологічні ознаки вираженої недостатності з боку як епітеліального, так і лімфоїдного компонентів залози, що призводить до розвитку простої дисплазії та дисплазії з вираженою атрофією. З боку епітеліального компонента тимуса у всіх структурно-функціональних зонах часточки спостерігаються як якісні, так і кількісні зміни, які свідчать про зниження функціональної активності епітеліального компонента внаслідок порушень у ембріо- і фетогенезі органа і в результаті зриву компенсаторних реакцій, який виник на тлі внутрішньоутробної перенапруги.

Ключові слова: тимус, ВІЛ-інфекція, плід, новонароджений.

MORPHOLOGICAL PECULIARITIES OF THE THYMUS IN FETUSES AND NEWBORNS FROM HIV-INFECTED MOTHERS

S.V. Sorokina, S.A. Sherstiuk, I.N. Pitenko

The epithelial component of thymus was investigated using histological, histochemical, immunohistochemical and morphometric methods with the purpose to reveal morphological peculiarities of a central immunogenesis organ, thymus, in fetuses and newborns from HIV-infected mothers. Morphological signs of marked insufficiency of both epithelial and lymphoid components of the gland, which caused development of simple dysplasia and that with a marked atrophy, were revealed. Both qualitative and quantitative changes suggesting reduction of the functional activity of the epithelial component due to disturbances of embryo- and fetogenesis of the organ as well as due to failure of compensatory reactions in the result of intrauterine overstrain were found out in the epithelial component of the thymus in all structural functional zones of the lobule.

Key words: thymus, HIV-infection, fetus, newborn.

Поступила 07.02.07

АЛГОРИТМ СУДОВО-МЕДИЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ПРИЧИНИ СМЕРТІ У ВИПАДКАХ ГОСТРОГО ОТРУЄННЯ АЛКОГОЛЕМ

В.В. Бондаренко

Харківський державний медичний університет

На основі дослідження практичного судово-медичного матеріалу методами математично-статистичного аналізу визначена діагностична цінність ознак гострого отруєння алкоголем. Створено алгоритм діагностики причини смерті, який складається з чотирьох етапів: оцінки сукупності макро- і мікроморфологічних ознак, результатів судово-токсикологічного аналізу концентрації етанолу й ацетальдегіду в крові та сечі. Запропонований спосіб діагностики дозволяє з високим ступенем вірогідності встановлювати причину смерті від гострого отруєння алкоголем, що кінець кінцем буде сприяти підвищенню якості судово-медичних експертиз.

Ключові слова: *гостре отруєння алкоголем, діагностичні ознаки, етанол, ацетальдегід, діагностичний коефіцієнт, алгоритм діагностики.*

Діагностика гострої смертельної алкогольної інтоксикації є актуальною проблемою судово-медичної науки та практики. Алкогольне сп'яніння нерідко є сприяючим фактором раптової смерті, може власне викликати смерть через отруєння, досить часто супроводжує нещасні випадки, вбивства та різні правопорушення [1–3]. Гострі алкогольні отруєння стабільно займають перше місце серед смертельних отруєнь, що зустрічаються у судово-медичній практиці. За даними різних авторів, їх питома вага становить від 52 до 72 % [4–7]. Аналіз власних досліджень у Харківському регіоні свідчить про те, що за останні 15 років питома вага гострих отруєнь алкоголем становила у середньому 75,3 %, що навіть перевищує середньостатистичні показники.

Складність діагностики причини смерті від отруєння алкоголем пов'язана з необхідністю визначення та оцінки понад 40 діагностичних та, як правило, неспецифічних ознак [8, 9]. Діагностична цінність цих ознак не визначена, і висновок експерта про причину смерті ґрунтується на суб'єктивній оцінці їх сукупності. У деяких випадках судово-медичні експерти, керуючись відповідними таблицями [9], припускають, що рівень концентрації етанолу в крові — основа підтвердження отруєння алкоголем, хоча встановлено, що навіть високі рівні етанолу в крові (6–7 ‰) можуть бути для окремої особи не смертельними, їх знаходять, наприклад, в крові трупів осіб, що загинули внаслідок механічної травми, асфіксії тощо [10–12]. У деяких випадках висновок про причину смерті ґрунтується на підставі декількох, з погляду експерта «найбільш важливих» та, як правило, неспецифічних ознак, а інколи експерти вважають недоцільним проведення мікроскопічного дослід-

ження внутрішніх органів, що у результаті не дає підстави вважати висновок експерта про причину смерті достовірним [8].

Встановлено, що чутливість до алкоголю дуже індивідуальна і залежить від психічного та фізіологічного стану людини, що бажано враховувати у кожному конкретному випадку. На практиці цього не відбувається, хоча встановлено шляхи метаболізму етанолу в організмі, науково обґрунтовано механізми дії метаболітів і ферментних систем, які приймають участь в метаболізмі алкоголю, що переконливо висвітлено в роботах вітчизняних та закордонних дослідників [13–17]. Результати останніх наукових досліджень вказують на можливість використання концентрації ацетальдегіду в якості маркера алкогольної інтоксикації, але у цих роботах відсутні критерії, за якими судово-медичні експерти можуть використовувати ці дані у комплексній діагностиці причини смерті від отруєння алкоголем [18–21].

Таким чином, до останнього часу невирішеною є низка питань у діагностиці гострих смертельних отруєнь алкоголем, внаслідок чого існує можливість виникнення помилок при оцінці даного виду смерті.

Мета нашої роботи полягала у можливості вдосконалення судово-медичної діагностики причини смерті від гострого отруєння алкоголем шляхом об'єктивізації діагностичних ознак і математичної оцінки їх сукупності.

Матеріал і методи. Матеріал дослідження був розподілений на чотири групи. Першу групу склали 105 трупів осіб чоловічої статі віком від 19 до 74 років, судово-медичні дослідження яких проводились впродовж 2003–2006 років на головній базі Харківського обласного бюро судово-медичної експертизи. До основної групи дослідження увійшли 44 ви-

падки смерті від отруєння алкоголем. Контрольну групу склали 32 випадки смерті від серцево-судинних захворювань та 29 — від механічної травми за умови відсутності осіб на момент смерті у будь-якому стані алкогольного сп'яніння, що підтверджувалось відповідними результатами судово-токсикологічного дослідження етанолу в крові та сечі. Середній вік померлих основної групи становив $(43,21 \pm 1,44)$ року, контрольної — $(51,23 \pm 1,66)$ року. Перший етап дослідження передбачав вивчення макроскопічної картини гострої алкогольної інтоксикації на трупі. Для кожного судово-медичного дослідження була спеціально розроблена та виготовлена реєстраційна картка, в якій надано перелік із 32 макроморфологічних ознак отруєння алкоголем, які підлягали дослідженню.

Другий етап роботи передбачав вивчення мікроскопічної картини гострої алкогольної інтоксикації шляхом дослідження гістологічних препаратів внутрішніх органів 105 трупів осіб першої групи дослідження. При цьому були використані методи фарбування гематоксилін-еозином і методи світлооптичної мікроскопії. Для кожного судово-гістологічного дослідження також була спеціально розроблена та виготовлена реєстраційна картка з переліком із 7 мікоморфологічних ознак отруєння алкоголем, які підлягали дослідженню.

Третю групу склали 950 судово-токсикологічних аналізів крові й сечі на наявність етанолу, які були виконані у судово-токсикологічній лабораторії ХОБСМЕ впродовж 2004 року. Концентрацію етанолу в крові та сечі визначали методом газорідинної хроматографії на хроматографі «Цвет-102» на базі відділення судово-медичної токсикології ХОБСМЕ [22].

Четверту групу дослідження склали 158 об'єктів крові та сечі від трупів осіб з отруєнням алкоголем та іншими видами смерті з метою визначення концентрації ацетальдегіду. Рівень ацетальдегіду в крові та сечі визначали методом газорідинної хроматографії на хроматографі «ЛХМ-8МД» на базі відділення судово-медичної токсикології ХОБСМЕ № 2 [23].

При виконанні дослідження застосовано методи медичної статистики та клінічної інформатики: кількісний аналіз, варіаційну статистику [24], ймовірнісний розподіл патоморфологічних та токсикологічних ознак з оцінкою достовірності одержаних результатів [25]. Достовірність відмінностей груп встановлювали за критерієм Стюдента, інформативність ознак визначали за методикою Кульбака, діагностичні коефіцієнти ознак — за методикою Гублера-Генкина [26, 27].

Результати та їх обговорення. Під час дослідження визначали частоту макро- і мікоморфологічних ознак отруєння алкоголем,

показників концентрацій етанолу й ацетальдегіду в крові та сечі, на підставі яких встановлювали діагностичну цінність кожної ознаки, її інформативність, силу впливу, достовірність критерію, а також діагностичний коефіцієнт (ДК). Діагностичну цінність встановлювали на підставі відмінності частоти ознак між основною та контрольною групами. У випадках, коли достовірність критерію (p) становила $p \leq 0,5$, реєструвалась статистично значуща відмінність показника між основною та контрольною групами, якщо достовірність критерію становила $p > 0,05$, реєструвалась відсутність такої статистично значущої відмінності між основною та контрольною групами. Таким чином, серед загальної кількості ознак, які підлягали вивченню, нами були відокремлені лише ті, достовірність критерію яких становила $p \leq 0,05$ та які ми рекомендуємо для подальшого використання при діагностиці причини смерті від отруєння алкоголем. Таких ознак було встановлено 19, з яких 17 макроморфологічних, 2 мікоморфологічні.

На підставі отриманих результатів створено діагностичні таблиці (табл. 1–4), за даними яких кожна ознака отруєння алкоголем має власний ДК. Поєднання отриманих результатів дало можливість створити алгоритм діагностики причини смерті від отруєння алкоголем, який включає чотири послідовних етапи:

I — оцінка сукупності макроморфологічних ознак отруєння алкоголем;

II — оцінка сукупності мікоморфологічних ознак отруєння алкоголем;

III — оцінка показників концентрації етанолу в крові та сечі;

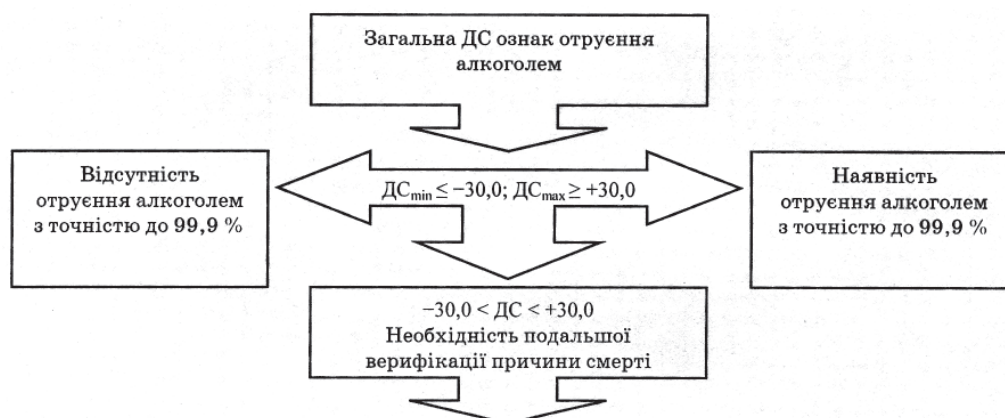
IV — оцінка показника концентрації ацетальдегіду в крові.

Шкала діагностики причини смерті від отруєння алкоголем (рисунок) дозволяє оцінювати достовірність висновків про причину смерті після кожного етапу.

Запропонований алгоритм діагностики причини смерті від отруєння алкоголем передбачає послідовну за етапами оцінку сукупності морфологічних і токсикологічних ознак отруєння алкоголем, діагностична цінність яких визначена нами під час дослідження. Підрахунок ДК ознак повинен відбуватись точно у відповідності їхнього розташування починаючи з першої, другої, третьої ознаки і далі. Якщо під час дослідження ознака мала місце, то слід використовувати позитивний ДК+, якщо ознака не відмічалась — негативний ДК-. ДК концентрації етанолу в крові та сечі слід використовувати у відповідності до статі і віку померлого. Підрахунок ДК ознак можливо проводити наприкінці кожного етапу алгоритму.

Таблиця 1. Діагностичні коефіцієнти макроморфологічних ознак отруєння алкоголем

Макроморфологічна ознака отруєння алкоголем	ДК+	ДК-
Наявність в'язкого світло-сірого слизу в проксимальних відділах тонкої кишки	+3,8	-3,8
Виразена ін'єкція судин кон'юнктиви	+5,5	-2,5
Гіперемія, крововиливи слизової оболонки проксимальних відділів тонкої кишки	+4,2	-3,4
Гіперемія судин слизових оболонок гортані й трахеї	+3,4	-3,4
Розтягнення сечового міхура, переповнення сечею (понад 200 см ³)	+4,1	-2,4
Ціаноз шкіри й одутлість обличчя	+3,6	-2,4
Набряк повік	+3,1	-2,8
Крововиливи під епікардом (плями Тардье)	+2,2	-4,1
Крововиливи під легеневою плеврою (плями Тардье)	+1,8	-5,0
Гіперемія, крововиливи, дрібні ерозії слизової оболонки шлунка	+4,2	-1,7
Набряк у тканині легень	+1,8	-4,0
Бурувато-червоні вогнища крововиливів на черевній поверхні діафрагми	+3,6	-1,7
Темно-вишневе забарвлення і вогнищеві крововиливи в тканину підшлункової залози	+2,4	-3,0
Набряк ложа жовчного міхура у вигляді драглеподібної підкладки	+3,3	-1,0
Повнокрів'я і виражений набряк м'якої мозкової оболонки, судинних сплетінь шлуночків головного мозку	+0,7	-5,0
Повнокрів'я і виражений набряк речовини головного мозку	+0,7	-5,0
Венозне повнокрів'я внутрішніх органів	+0,5	-7,6



Шкала діагностики причини смерті від отруєння алкоголем:
ДС — сума діагностичних коефіцієнтів

Таблиця 2. Діагностичні коефіцієнти мікроморфологічних ознак отруєння алкоголем

Мікроморфологічна ознака отруєння алкоголем	ДК+	ДК-
Порушення проникності стінок судин	+3,9	-2,2
Венозне повнокрів'я внутрішніх органів	+0,5	-7,6

Якщо ДС ознак у підсумку перевищила 30,0 ($ДС_{\max} \geq +30,0$), то висновок про причину смерті від отруєння алкоголем слід констатувати з точністю до 99,9 %. Якщо ДС ознак у підсумку перевищила -30,0 ($ДС_{\min} \leq -30,0$), то слід констатувати відсутність факту отруєння алкоголем також з точністю до 99,9 %. Якщо

загальна ДС ознак не перевищила показник +30,0 або -30,0 ($-30,0 < ДС < +30,0$), то причина смерті не отруєння алкоголем, а інша.

Висновки

1. Визначена діагностична цінність макро- і мікроморфологічних ознак отруєння алко-

Таблиця 3. Діагностичні коефіцієнти показників концентрацій етанолу в крові та сечі чоловіків і жінок з урахуванням віку померлих

Стать	Концентрація етанолу, ‰	Вік померлого, років	ДК показника концентрації етанолу	
			в крові	в сечі
Чоловіки	До 2,5	До 40	-12,5	-10,5
		41-50	-16,8	-12,1
		51-60	-17,2	-10,4
		Більше 60	-13,4	-15,9
	2,5-3,4	До 40	-5,3	-9,2
		41-50	-3,0	-5,7
		51-60	-3,0	-5,5
		Більше 60	-6,2	-5,7
	3,5-5,0	До 40	+1,8	+2,6
		41-50	+1,8	+2,6
		51-60	+2,6	+3,9
		Більше 60	+4,1	+2,6
	5,0 і вище	До 40	+7,5	+7,5
		41-50	+9,0	+6,9
		51-60	+11,0	+6,5
		Більше 60	+13,5	+6,5
Жінки	До 2,5	До 40	-8,5	-7,5
		41-50	-9,3	-7,5
		51-60	-11,8	-7,5
		Більше 60	-11,9	-7,5
	2,5-3,4	До 40	-2,8	-4,9
		41-50	-2,8	-4,9
		51-60	-2,8	+4,9
		Більше 60	-2,8	-4,9
	3,5-5,0	До 40	+3,6	+2,5
		41-50	+3,6	+2,5
		51-60	+3,6	+2,5
		Більше 60	+9,1	+2,5
	5,0 і вище	До 40	+8,6	+6,3
		41-50	+7,4	+6,3
		51-60	+9,5	+6,3
		Більше 60	+7,8	+6,3

Таблиця 4. Діагностичні коефіцієнти показників концентрацій ацетальдегіду в крові

Концентрація ацетальдегіду в крові, ‰	ДК+	ДК-
До 0,001	-8,2	+1,0
0,02 і вище	+6,4	-1,5

голем, показників концентрацій етанолу й ацетальдегіду в крові та сечі, які розрізняються між собою за рівнем інформативності.

2. Визначена доцільність використання концентрації ацетальдегіду в крові в якості додаткового діагностичного показника от-

руєння алкоголем і критерії, за якими можливе використання цієї ознаки у комплексній діагностиці даного виду смерті.

3. Створений алгоритм діагностики причини смерті у випадках гострого отруєння алкоголем передбачає математичну оцінку сукупності виявлених при дослідженні макро- і мікроморфологічних ознак, показників концентрації етанолу в крові й сечі та ацетальдегіду в крові.

4. Запропонований спосіб діагностики причини смерті від отруєння алкоголем буде сприяти підвищенню достовірності висновків експерта та поліпшенню якості проведення судово-медичних експертиз.

Список літератури

1. Судебная медицина: Руководство для врачей; Под ред. А.А. Матышева. СПб.: Гиппократ, 1998. 544 с.
2. Дереча Л.М. Диагностика смерті від отруєння алкоголем. Теорія та практика судової експертизи і криміналістики. Харків: Право, 2002; 2: 586–589.
3. Капустин А.В. Значение изменений миокарда для судебно-медицинской диагностики смерти от алкогольной кардиомиопатии. Суд.-мед. экспертиза 2004; 6: 22–25.
4. Руководство по судебно-медицинской экспертизе отравлений; Под. ред. Р.В. Бережного, Л.С. Смушина, В.В. Томилина, П.П. Ширинского. М.: Медицина, 1980: 210–265.
5. Породенко В.А. Состояние этанолокисляющих ферментных систем при смертельных отравлениях алкоголем. Суд.-мед. экспертиза 1997; 3: 15–18.
6. Томилин В.В., Саломатин Е.М. Современное состояние и перспективы развития химико-токсикологических (судебно-химических) исследований в Российской Федерации. Суд.-мед. экспертиза 1999; 6: 28–32.
7. Шурик Ю.П., Бурчинський В.Г., Хохолєва Т.В. Аналіз діяльності судово-медичної служби України за 2003 рік. Укр. суд.-мед. вісн. 2004; 1: 3–5.
8. О судебно-медицинской диагностике смертельных отравлений этиловым алкоголем и допускаемых при этом ошибках: Метод. указания МЗ СССР, утв. Гл. управлением леч.-проф. помощи МЗ СССР 03.07.74. М., 1974. 17 с.
9. Судово-медична діагностика смертельних отруєнь етиловим алкоголем: Метод. рекомендації МОЗ України, узг. управлінням спец. мед. допомоги населенню департаменту МОЗ України 19.10.04. К., 2004. 23 с.
10. Концевич І.О., Михайличенко Б.В. та ін. Судова медицина: Підручник для студентів мед. вузів; За ред І.О. Концевич, Б.В. Михайличенка. К.: МП «Лісся», 1997. 656 с.
11. Пиголкин Ю.И., Морозов Ю.Е., Богомолов Д.В. и др. Судебно-медицинские аспекты патоморфологии внутренних органов при алкогольной интоксикации. Суд.-мед. экспертиза 2000; 3: 34–38.
12. Морозов Ю.Е., Саломатин Е.М., Охотин В.Е. Ацетальдегид и этанол головного мозга: способ определения и диагностическое значение при отравлении этиловым алкоголем. Суд.-мед. экспертиза 2002; 2: 35–40.
13. Мельников Ю.Л., Ольховик В.П. Некоторые аспекты метаболизма этанола при алкогольной интоксикации. Суд.-мед. экспертиза 1990; 3: 37–39.
14. Пиголкин Ю.И., Морозов Ю.Е., Охотин В.Е. Алкогольдегидрогеназа мозга — маркер индивидуальной толерантности к этанолу при алкогольной интоксикации. Суд.-мед. экспертиза 2002; 3: 5–9.
15. Морозов Ю.Е., Козлова Т.В., Мамедов В.К. Активность этанол- и альдегидокисляющих ферментов головного мозга при отравлении этиловым спиртом. Суд.-мед. экспертиза 2004; 5: 18–21.
16. Tuma D.J., Thiele G.M., Xu D.S. et al. Acetaldehyde and malondialdehyde react together to generate distinct protein adducts in the liver during long-term ethanol administration. Hepatology 1996; 23: 872–880.
17. Sadler D.W., Girela E., Pounder D.J. Post mortem markers of chronic alcoholism. Forensic Sci. Int. 1996; 82, 2: 153–163.
18. Eriksson C.J.P. The role of acetaldehyde in the actions of alcohol. Alcoholism: Clinical and Experiment Research 2001; 25: 15–32.
19. Пиголкин Е.Ю., Морозов Ю.Е., Тарасов Ю.И. Ацетальдегид: нейромодулятор алкогольной интоксикации. Суд.-мед. экспертиза 2002; 2: 40–46.
20. Васильева Е.В., Морозов Ю.Е., Лопаткин О.Н. и др. Ацетальдегид и некоторые биохимические параметры при алкогольных интоксикациях. Суд.-мед. экспертиза 2004; 2: 23–27.
21. Gawlikowski T., Piekoszewski W., Gomolka E., Krol A. Acetaldehyde concentration in acute ethanol-intoxicated patients addicted to alcohol. Przegl. Lek. Krakowie, 2004; 61, 4: 310–313.
22. Об обнаружении и определении этилового алкоголя в крови и моче методом газожидкостной хроматографии: МП № 10–95/14–32: Метод. письмо МЗ СССР, утв. Гл. управлением леч.-проф. помощи МЗ СССР 22.04.68. М., 1968. 16 с.
23. Успенский А.Е., Абдрашитов А.Х., Смирнов В.М., Листвина В.П. Определение содержания этанола и ацетальдегида в биологических жидкостях. Суд.-мед. экспертиза 1982; 3: 45–47.
24. Лищук В.А. Информатизация в клинической медицине. Клини. информатика и телемедицина 2004; 1: 7–13.
25. Цыбин А.К., Доценко А.А. Клиническая значимость диагностического исследования с позиций доказательной медицины. Здоровоохранение Беларуси 2002; 8: 52–55.
26. Соціальна медицина і організація охорони здоров'я: Підручник; За ред. Н.Ш. Кольцової, О.З. Децик. Івано-Франківськ, 1999. 347 с.
27. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. Л.: Медицина, 1978. 294 с.

АЛГОРИТМ СУДЕБНО-МЕДИЦИНСКОЙ ДИАГНОСТИКИ ПРИЧИНЫ СМЕРТИ В СЛУЧАЯХ ОСТРОГО ОТРАВЛЕНИЯ АЛКОГОЛЕМ**В.В. Бондаренко**

На основании исследования практического судебно-медицинского материала и методами математически-статистического анализа установлена диагностическая ценность признаков острого

отравления алкоголем. Составлен алгоритм диагностики причины смерти, который состоит из четырех этапов: оценки совокупности макро- и микроморфологических признаков, оценки результатов судебно-токсикологического анализа концентрации этанола и ацетальдегида в крови и моче. Предложенный способ диагностики позволяет с высокой степенью достоверности устанавливать причину смерти от острого отравления алкоголем, что в результате будет способствовать повышению качества судебно-медицинских экспертиз.

Ключевые слова: острое отравление алкоголем, диагностические признаки, этанол, ацетальдегид, диагностический коэффициент, алгоритм диагностики.

ALGORITHM OF POSTMORTEM MEDICO-LEGAL DIAGNOSTIC OF ACUTE ALCOHOLIC POISONING

V.V. Bondarenko

The practical medico-legal material by the methods of mathematic and statistical analysis was studied. Than we founded diagnostic rate of every diagnostic attributes of acute alcoholic poisoning. We founded the algorithm of postmortem diagnostic acute alcoholic poisoning. It consists of four stages: analysis of combination the macromorfolological and micromorfolological attributes analysis of results of the concentrations ethanol and acetaldehyde in blood and urine. This method of diagnostic acute alcoholic poisoning can possible to determine the cause of death with a high rate graduation. It makes the high rate truth of results in cases of medico-legal investigations.

Key words: acute alcoholic poisoning, diagnostic attributes, ethanol, acetaldehyde, diagnostic coefficient, algorithm of diagnostic.

Поступила 11.04.07

МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ИНТИМЫ-МЕДИИ ОБЩИХ СОННЫХ И ПРАВЫХ КОРОНАРНЫХ АРТЕРИЙ НА АУТОПСИЙНОМ МАТЕРИАЛЕ

Ф.М. Абдуева, Т.П. Якимова*, Н.И. Яблучанский

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

**Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Для сравнения морфометрических показателей при атеросклерозе и изучения удельного вклада интимы и меди в увеличение толщины интимы-меди исследованы общие сонные и правые коронарные артерии, изъятые во время аутопсий у 25 лиц, умерших от различных заболеваний, среднего возраста ($61,93 \pm 10,30$) лет. Измеряли отдельно толщину интимы-меди, общую толщину интимы-меди, количество эластических мембран в общих сонных артериях, а также средний геометрический диаметр просвета. Все измерения проводили в бляшечной и безбляшечной областях. Подтверждено значение предикторной роли атеросклероза общих сонных артерий для атеросклероза коронарных артерий. Показано, что основной вклад в показатель общей толщины интимы-меди в бляшечной области общих сонных артерий вносит медиа, а в правых коронарных артериях — увеличенная интима.

Ключевые слова: *общая сонная артерия, правая коронарная артерия, атеросклероз, толщина интимы-меди.*

Суммарная толщина интимы и меди (ТИМ) сонной артерии, оцениваемая с помощью ультразвукографии, является золотым стандартом неинвазивной оценки развития атеросклероза [1]. Увеличение ТИМ сонных артерий ассоциируется с атеросклерозом, в частности с уже имеющейся и развивающейся в будущем ишемической болезнью сердца и инфарктом миокарда [2, 3].

Интима становится доступной исследованию и вносит существенный вклад в увеличение ТИМ лишь в области атеросклеротической бляшки, так как субэндотелиальное пространство является основным накопителем липидов. Бляшкой считается локальное увеличение ТИМ от 1,3 мм и более. Однако, исследуя сосуд вне бляшки, возникает сомнение по поводу правомочности термина ТИМ, в связи с тем что разрешающая способность ультразвуковых датчиков, обычно используемых для таких исследований (7,5–10,0 МГц), не позволяет различать интиму как слой. Из этого следует, что практически на участке сосуда без бляшки исследователь измеряет и оценивает толщину и экзогенность меди.

Нам доступно одно морфометрическое исследование [4], в котором на сравнительно гетерогенной группе аутопсийного материала от людей, страдавших при жизни сахарным диабетом и артериальной гипертензией, была изучена корреляция между коронарным и каротидным атеросклерозом.

Учитывая малую освещенность данной проблемы в современной литературе, мы пред-

приняли попытку самостоятельного сравнения морфометрических показателей сонных и коронарных артерий, пораженных атеросклерозом, в частности, изучали удельный вклад интимы и меди в увеличение ТИМ.

Материал и методы. Материал собирали в 2006 году на базе патологоанатомического отделения Харьковского научно-исследовательского института общей и неотложной хирургии. Объектом исследования явились общие сонные (ОСА) и правые коронарные артерии (ПКА), изъятые во время патологоанатомических вскрытий у 25 лиц, умерших от различных заболеваний, средний возраст — ($61,93 \pm 10,30$) лет. В премортальном анамнезе ишемическая болезнь сердца регистрировалась у 50 % больных. Однако, по данным патологоанатомического вскрытия, у всех больных определялся атеросклероз аорты и магистральных артерий, в том числе сонных и коронарных.

Для исследования отбирали участки ОСА на 1 см дистальнее бифуркации, так как здесь они чаще всего исследуются при ультразвукографии, и участки ПКА на 1 см дистальнее устья. ПКА отбирали у лиц с выраженным правым типом коронарного кровообращения. Выбор правой КА был обусловлен меньшей, чем левой, изученностью, а также тем, что патологические состояния задней стенки левого желудочка, кровоснабжаемой при данном типе кровообращения преимущественно ПКА, представляют сравнительно большую трудность как для прижизненной, так и для по-

смертной диагностики. После взятия кусочков из сосудов, фиксации их в 10 % растворе формалина и парафиновой проводки изготавливали поперечные срезы сосудов, которые окрашивали гематоксилин-эозином, а также по методу ван Гизон для характеристики соединительнотканного компонента сосудов. Для идентификации эластических мембран сосудов срезы окрашивали по методу Вейгерта.

В целях определения степени повреждения сосудов атеросклеротическим процессом из кусочков профикированных сосудов готовили замороженные срезы, которые окрашивали на липиды суданом-III. Морфометрические измерения проводили в области самой бляшки и в остальной части сосуда без бляшки. В безбляшечной области измеряли толщину интимы (область от эндотелия до внутренней эластической мембраны включительно), толщину меди и суммарную ТИМ. В области бляшки измеряли толщину интимы, определяемую как отрезок, проходящий через центр липидного ядра от эндотелия до внутренней эластической мембраны [5], а также толщину меди и суммарную ТИМ. В случае, если бляшка углублялась в толщу сосуда и разрушала внутреннюю эластическую мембрану, измеряли толщину всей бляшки. По внутреннему периметру стенки сосудов определяли протяженность сосуда, поврежденного атеросклеротическим процессом, и выражали его в процентах к длине окружности всего сосуда. Рассчитывали также средний геометрический диаметр просвета сосудов по формуле

$$\sqrt{D_{\max} + D_{\min}},$$

где D_{\max} — максимальный диаметр просвета сосудов, D_{\min} — минимальный диаметр просвета сосудов. Все морфометрические исследования проводили в световом микроскопе Carl Zeiss Jena с помощью окулярной линейки по Г.Г. Автандилову [6]. Проведена статистическая обработка с вычислением среднего арифметического и стандартного отклонения.

Результаты. Толщина стенок ОСА варьировала в широких пределах в зависимости от периметра повреждения атеросклеротическим процессом, толщины бляшек, характера перестройки сосудов и изменений в самой бляшке.

Как видно из данных таблицы, толщина интимы в пределах одного сосуда существен-

но различалась в бляшечной и безбляшечной областях. Толщина интимы в бляшках превышала толщину интимы в безбляшечной области в среднем в 7 раз. Средняя толщина меди в бляшечной области, напротив, была меньше, чем в безбляшечной. Степень изменений меди в бляшечной области была не столь значительной, как в случае с интимой. Толщина меди в бляшечной области уменьшилась в среднем в 1,7 раза. В целом, средняя суммарная ТИМ ОСА в безбляшечной области составила $(0,85 \pm 0,01)$ мм. Вклад меди в этот показатель явился определяющим и составил 91 %. В бляшечной области средняя суммарная ТИМ составила $(1,17 \pm 0,05)$ мм. Основным вкладчиком в увеличение ТИМ по-прежнему оставалась медия — около 56,4 %, однако удельный вклад интимы вырос значительно, составив около 43,6 %, что в 4 раза больше, чем в безбляшечной области. На наш взгляд, самым важным показателем патоморфоза атеросклероза в стенке ОСА являлось соотношение интима/медия. В бляшечной области данный показатель в 9,6 раза превысил аналогичный показатель вне бляшки. Атеросклеротическое повреждение сосудов в ОСА занимало в среднем $(68,85 \pm 2,10)$ % периметра стенки сосудов, в различных артериях охватывая от 33 до 100 % периметра сосуда. Геометрический диаметр просвета различных сосудов был весьма вариабелен и колебался от 2,20 до 5,57 мм, в среднем $(3,31 \pm 0,26)$ мм. Среднее количество эластических мембран вне бляшечной области составило $(25,67 \pm 1,67)$, а в бляшечной — $(14,79 \pm 1,70)$.

Средняя толщина интимы в ПКА в бляшечной области увеличилась в 9,5 раза по сравнению с таковой в безбляшечной (таблица). Средняя толщина меди была практически одинакова в обеих исследуемых областях. Общая ТИМ в бляшечной области была в 2,9 раза больше, чем в области вне бляшки. Средняя суммарная ТИМ ПКА в безбляшечной области составила $(0,27 \pm 0,08)$ мм. Вклад интимы и меди в этот показатель составил 22 и 78 % соответственно. В бляшечной области средняя суммарная ТИМ составила $(0,80 \pm 0,05)$ мм. В отличие от ОСА основным вкладчиком в увеличение данного показателя была интима — около 72 %. Соотношение интима/медия

Морфометрические особенности ОСА и ПКА ($M \pm m$)

Показатель	ОСА		ПКА	
	вне бляшки	в бляшке	вне бляшки	в бляшке
Общая ТИМ, мм	$0,85 \pm 0,01$	$1,17 \pm 0,05$	$0,27 \pm 0,08$	$0,80 \pm 0,05$
Толщина интимы, мм	$0,07 \pm 0,03$	$0,51 \pm 0,39$	$0,06 \pm 0,01$	$0,57 \pm 0,07$
Толщина меди, мм	$0,78 \pm 0,03$	$0,66 \pm 0,12$	$0,21 \pm 0,01$	$0,23 \pm 0,01$
Соотношение толщин интима/медия	0,08	0,77	0,28	2,47

в бляшечной области более чем в 8 раз превысило аналогичный показатель в безбляшечной области. Средний показатель геометрического диаметра просвета ПКА составил ($1,38 \pm 0,26$). На нашем материале наиболее часто (в 65 % случаев) в ОСА выявляли эндофитный характер роста атеросклеротических бляшек, в 25 % — экзофитный и в 10 % — смешанный. При этом одна из бляшек настолько глубоко проникла в среднюю оболочку ОСА, что толщина медики уменьшилась до 0,17 мм.

Обсуждение. Прежде чем перейти к сравнению течения атеросклеротического процесса в исследуемых артериях, следует отметить их анатомические и гистологические различия. Как видно из представленных данных, ОСА является артерией большего диаметра, с более толстой медией и характеризуется большим количеством эластических окончательных мембран, отсутствующих в ПКА.

По нашим данным, общая ТИМ в безбляшечной области была в 3 раза больше в ОСА, чем в ПКА, за счет толщины медики ОСА, которая была почти вчетверо больше толщины медики ПКА. Эти данные лишь подтверждают известную указанную анатомическую и морфометрическую разницу строения сосудов. Толщина интимы в безбляшечной области, напротив, была практически одинаковой в ОСА и ПКА. Следовательно, в ключевом для сравнения при атеросклерозе параметре толщины интимы в исследуемых артериях наблюдалось морфометрическое сходство. Общая ТИМ в бляшечной области была в 1,4 раза больше в ОСА, чем в ПКА. Примечательно, что основным вкладом в показатель общей ТИМ в бляшечной области в ОСА являлась медиа, а в ПКА — увеличенная интима.

Толщина интимы зависела как от интенсивности атеросклеротического процесса, так и от деструктивно-регенераторных процессов, развивающихся при хроническом рецидивирующем течении атеросклероза с чередованием активации и затихания инфильтрации стенки сосуда различного вида липидами. По мере разрушения интимы и медики атероматозными массами происходило ремоделирование их соединительнотканного остова: уменьшение количества эластических мембран, гомогенизация и выпрямление коллагеновых волокон, появление небольшого количества фибробластов. Таким образом, вновь образованная соединительная ткань, окружавшая липидные массы, характеризовалась более грубой структурой, чем предшествующая. Следует отметить, что в безбляшечных участках во всех препаратах даже при толщине интимы 0,05–0,07 мм наблюдались матовые гомогенные участки просветления, что связано с имбибицией интимы липидами, выявляемы-

ми при окраске суданом-III. В отдельных участках липиды визуализировались более четко вследствие аккумуляции в субэндотелиальном пространстве, приобретая иногда мелкозернистый характер. В дальнейшем в поверхностных отделах интимы помимо липофагов накапливались лимфоидные клетки и фибробласты, ответственные за формирование фиброзных прослоек в окружающих липидные массы тканях, а затем и в самой атеросклеротической бляшке. В свете полученных данных прежде всего актуализировался вопрос о количестве критерии увеличения ТИМ ОСА. По рекомендации Европейского общества гипертензии и кардиологии [7], увеличением считается ТИМ ОСА, равная или больше 0,9 мм. В нашем исследовании несмотря на значительный атеросклероз ОСА, при котором средняя площадь окружности сосуда, занимаемая бляшкой, составила ($68,85 \pm 2,10$) %, общая ТИМ в безбляшечных участках ОСА составила около 0,85 мм. Сходные данные были получены в исследовании ARIC [8], где средняя ТИМ ОСА у 65-летних пациентов была 0,80 мм у мужчин и 0,73 мм у женщин.

Данные сравнительного анализа исследуемых артерий свидетельствуют о том, что в среднем у одного и того же человека толщина интимы в безбляшечных участках была практически одинакова в ОСА и ПКА, в то время как в бляшечных — больше в ПКА. При этом следует учитывать, что диаметр просвета ПКА почти в 3 раза меньше диаметра ОСА. Применительно к цели нашего исследования эти результаты могут не только служить основанием для экстраполяции данных, полученных неинвазивно при ультразвукографии, о наличии каротидного атеросклероза на наличие коронарного, но и позволяют предполагать у одного и того же обследуемого более выраженный, чем при каротидном, атеросклероз коронарных артерий. Следует отметить, что в бляшечных участках толщина медики ОСА уменьшилась, в то время как этот же показатель в ПКА практически не изменился. Это связано с тем, что в ОСА по мере роста бляшки и увеличения липидных масс в объеме происходило разрушение эластических мембран и экспансия бляшки в медику. Разумеется, указанные изменения резко снижают функциональные свойства сосудистой стенки, что сказывается на кровоснабжении и функции головного мозга.

Подводя итоги морфологическим и морфометрическим исследованиям ОСА и ПКА при атеросклерозе, можно сделать вывод о чрезвычайной вариабельности изменений в сосудах не только у разных лиц, но и в пределах одного сосуда, что связано с хроническим прогрессированием процесса и метахронными изменениями при активации и стабилизации процесса.

Выводы

1. Підтверджено значення предикторної ролі атеросклероза общих сонних артерій для атеросклероза коронарних артерій.

2. Основний вклад в показатель общей товщини інтими-медії в бляшечній області в общих сонних артеріях вносила медія, а в правих коронарних артеріях — увеличенна інтима.

3. Наиболее інформативну предикторну роль для атеросклероза правих коронарних артерій мають бляшечні області общих сонних артерій.

4. Середня товщина інтими в безбляшечних участках общих сонних артерій не перевищала 0,07 мм, що знаходиться за межами розрешаючої здатності ультразвукографії

датчиками 7,5–10,0 МГц, і в даному випадку коректніше говорити про дослідженні не товщини інтими-медії, а про товщині медії.

5. В безбляшечних участках общих сонних артерій показатель товщини інтими-медії не досягав общепринятого критерію збільшення товщини інтими-медії 0,9 мм незважаючи на практично 70 % поразку периметра суду атеросклеротическою бляшкою.

6. В 65 % випадків в общих сонних артеріях розвиток атеросклеротическої бляшки розпространялось ендодиффундно, що не впливало на просвіт, але приводило до руйнуванню еластичного каркаса суду і зменшенню кількості еластических мембран, сказуючись на функції судів, гемодинаміці і кровоснабженні головного мозку.

Список литературы

1. *Kenny R., Lind L.* Thicker carotid intima layer and thinner media layer in subjects with cardiovascular diseases. An investigation using noninvasive high-frequency ultrasound. *Atherosclerosis* 2006; 189, 2: 393–400.
2. *Абдуева Ф.М., Шептун А.Н., Яблучанский Н.И.* Предикторная роль атеросклероза сонных для атеросклероза коронарных артерий. *Запорож. мед. журн.* 2007; 40, 1: 23–26.
3. *Matthias L.W., Hugh M.S., Bots M.L. et al.* Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness. A systematic review and meta-analysis. *Circulation* 2007; 115, 4: 459–467.
4. *Jashnani K.D., Kulkarni R.R., Deshpande J.R.* Role of carotid intima-media thickness in assessment of atherosclerosis: an autopsy study. *Indian Heart J.* 2005; 57: 319–323.
5. *Лутай М.И., Ломаковский А.Н., Абуталипов Р.Ф.* Клеточный состав фиброзного покрова стабильных и нестабильных атеросклеротических бляшек венечных артерий. *Укр. кардиол. журн.* 2004; 6.
6. *Автандилов Г.Г.* Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 384 с.
7. Guidelines committee. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.
8. *Burke G.L., Evans G.W., Riley W.A. et al.* Arterial wall thickness is associated with prevalent cardiovascular diseases in middle-aged adults. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Stroke* 1995; 26: 386–391.

МОРФОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ІНТИМИ-МЕДІЇ ЗАГАЛЬНИХ СОННИХ ТА ПРАВИХ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ НА АУТОПСІЙНОМУ МАТЕРІАЛІ

Ф.М. Абдуева, Т.П. Якімова, М.І. Яблучанський

Для порівняння морфометричних показників при атеросклерозі та дослідження питомого внеску інтими і медії в збільшення товщини інтими-медії досліджено загальні сонні та праві коронарні артерії. Останні були вилучені під час аутопсій у 25 осіб, які померли від різних захворювань, середнього віку ($61,93 \pm 10,30$) року. Вимірювали окремо товщину інтими-медії, загальну товщину інтими-медії, кількість еластичних мембран в загальній сонній артерії, а також середній геометричний діаметр просвіту. Всі вимірювання проводили в бляшковій та безбляшковій ділянках. Підтверджено значення предикторної ролі атеросклерозу загальних сонних артерій для атеросклерозу коронарних артерій. Показано, що основний внесок у показник загальної товщини інтими-медії в бляшковій ділянці загальних сонних артерій вносить медія, а в праву коронарну артерію — збільшена інтима.

Ключові слова: загальна сонна артерія, права коронарна артерія, атеросклероз, товщина інтими-медії.

MORPHOMETRIC INVESTIGATION OF COMMON CAROTID AND RIGHT CORONARY ARTERIES INTIMA-MEDIA THICKNESS ON AUTOPSY MATERIAL

F.M. Abdueva, T.P. Yakimova, N.I. Yabluchansky

Common carotid and right coronary arteries in atherosclerosis were examined with the purpose of morphometric comparison and investigation of specific contribution of intima and media into intima-media thickness increase. The arteries were withdrawn during autopsy in 25 persons of mean age ($61,93 \pm 10,30$) years who died from different diseases. The following markers in plaque and non-plaque regions were investigated: separately intima and media thickness, common intima-media thickness, elastic membranes quantity and mean geometric lumen diameter. At the base of received data the predictor role of common carotid artery atherosclerosis for coronary atherosclerosis is proved. It has been shown, that main contribution into common intima-media thickness in plaque region of common carotid artery made media, but in right coronary artery — increased intima.

Key words: common carotid artery, right coronary artery, atherosclerosis, intima-media thickness.

Поступила 16.02.07

ИЗУЧЕНИЕ АКТИВНОСТИ ГАТИФЛОКСАЦИНА ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ПРИМЕНЕНИИ С ДРУГИМИ АНТИБИОТИКАМИ И ЭФИРНЫМИ МАСЛАМИ, ПРИМЕНЯЕМЫМИ В ГИНЕКОЛОГИИ, В ОПЫТАХ IN VITRO

Е.В. Конь, А.Я. Цыганенко, С.В. Туракевич*, Г.П. Тараненко*

Харьковский государственный медицинский университет

**Харьковская областная клиническая больница*

Диско-диффузионным методом исследовано влияние гатифлоксацина на активность 19 антибиотиков: азитромицина, амикацина, гентамицина, доксициклина, клиндамицина, линкомицина, офлоксацина, пефлоксацина, рифампицина, тетрациклина, фурагина, цефазолина, цефокситина, цефотаксима, цефтазидима, цефтриаксона, цефуроксима, ципрофлоксацина и эритромицина. Наиболее выраженный синергидный эффект наблюдался у цефотаксима и цефтриаксона, что было подтверждено методом серийных разведений в отношении референтных и клинических штаммов. Исследование влияния гатифлоксацина на активность эфирных масел бергамота, гвоздики, лимона, лаванды, можжевельника, пихты, тимьяна, чайного дерева и эвкалипта показало наибольший синергизм в противомикробной активности между гатифлоксацином и эфирными маслами тимьяна и чайного дерева.

Ключевые слова: гатифлоксацин, цефотаксим, цефтриаксон, эфирное масло тимьяна, эфирное масло чайного дерева.

В структуре гинекологической заболеваемости ведущее место занимают воспалительные заболевания внутренних женских половых органов. Актуальность их изучения обусловлена тем, что данные заболевания приводят к тяжелым нарушениям со стороны репродуктивной системы — бесплодию, нарушениям менструальной функции, поликистозу яичников, образованию спаек в области органов малого таза [1–3]. Принципом лечения воспалительных заболеваний внутренних женских половых органов является сочетание системной и местной антибиотикотерапии [3]. При этом для системного применения одними из наиболее активных антибиотиков являются фторхинолоны, особенно фторхинолон IV поколения гатифлоксацин [4–6]. Благодаря широкому спектру активности, включающему большинство возбудителей гинекологических инфекций, гатифлоксацин может быть хорошей альтернативой традиционным 2–3-компонентным схемам лечения [6]. Однако при повышенном риске инфицирования высокорезистентными штаммами в целях расширения антимикробного спектра, получения синергидного эффекта, а также для уменьшения токсичности препарата в ряде случаев возникает необходимость комбинированного применения гатифлоксацина с другими антибиотиками, что диктует необходимость проведения исследований по изучению их синергидной совместимости.

Для местной терапии одним из перспективных методов является применение эфирных масел с противомикробной активностью. Преимуществом этого метода является комбинированная антибактериальная, фунгицидная, противовирусная, противовоспалительная и иммуномодулирующая активность эфирных масел [7–11]. При этом необходимо учитывать, что антибиотики, применяемые системно, выделяются с влагалищным и цервикальным секретами и вступают во взаимодействие с препаратами, применяемыми местно. Однако в настоящее время практически отсутствуют работы, в которых изучалось бы взаимодействие препаратов с системным и местным способами применения, что обуславливает необходимость таких исследований.

Материал и методы. В исследовании использовали препарат гатифлоксацина «Гатимак внутривенный» («Маклеодс Фармасьютикалс Лимитед», Индия), индикаторные стандартные диски с 19 антибиотиками разных групп (Научно-исследовательский центр фармакотерапии, г. Санкт-Петербург) и образцы 9 эфирных масел (ООО «Ароматика», г. Киев). Микробиологической моделью служил набор стандартных штаммов *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Escherichia coli* ATCC 25922 и *Enterococcus faecalis* NCTC 6783, полученных из ГИСК им. Л.А. Тарасевича, а также клинических штаммов *E. coli* (n=14), *Enterococcus* spp. (n=20), *Staphylococcus* spp. (n=20),

Streptococcus spp. (n=3) и *Klebsiella* spp. (n=4), выделенных от больных, находившихся на лечении в гинекологическом и родильном отделениях Харьковской областной клинической больницы.

Для определения синергизма между гатифлоксацином и исследуемыми антибиотиками использовали два метода. Диско-диффузионным методом проводили скрининговое изучение синергидного действия между гатифлоксацином и исследуемыми антибиотиками: сравнивали диаметры зон задержки роста микробных культур вокруг дисков с антибиотиками на питательной среде, содержащей субактивную концентрацию гатифлоксацина, с диаметрами зон задержки роста на питательной среде без добавления гатифлоксацина. Вторым используемым методом был метод серийных разведений в жидкой питательной среде. При постоянной субактивной концентрации гатифлоксацина в среде определяли минимальную подавляющую концентрацию (МПК) второго исследуемого антибиотика. Влияние субактивных концентраций гатифлоксацина на активность эфирных масел изучали аналогичным способом. При использовании диско-диффузионного метода эфирными маслами пропитывали диски из фильтровальной бумаги и наносили их на поверхность питательной среды, предварительно за-

сеянной исследуемым штаммом [11]. Все исследования проводили в трехкратных повторениях и затем определяли среднее значение трех опытов.

Статистическая обработка данных включала использование методов непараметрической статистики: тестов Манна–Уитни, Колмогорова–Смирнова и Вальда–Вольфовича [12].

Результаты и их обсуждение. Результаты скринингового определения антибиотиков с наиболее выраженным синергидным действием при комбинированном использовании с гатифлоксацином представлены в табл. 1. Как видно из данных табл. 1, наиболее выраженное увеличение диаметров зон задержки роста эталонного штамма *E. coli* при использовании гатифлоксацина наблюдалось у эритромицина — от полного отсутствия зон задержки роста в контроле до 15,5 мм при использовании гатифлоксацина. Менее выраженное синергидное действие отмечено у линкомицина, рифампицина, цефтриаксона, доксициклина, амикацина и цефотаксима. Еще менее выраженный синергидный эффект наблюдался у пefлоксацина, ципрофлоксацина и офлоксацина. Наибольший синергидный эффект, направленный на *E. faecalis* NCTC 6783, был отмечен у цефотаксима, цефтриаксона и цефуроксима, несколько меньший — у пefлоксацина, цефазолина, ципрофлоксацина, азитроми-

Таблица 1. Диаметры зон задержки роста эталонных штаммов на фоне применения субактивных концентраций гатифлоксацина и в контроле, мм

Антибиотик	E. coli ATCC 25922			E. faecalis NCTC 6783			S. aureus ATCC 25923			Сумма разностей
	контроль	опыт	разность	контроль	опыт	разность	контроль	опыт	разность	
Азитромицин	18,7	19,3	0,6	21,2	33,8*	12,6	25,5	30,0*	4,5	17,7
Амикацин	24,7	29,5*	4,8	8,3	8,2	-0,1	25,7	31,5*	5,8	10,7
Гентамицин	22,7	23,8*	1,1	13,8	10,7*	-3,1	26,7	35,8*	9,1	7,3
Доксициклин	19,3	24,3*	5,0	23,7	14,7*	-9,0	29,2	28,3	-0,9	-4,9
Клиндамицин	0,0	0,0	0,0	9,2	9,2	0,0	29,8	34,3*	4,5	4,5
Линкомицин	0,0	8,0*	8,0	16,0	20,8*	4,8	31,8	34,5*	2,7	15,5
Офлоксацин	29,5	32,0*	2,5	17,7	27,5*	9,8	21,0	24,3*	3,3	15,7
Пefлоксацин	30,0	34,2*	4,2	14,0	29,2*	15,2	22,8	25,7*	2,9	22,2
Рифампицин	8,3	14,2*	5,9	15,8	15,2	-0,6	34,0	37,3*	3,3	8,5
Тетрациклин	24,3	24,3	0,0	29,2	29,7	0,5	30,3	34,3*	4,0	4,5
Фурагин	19,8	18,3*	-1,5	22,3	29,0*	6,7	18,0	17,2	-0,8	4,3
Цефазолин	25,3	25,0	-0,3	0,0	13,2*	13,2	29,8	39,0*	9,2	22,0
Цефокситин	22,3	23,2	0,9	0,0	0,0	0,0	23,5	24,3	0,8	1,7
Цефотаксим	34,2	38,8*	4,6	0,0	26,0*	26,0	26,7	35,7*	9,0	39,6
Цефтазидим	24,8	24,7	-0,1	0,0	0,0	0,0	15,7	18,5*	2,8	2,7
Цефтриаксон	33,0	38,8*	5,8	0,0	23,7*	23,7	22,5	28,3*	5,8	35,3
Цефуроксим	24,8	24,3	-0,5	0,0	20,8*	20,8	26,5	34,0*	7,5	27,8
Ципрофлоксацин	35,7	39,7*	4,0	18,3	31,5*	13,2	22,5	23,5*	1,0	18,2
Эритромицин	0,0	15,5*	15,5	20,5	32,7*	12,2	29,5	34,0*	4,5	32,2

Примечания: 1. Контроль — исходный уровень активности антибиотика; опыт — активность антибиотика при субактивной концентрации гатифлоксацина.

2. * Различия, статистически значимые в сравнении с контролем.

цина и эритромицина. Наибольшее увеличение диаметров зон задержки роста *S. aureus* ATCC 25923 на фоне применения гатифлоксацина наблюдалось у гентамицина, цефазолина и цефотаксима, несколько меньшее — у цефуроксима, амикацина и цефтриаксона. С целью выбора наиболее оптимальной комбинации антибиотиков, проявившей наибольший синергизм, направленный на все эталонные штаммы, были посчитаны разности величин диаметров зон задержки роста при субактивной концентрации гатифлоксацина и в контроле для каждого штамма, а затем определена сумма посчитанных разностей. Наибольшее значение суммы разностей соответствовало антибиотикам, проявившим наибольший синергидный эффект. Как видно из данных табл. 1, наибольшее значение суммы разностей наблюдалось у цефотаксима (39,6) и цефтриаксона (35,3), несколько меньшее — у эритромицина (32,2) и цефуроксима (27,8). В связи с этим для дальнейшей работы были отобраны две пары антибиотиков — гатифлоксацин с цефотаксимом и гатифлоксацин с цефтриаксоном.

Методом серийных разведений была изучена эффективность комбинированного применения гатифлоксацина с цефотаксимом и цефтриаксоном, направленного на эталонные и клинические штаммы. Посчитана кратность уменьшения МПК цефотаксима и цефтриаксона при субактивных концентрациях гатифлоксацина по сравнению с исходными МПК препаратов. Для эталонного и клинических штаммов *E. coli* МПК цефотаксима при использовании гатифлоксацина уменьшилась в среднем в $(7,47 \pm 0,77)$ раза, цефтриаксона — в $(13,87 \pm 3,91)$ раза. Для штаммов *Enterococcus* spp. МПК цефотаксима на фоне применения гатифлоксацина уменьшилась в среднем в $(18,19 \pm 3,75)$ раза, цефтриаксона — в $(5,48 \pm 0,92)$ раза. Для бактерий рода *Staphylococcus* МПК цефотаксима уменьшилась в $(6,14 \pm 1,06)$ раза, цефтриаксона — в $(5,71 \pm 1,44)$ раза. Для *Streptococcus* spp. МПК цефотаксима уменьшилась в $(10,67 \pm 2,67)$ раза, а цефтриаксона — в $(8,00 \pm 4,00)$ раза, для *Klebsiella* spp. — в $(6,25 \pm 3,33)$ и $(16,34 \pm 15,89)$ раза соответственно.

Таким образом, при использовании субактивных концентраций гатифлоксацина наблюдается существенное увеличение активности цефотаксима и цефтриаксона, направленной на эталонные и клинические штаммы, что делает перспективными дальнейшее клиническое испытание данных комбинаций у больных с воспалительными заболеваниями внутренних женских половых органов.

Следующим этапом нашего исследования было изучение влияния гатифлоксацина на активность эфирных масел с антисептическими свойствами, применяемых для местного

лечения воспалительных заболеваний внутренних женских половых органов. Для изучения степени выраженности противомикробных свойств и изменения антибактериальной активности на фоне применения гатифлоксацина первоначально были отобраны 9 эфирных масел — бергамотное, гвоздичное, лавандовое, лимонное, можжевельное, пихтовое, тимьянное, чайного дерева и эвкалиптовое, обладающие, по данным [7–11], выраженными антисептическими свойствами и применяемыми в гинекологии.

Диско-диффузионным методом было проведено скрининговое изучение противомикробных свойств данных масел и взаимодействия их с гатифлоксацином на модели эталонных штаммов. На основании полученных данных для дальнейшей работы были отобраны эфирные масла тимьяна и чайного дерева, проявившие наибольший синергидный эффект при комбинированном использовании с гатифлоксацином. Влияние субактивных концентраций гатифлоксацина на активность тимьянного масла и масла чайного дерева, направленную на эталонные и клинические штаммы, было изучено методом серийных разведений в жидкой питательной среде. Кратность уменьшения МПК эфирных масел (в % объем/объем) при использовании субактивной концентрации гатифлоксацина по сравнению с МПК в питательной среде без добавления гатифлоксацина представлена в табл. 2.

Таблица 2. Кратность увеличения МПК эфирных масел тимьяна и чайного дерева на фоне применения гатифлоксацина по сравнению с контролем, % V/V

Микроорганизм	МПК _{контроль} /МПК _{опыт}	
	эфирное масло тимьяна	эфирное масло чайного дерева
<i>E. coli</i>	11,39±1,92	6,23±1,45
<i>Enterococcus</i> spp.	10,60±1,94	6,95±1,50
<i>Staphylococcus</i> spp.	13,09±3,21	7,26±2,90
<i>Streptococcus</i> spp.	13,33±2,67	6,67±1,33
<i>Klebsiella</i> spp.	29,00±13,00	1,81±0,81

Примечание. Контроль — исходный уровень активности эфирного масла; опыт — активность эфирного масла при субактивной концентрации гатифлоксацина.

Установлено, что при субактивной концентрации гатифлоксацина повышалась активность эфирных масел чайного дерева и тимьяна, направленная на все исследуемые штаммы.

Выводы

1. При использовании субактивных концентраций гатифлоксацина наблюдается существенное увеличение активности цефотаксима и цефтриаксона, направленной на эталонные и клинические штаммы. При воспалительных заболеваниях внутренних женских половых органов, вызванных *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp. и *Streptococcus* spp., рекомендуется в случае необходимости назначения комбинированной терапии применять гатифлоксацин в комбинации с цефотак-

симом, а при заболеваниях, вызванных *E. coli* и *Klebsiella* spp., — комбинацию гатифлоксацина с цефтриаксоном.

2. Противомикробная активность эфирных масел тимьяна и чайного дерева значительно увеличивается при их комбинированном применении с субактивными концентрациями гатифлоксацина. В связи с этим лечение гатифлоксацином больных с воспалительными заболеваниями внутренних женских половых органов рекомендуется дополнять местным применением эфирных масел тимьяна и чайного дерева.

Список литературы

1. Бухарин О.В., Константинова О.Д., Черкасов С.В., Кремлева Е.А. Факторы персистенции микрофлоры при воспалительных заболеваниях внутренних женских половых органов. Вестн. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов 1998; 3: 62–65.
2. Кулініч Т.І. Клініко-патогенетичні аспекти комплексного лікування фонових процесів шийки матки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2005. 23 с.
3. Подольський В.В., Дронова В.Л., Латишева З.М. та ін. Хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів — клініка, діагностика, профілактика та лікування в сучасних умовах: Метод. рекомендації для лікарів. К., 2005. 48 с.
4. Вдовиченко Ю.П., Романенко Т.Г., Соболева С.И., Форостяная Е.В. Клинико-лабораторная оценка эффективности гафлокса в моно- и комбинированной терапии воспалительных заболеваний гениталий, обусловленных микст-инфекцией и условно-патогенной микрофлорой. Репродуктивное здоровье женщины 2006; 2 (26): 101–104.
5. Конь Е.В., Цыганенко А.Я. Применение кластерного анализа для разработки схем антибактериальной терапии воспалительных заболеваний внутренних женских половых органов. Медицина сьогодні і завтра 2006; 3–4: 5–8.
6. Мавров Г.И., Чинюв Г.П. Новый антибиотик гатифлоксацин в лечении смешанных хламидийно-бактериальных инфекций. Дерматологія та венерологія 2005; 1 (27): 71–77.
7. Матыцина Л.А., Золото О.В. Фитоароматерапия в гинекологии. Вісн. акушерів-гінекологів України 2002; 1 (16): 17–21.
8. Толок А.Я., Батура Н.Р. До питання про комплексне використання трави чебрецю. Вісн. Запоріж. держ. ун-ту 1998; 1: 1–3.
9. Цыганенко А.Я., Коваленко Н.И., Александров А.Н. и др. Противомикробная активность эфирных масел в отношении условно-патогенных микроорганизмов в опытах in vitro. Эксперим. і клін. медицина 1999; 2: 14–17.
10. Hammer K.A., Carson C.F., Riley T.V. In vitro susceptibilities of lactobacilli and organisms associated with bacterial vaginosis to melaleuca alternifolia (tea tree) oil. Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1999; 1 (43): 196.
11. Prabuseenivasan S., Jayakumar M., Ignacimuthu S. In vitro antibacterial activity of some plant essential oils. BMC Complementary and Alternative Medicine 2006; 6 (39): <http://www.biomedcentral.com/1472-6882/6/39>.
12. Боровиков В. STATISTICA. Искусство анализа данных на компьютере: Для профессионалов. СПб.: Питер, 2003. 688 с.

ВИВЧЕННЯ АКТИВНОСТІ ГАТИФЛОКСАЦИНУ ПРИ КОМБІНОВАНОМУ ЗАСТОСУВАННІ З ІНШИМИ АНТИБІОТИКАМИ Й ЕФІРНИМИ ОЛІЯМИ, ЩО ВИКОРИСТОВУЮТЬСЯ В ГІНЕКОЛОГІЇ, В ДОСЛІДАХ IN VITRO

К.В. Конь, А.Я. Цыганенко, С.В. Туракевич, Г.П. Тараненко

Диско-дифузійним методом досліджено вплив гатифлоксацину на активність 19 антибіотиків: азитроміцину, амікацину, гентаміцину, доксицикліну, еритроміцину, кліндаміцину, лінкоміцину, офлоксацину, пефлоксацину, рифампіцину, тетрацикліну, фурагіну, цефазоліну, цефокситину, цефотаксиму, цефтазидиму, цефтриаксону, цефуоксиму, ципрофлоксацину. Зареєстровано найбільш виражений синергійний ефект цефотаксиму і цефтриаксону, що було підтверджено методом серійних розведень у відношенні референтних та клінічних штамів. Дослідження впливу гатифлоксацину на активність бергамотової, евкаліптовової, чебрецевої, ялицевої, ялівцевої, лимонної, чайного дерева, гвоздичної й лавандової ефірних олій показало найбільший синергізм в протимікробній активності між гатифлоксацином і ефірними оліями чебрецю та чайного дерева.

Ключові слова: гатифлоксацин, цефотаксим, цефтриаксон, ефірна олія чебрецю, ефірна олія чайного дерева.

IN VITRO ANTIBACTERIAL ACTIVITY OF GATIFLOXACIN IN COMBINATIONS WITH OTHER ANTIBIOTICS AND ESSENTIAL OILS USED IN GYNECOLOGY

K.V. Kon, A.Ya. Tsyganenko, S.V. Turackevitch, G.P. Taranenko

The study was performed to assess synergy between gatifloxacin and other antibiotics and essential oils used in gynecology. The strongest synergistic effect was observed in combinations of gatifloxacin with cefotaxime and gatifloxacin with ceftriaxon. Among 9 essential oils (bergamot, clove, eucalyptus, juniper, lavender, lemon, silver fir, tea tree, and thyme) two essential oils showed the strongest synergistic effect — thyme oil and tea tree oil.

Key words: gatifloxacin, cefotaxime, ceftriaxon, thyme oil, tea tree oil.

Поступила 13.03.07

ОСОБЛИВОСТІ МІКРОБІОЦЕНОЗІВ СЛИЗОВИХ ОБОЛОНОК ТА ТКАНИН МИГДАЛИКІВ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ ТОНЗИЛІТ

Т.А. Рижкова, В.О. Хворостяна, Ю.М. Калашник***Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова, м. Харків*** Міська дитяча поліклініка № 13, м. Харків**** Харківський державний медичний університет*

Вивчено особливості якісного і кількісного складу мікробіоценозів слизових оболонок та тканин мигдаликів у хворих на хронічний тонзиліт. Встановлено, що досліджувані біотопи характеризуються широким спектром виділеної мікрофлори та розрізняються як за видовим складом, так і за рівнем щільності мікробних популяцій. Бактерії, що вилучені з тканин мигдаликів, проявляють більш виражені колонізаційні та патогенні властивості, а також більшу стійкість до деяких антибактеріальних препаратів.

Ключові слова: хронічний тонзиліт, мікробіоценоз, слизові оболонки мигдаликів, тканини мигдаликів.

Проблема хронічного тонзиліту є далекою від вирішення як в науковому, так і у практичному плані. Хронічний тонзиліт, безумовно, стоїть на першому місці серед найбільш поширених хронічних захворювань ЛОР-органів, оскільки саме в піднебінних мигдаликах розташований інфекційний осередок, який може призвести до ураження різноманітних органів та систем і спричинити виникнення самостійних захворювань (серця, судин, нирок та ін.). Не греба залишати поза увагою також можливість лімфогенного шляху розповсюдження патогенів із осередку запалення на інші органи [1].

Оскільки піднебінні мигдалики відіграють ключову роль в імунному захисті, загальний та місцевий імунітет при хронічному тонзиліті закономірно порушується, що дуже часто сприяє розвитку гострих інфекцій, наприклад дифтерії, та обтяжує їх перебіг [2].

У своєчасній терапії хронічного тонзиліту найважливішим аспектом є визначення видового складу та властивостей тонзиллярних мікробних асоціацій. Відсутність повних даних про структуру та біологічні властивості мікробіоценозів при хронічному тонзиліті призводить до неефективної консервативної терапії вказаного захворювання.

На сьогоднішній день найбільш вивченою залишається мікрофлора слизових оболонок мигдаликів, що виділяється під час рутинного бактеріологічного дослідження [3–5]. Майже відсутні дані про мікробіоценози більш глибоких прошарків тканин мигдаликів [6]. Потребують вивчення також фактори колонізації та персистенції патогенних агентів.

Метою даної роботи є вивчення етіологічної ролі бактеріальних асоціацій слизових оболонок та тканин мигдаликів при хронічному тонзиліті, а також визначення факторів персистенції та антибіотикорезистентності вилучених мікроорганізмів.

Матеріал і методи. Вивчено особливості мікрофлори мигдаликів у 17 хворих на декомпенсований хронічний тонзиліт, які знаходилися на лікуванні у ЛОР-відділенні Харківської обласної клінічної лікарні. Вік хворих від 18 до 65 років, середній вік — $(33,0 \pm 3,3)$ року. Діагноз декомпенсованого хронічного тонзиліту встановлено на підставі клінічних і лабораторних даних.

Матеріал для дослідження зі слизових оболонок мигдаликів забирали до оперативного втручання за допомогою стерильного ватного тампона. Біоптати тканин мигдаликів забирали після відповідної обробки поверхні

мигдаликів антисептичним розчином після чи під час оперативного втручання.

Час доставки проб в лабораторію становив від 30 хв до 2 год. Флакон з біоптатом зважували до та після забору біоптатів на аналітичних терезах. Різницю маси приймали за масу біоптату. Біоптат асептично переносили в біологічний гомогенізатор і розтирали, додаючи фізіологічний розчин, з приготуванням ряду послідовних розведень. По 0,1 мл гомогенізату висівали на відповідні для кожного виду мікроорганізмів елективні та диференційно-діagnostичні агаризовані та рідкі накопичувальні середовища для виділення чистих культур загальноприйнятими методами [7–9]. Посіви культивували відповідно в аеробних, мікроаерофільних та анаеробних умовах з використанням мікроанаеростатів упродовж 24–120 год при 37 °С.

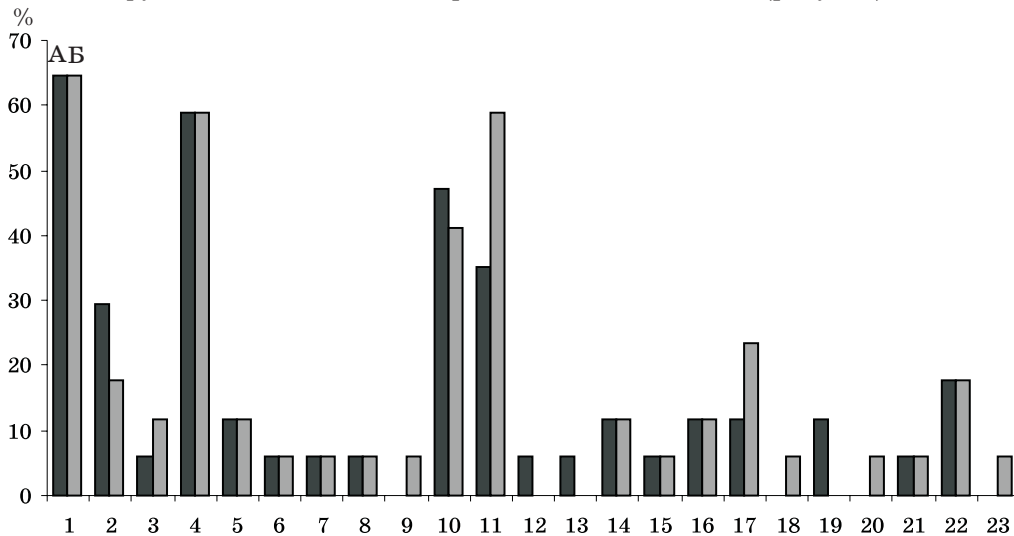
Ідентифікацію вилучених культур мікроорганізмів здійснювали за морфологічними, тинкторіальними, культуральними, біохімічними властивостями загальноприйнятими методами відповідно до «Визначника бактерій Берджи» [10]. Концентрацію мікроорганізмів у 1 г біоптату визначали шляхом підрахунку колонієутворюючих одиниць (КУО/г) з урахуванням маси біоптату, кількості посівного матеріалу й розведення. Для зручності одержані результати визначення кількості мікроорганізмів виражали в десяткових логарифмах числа мікроорганізмів на грам дослідженого матеріалу (lgКУО/г).

Чутливість вилучених культур мікроорганізмів до протимікробних препаратів визначали диско-дифузійним методом з викори-

станням готових комерційних дисків [8]. Гемолітичну активність визначали на 5 % кров'яному агарі, лецитиназну — на жовтково-сольовому агарі. Адгезивну активність вивчали за методикою В.І. Бріліса та ін. з обчисленням середнього показника адгезії (СПА), коефіцієнта адгезії (КА) та індексу адгезивності мікроорганізмів (ІАМ) [11].

Обробку результатів досліджень виконували за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel 2000 та пакета прикладних програм для обробки медико-біологічної інформації «Biostat-4».

Результати та їх обговорення. В ході бактеріологічних досліджень встановлено, що найчастіше як зі слизових оболонок, так і з біоптатів тканин мигдаликів вилучались *Staphylococcus aureus* (у 64,7 % хворих) та *Streptococcus pyogenes* (у 58,8 %). Достатньо часто виділяли *Enterococcus* spp., *Lactobacillus* spp. Коагулазонегативні стафілококи (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus saprophyticus*), β-гемолітичні стрептококи групи В (*Streptococcus agalactiae*), α-гемолітичні стрептококи (*Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus mitis*, *Streptococcus dysgalactiae*), негемолітичні стрептококи (*Streptococcus mutans*), коринебактерії (*Corynebacterium pseudodiphtheriticum*, *Corynebacterium jeikeum*), дріжджоподібні гриби роду *Candida*, непатогенні нейсерії (*Neisseria sicca*, *Neisseria mucosa*), *Aerococcus viridans*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stomatococcus mucilaginosus* та бактерії родів *Peptostreptococcus*, *Veionella*, *Fusobacterium*, *Bacteroides* характеризувались низькою частотою виділення (рисунок).



Частота виділення *S. aureus* (1), *S. epidermidis* (2), *S. saprophyticus* (3), *S. pyogenes* (4), *S. agalactiae* (5), *S. mitis* (6), *S. pneumoniae* (7), *S. dysgalactiae* (8), *S. mutans* (9), *Enterococcus* spp. (10), *Lactobacillus* spp. (11), *C. pseudodiphtheriticum* (12), *C. jeikeum* (13), *Candida* spp. (14), *A. viridans* (15), *N. mucosa* (16), *N. sicca* (17), *P. aeruginosa* (18), *Stomatococcus mucilaginosus* (19), *Peptostreptococcus* spp. (20), *Veionella* spp. (21), *Fusobacterium* spp. (22), *Bacteroides* spp. (23) та видовий спектр мікрофлори слизових оболонок (А) і тканин (Б) мигдаликів у хворих на хронічний тонзиліт

Видовий склад мікроорганізмів, що були вилучені зі слизових оболонок та тканин мигдаликів, розрізнявся у 58,8 % хворих. При цьому зі слизових оболонок частіше, ніж із тканин мигдаликів, виділялись *Enterococcus* spp. та *S. epidermidis*. Навпаки, з тканин мигдаликів частіше виділялись *Lactobacillus* spp., *S. saprophyticus*, *N. sicca*. Тільки зі слизових оболонок були вилучені *Corynebacterium* spp. та *Stomatococcus mucilaginosus*; тільки з тканин мигдаликів — *Pseudomonas aeruginosa*, *S. mutans*, *Peptostreptococcus* spp. та *Bacteroides* spp. Інші види мікроорганізмів виділялись з однаковою частотою як зі слизових оболонок, так і з тканин мигдаликів (рисунк).

У монокультури та у 2-компонентних асоціаціях мікроорганізми зустрічались лише у 5,9 % випадків. Частіше зустрічались 3–5-компонентні асоціації. Зі слизових оболонок найбільш часто виділялись асоціації з 3 мікроорганізмів (35,3 %), а з тканин мигдаликів — з 4 мікроорганізмів (52,9 %). Стафі-

локово-стрептококові асоціації зустрічались у 41,2 % хворих на хронічний тонзиліт.

При визначенні середньої кількості мікроорганізмів встановлено, що у 88,2 % випадків ступінь мікробного заселення (lgКУО/г) тканин мигдаликів був у середньому на $(3,24 \pm 0,66)$ одиниць вищим, ніж слизових оболонок мигдаликів. Це спостерігалось в основному через підвищення кількості *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes*, *S. mitis*, *S. pneumoniae* та *Neisseria* spp. (табл. 1).

Лецитиназна активність виявлялась у 100 % вилучених штамів *S. aureus*. Але ступінь її прояву був різним: лецитиназна активність проявлялась через 24 год у 54,5 % «поверхневих» ізолятів та у 81,8 % «тканинних» ізолятів.

Вивчено адгезивний потенціал. Серед ізолятів *S. aureus*, вилучених з поверхні мигдаликів, низькоадгезивними були 9,0 %; середньоадгезивними — 45,5 %; високоадгезивними — 45,5 %. З тканин мигдаликів не був вилучений жоден низькоадгезивний ізо-

Таблиця 1. Мікрофлора, ізольована зі слизових оболонок та тканин мигдаликів

Рід, вид мікроорганізму	Слизові оболонки мигдаликів		Тканини мигдаликів	
	частота виділення, %	lgКУО/г (M \pm m)	частота виділення, %	lgКУО/г (M \pm m)
<i>S. aureus</i>	64,7	3,80 \pm 0,45	64,7	4,80 \pm 0,44
<i>S. epidermidis</i>	29,4	2,40 \pm 0,14	17,6	3,80 \pm 0,70
<i>S. saprophyticus</i>	5,9	2,48	11,8	2,43 \pm 0,35
<i>S. pyogenes</i>	58,8	5,13 \pm 0,37	58,8	6,21 \pm 0,31
<i>S. agalactiae</i>	11,8	5,20 \pm 0,50	11,8	4,50 \pm 1,50
<i>S. mitis</i>	5,9	6,70	5,9	8,38
<i>S. pneumoniae</i>	5,9	5,70	5,9	6,78
<i>S. dysgalactiae</i>	5,9	4,20	5,9	3,78
<i>S. mutans</i>	—	—	5,9	2,85
<i>Enterococcus</i> spp.	47,1	3,50 \pm 0,23	41,2	3,50 \pm 0,29
<i>Lactobacillus</i> spp.	35,3	2,80 \pm 0,40	58,8	2,50 \pm 0,20
<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	5,9	2,54	—	—
<i>C. jeikeum</i>	5,9	2,40	—	—
<i>Candida</i> spp.	11,8	2 \pm 0	11,8	2,25 \pm 0,95
<i>A. viridans</i>	5,9	6	5,9	6,70
<i>N. mucosa</i>	11,8	2,50 \pm 0,20	11,8	3,25 \pm 0,65
<i>N. sicca</i>	11,8	2,90 \pm 0,20	23,5	4,50 \pm 0,20
<i>P. aeruginosa</i>	—	—	5,9	3,10
<i>Stomatococcus mucilaginosus</i>	11,8	3,49 \pm 0,40	—	—
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	—	—	5,9	—
<i>Veionella</i> spp.	5,9	—	5,9	—
<i>Fusobacterium</i> spp.	17,6	—	17,6	—
<i>Bacteroides</i> spp.	—	—	5,9	—

лят *S. aureus*; середньоадгезивними були 9 %; високоадгезивними — 91 %. При порівнянні показників адгезії однотипових ізолятів *S. aureus* з поверхні слизових оболонок та з прошарків тканин мигдаликів останні в 91 % випадків мали достовірно вищі показники адгезії. При цьому СПА був більшим в середньому на $(1,40 \pm 0,14)$, ІАМ — на $(1,36 \pm 0,15)$ ($p < 0,01$), табл. 2.

оболонок, мали середню здатність до адгезії, а 66,7 % «тканинних» ізолятів мали СПА та ІАМ на $(1,36 \pm 0,15)$ та $(1,31 \pm 0,15)$ відповідно більше та були високоадгезивними (табл. 2).

При визначенні чутливості ізолятів *S. aureus* до деяких антибактеріальних препаратів встановлено, що всі ізоляти були чутливіми до офлоксацину, тобраміцину, цефалексину та левоміцетину; 90,9 % — до азитроміци-

Таблиця 2. Адгезивна активність вилучених ізолятів, %

Штами	Ділянка мигдаликів	<i>S. aureus</i>	Гемолітичні стрептококи	
			α	β
Низькоадгезивні	Слизова оболонка	9,0	0	17,0
	Тканини	0	0	17,0
Середньоадгезивні	Слизова оболонка	45,5	100	41,5
	Тканини	9,0	33,3	0
Високоадгезивні	Слизова оболонка	45,5	0	41,5
	Тканини	91,0	66,7	83,0

Поміж ізолятів β -гемолітичних стрептококів, що були вилучені як з поверхні, так і з тканин мигдаликів, низькоадгезивними були 17,0 та 17,0 %; середньоадгезивними — 41,5 та 0 %; високоадгезивними — 41,5 та 83,0 % відповідно. Достовірно вищі показники адгезії визначались також у 83,0 % штамів β -гемолітичних стрептококів, що були вилучені з прошарків лімфоїдної тканини мигдаликів, у порівнянні зі штамми, вилученими з поверхні мигдаликів. Так, СПА був більшим на $(2,48 \pm 0,40)$, а ІАМ — на $(2,34 \pm 0,40)$ ($p < 0,01$), табл. 2.

Усі α -гемолітичні стрептококи (у тому числі *S. pneumoniae*), вилучені зі слизових

ну та гентаміцину (табл. 3). Абсолютно стійкими всі штамми *S. aureus* були до ампіциліну. При порівнянні чутливості «поверхневих» штамів *S. aureus* з «тканинними» встановлено, що останні виявляли більшу стійкість до оксациліну, амоксициліну, кларитроміцину, рокситроміцину, цефтріаксону та цефотаксиму, тобто мали більшу частку стійких до антибіотика ізолятів (на 9,1–27,3 % більше, ніж «поверхневі»). У порівнянні зі штамми *S. aureus* ізоляти *S. pyogenes* виявилися більш стійкими до антибіотичних препаратів. Так, всі вони були чутливими тільки до левоміцетину та виявляли стійкість до ампіциліну, оксациліну та

Таблиця 3. Чутливість «поверхневих» та «тканинних» ізолятів *S. aureus* та *S. pyogenes* до антибіотиків, %

Препарат	Ізоляти <i>S. aureus</i>				Ізоляти <i>S. pyogenes</i>			
	«поверхневі»		«тканинні»		«поверхневі»		«тканинні»	
	ч	с	ч	с	ч	с	ч	с
Ампіцилін	0	100	0	100	0	100	0	100
Оксацилін	36,4	63,6	9,1	90,9	0	100	0	100
Амоксицилін	27,3	72,7	18,2	81,8	37,5	62,5	37,5	62,5
Тетрациклін	81,8	18,2	81,8	18,2	37,5	62,5	37,5	62,5
Кларитроміцин	90,9	9,1	81,8	18,2	37,5	62,5	37,5	62,5
Рокситроміцин	54,5	45,5	36,4	63,6	0	100	0	100
Азитроміцин	90,9	9,1	90,9	9,1	50	50	37,5	62,5
Цефалексин	100	0	100	0	12,5	87,5	12,5	87,5
Цефтріаксон	45,5	54,5	36,4	63,6	50	50	50	50
Цефотаксим	45,5	54,5	36,4	63,6	25	75	25	75
Офлоксацин	100	0	100	0	62,6	37,5	62,6	37,5
Ципрофлоксацин	90,9	9,1	90,9	9,1	12,5	87,5	12,5	87,5
Тобраміцин	100	0	100	0	37,5	62,5	37,5	62,5
Гентаміцин	90,9	9,1	90,9	9,1	25	75	25	75
Левоміцетин	100	0	100	0	100	0	100	0

Примітка. Ч — чутливі; с — стійкі.

рокситроміцину, при цьому «тканинні» *S. pyogenes* мали на 12,5 % більше стійких до азитроміцину ізолятів, ніж «поверхневі».

Висновки

1. При порівнянні мікробіоценозів слизових оболонок та тканин мигдаликів у 58,8 % випадків виявлена різниця видового складу, у 88,2 % — різниця загальної кількості мікроорганізмів.

2. Виявлено, що на поверхні слизових оболонок найчастіше персистують 3-компонентні мікробні асоціації, а в тканинах мигдаликів — 4-компонентні.

3. Лецитиназна й адгезивна активності більш виражено проявляються серед ізолятів, що вилучені з тканин мигдаликів.

4. «Тканинні» ізоляти *S. aureus* та *S. pyogenes* є більш стійкими до деяких антибіотиків, ніж відповідні ізоляти зі слизових оболонок.

Отримані дані вказують на відмінності складу та біологічних властивостей мікрофлори слизових оболонок та тканин мигдаликів. Ця проблема потребує подальшого вивчення, маючи за мету удосконалення терапевтичних схем лікування хворих на хронічний тонзиліт та повну ерадикацію патогенних агентів як на поверхні, так і у більш глибоких прошарках мигдаликів.

Список літератури

1. Пальчун В., Сагалович Б. Хронический тонзиллит и очаговая инфекция. Врач 1996; 1: 6–8.
2. Шпотин В.П., Проскурин А.И., Галимзянов Х.М., Жирнов В.А. Клинико-лабораторные особенности течения локализованной формы дифтерии ротоглотки на фоне хронического тонзиллита. Вестн. оториноларингологии 2001; 2: 28–31.
3. Макаренко О.Б., Сотников В.В. Стан мікробіоценозу при хронічному тонзиліті. Одес. мед. журн. 2002; 5: 62–65.
4. Марушко Ю.В. Чутливість до антибіотиків тонзиллярної стафілококової та стрептококової флори у дітей, які часто хворіють. Лікар. справа 1999; 4: 95–98.
5. Морозов Е.В., Черная Т.Т., Карманова Г.И., Волощенко П.Г. Видовой спектр микроорганизмов, колонизирующих миндалины при ангинах, и их чувствительность к антибиотикам. Микробиология, эпидемиология и клиника инфекционных болезней: Сб. научн. тр. Харьков, 1991: 76–79.
6. Гудима И.А., Васильева Л.И., Брагина Л.Е., Сучков И.Ю. Вирусно-бактериально-грибковые ассоциации при хроническом тонзиллите у детей. Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии 2001; 5: 16–19.
7. Приказ МЗ СССР от 22.04.1985 № 535. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. М., 1985. 123 с.
8. Основные методы лабораторных исследований в клинической бактериологии: Руководство ВОЗ. Женева, 1994. 132 с.
9. Лабораторна діагностика гнійно-запальних захворювань, обумовлених аспорогенними анаеробними мікроорганізмами: Метод. рекомендації МОЗ України. Харків, 2000. 35 с.
10. Определитель бактерий Берджи; В 2 т.; Под ред. Дж. Хоулта, Н. Крига, П. Снита и др.; Пер. с англ. под ред. Г.А. Заварзина. М.: Мир, 1997; 1. 432 с.
11. Брилис В.И., Брилене Т.А., Ленцнер Х.П., Ленцнер А.А. Методика изучения адгезивного процесса микроорганизмов. Лаб. дело 1986; 4: 210–212.

ОСОБЕННОСТИ МИКРОБИОЦЕНОЗОВ СЛИЗИСТЫХ ОБОЛОЧЕК И ТКАНЕЙ МИНДАЛИН У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ ТОНЗИЛЛИТОМ

Т.А. Рыжкова, В.А. Хворостяная, Ю.М. Калашник

Изучены особенности качественного и количественного состава микробиоценозов слизистых оболочек и тканей миндалин у больных хроническим тонзиллитом. Установлено, что исследуемые биотопы характеризуются широким спектром выделенной микрофлоры и различаются как по видовому составу, так и по уровню плотности микробных ассоциаций. Бактерии, выделенные из тканей миндалин, проявляют более выраженные колонизационные и патогенные свойства, а также большую устойчивость к некоторым антибактериальным препаратам.

Ключевые слова: хронический тонзиллит, микробиоценоз, слизистые оболочки миндалин, ткани миндалин.

PECULIARITIES OF MICROBIOCENOSIS OF TONSILS MUCOUS MEMBRANES AND TISSUES IN PATIENTS WITH CHRONIC TONSILLITIS

T.A. Ryzhkova, V.A. Hvorostyanaja, Yu.M. Kalashnik

Peculiarities of quantitative and qualitative composition of microbiocenosis of tonsils mucous membranes and tissues in patients with chronic tonsillitis have been studied. It was determined, that the studied biotops are characterized by a wide spectrum of isolated microflora and they have specific difference and difference of strength levels of microbes populations. Bacteria, which were isolated from tonsils tissues, manifest more marked colonization and pathogenic properties they have more antibiotic-resistance stains than the ones, which were isolated from tonsils mucous membranes.

Key words: chronic tonsillitis, microbiocenosis, tonsils mucous membranes, tonsils tissues.

Поступила 22.01.07

ЗАЩИТНЫЕ ЭФФЕКТЫ ИНМУНОФЛАМА ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Л.Т. Киричек, Н.Ф. Посохов, А.С. Кратенко

*Харьковский государственный медицинский университет
Харьковский региональный противоболевой центр*

Иммунофлам (75 мг/кг) в условиях экспериментальной гипокинезии оказывает седативное действие, предупреждает стрессовую гипертензию и тахикардию, нормализует показатели фагоцитоза, стабилизирует массу тела, коэффициенты массы внутренних органов, а также функциональное состояние надпочечников иммобилизованных животных.

Ключевые слова: *вынужденная гипокинезия, иммунофлам, стресс-протекция, иммуномодулирующее действие.*

В настоящее время стрессовые состояния, в том числе гиподинамия, признаются причиной развития различных нарушений иммунорезистентности организма [1]. Крайне низкая степень физической активности отмечается более чем у 30 % практически здоровых молодых людей [2]. Кроме того, травмы, различные формы сердечно-сосудистой патологии и другие заболевания требуют длительного постельного режима. По данным многочисленных исследований, гиподинамия имеет полисистемные проявления, в том числе и на иммунокомпетентные органы [1, 3, 4], вызывая, в первую очередь, их атрофические изменения, что приводит к развитию вторичных иммунодефицитов. В связи с этим актуальным является поиск лекарственных веществ, способных оказывать иммуномодулирующее действие в условиях стресса.

В этом плане представляет интерес иммунофлам — экстракт из коры ункаррии (*Uncaria tomentosa*) — южноамериканской лианы. Препарат занесен в Международную Фармакопею и разрешен к использованию в Украине (регистрационное свидетельство № Р. 0802/05136 от 05.08.02). Иммунофлам содержит около 70 физиологически активных веществ, что определяет широкий диапазон его фармакодинамических эффектов, в частности противоопухолевое, иммуномодулирующее и противовоспалительное действие [5].

Наличие полнотропного спектра действия у «Иммунофлама» в сочетании с низкой токсичностью и отсутствием побочных эффектов определило выбор данного препарата для исследования его иммуномодулирующего влияния в условиях вынужденной гипокинезии.

Материал и методы. Работа выполнена на половозрелых крысах линии Вистар обоего пола массой 180–240 г. Моделью стресса была иммобилизация в течение 5 дней, которую достигали путем помещения животных в

клетки-пеналы, жестко ограничивающие подвижность животных, сохраняя при этом доступ воздуха, условия для кормления и питья. Исследования выполняли сразу после окончания иммобилизации.

О функциональном состоянии ЦНС судили по величине суммационно-порогового показателя (СПП) [6] и эмоционально-поведенческим реакциям в «открытом поле» [7]; о состоянии сердечно-сосудистой системы — по уровню систолического артериального давления (АД), которое измеряли пьезодатчиком на хвостовой артерии крыс [8], и данным ЭКГ, которые регистрировали во 2-м стандартном отведении электрокардиографом «Салют». Показателями клеточного иммунитета служили фагоцитарное число, фагоцитарный индекс и бактерицидная активность нейтрофилов [9]. Интегральными показателями общего состояния животных гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы служили масса тела, весовые коэффициенты печени, почек, легких, сердца, селезенки, надпочечников и содержание витамина С в надпочечниках [10].

Фармакологическим объектом исследования был препарат «Иммунофлам» производства лаборатории С.А. Фармур (Перу), который в дозе 75 мг/кг вводили в желудок трехкратно на 3, 4 и 5-й день гипокинезии в 3 мл физраствора.

Полученные цифровые данные обрабатывали статистически с помощью t-критерия Стьюдента [11].

Результаты. Моделирование иммобилизационного стресса в наших условиях приводит к изменению функционального состояния ЦНС у крыс, характеризующегося преобладанием процессов торможения со стороны показателей горизонтальной и вертикальной поведенческой активности, положительных эмоциональных реакций в виде груминга (умывания); одновременно усиливается уринаяция, от-

ражающая отрицательные реакции. В то же время по данным СПП не выявлены статистически значимые нарушения со стороны суммационной способности нервной системы (табл. 1).

При вынужденной иммобилизации у крыс увеличивается АД со $(109,0 \pm 2,4)$ до $(120,0 \pm 5,1)$ мм рт. ст. и частота сердечных сокращений (ЧСС) с (350 ± 32) до (430 ± 41) уд/мин.

Показатели фагоцитоза значительно снизились в условиях гипокинезии, в частности, в 2 раза уменьшилось фагоцитарное число и в 3 раза — бактерицидная активность нейтрофилов (табл. 2).

Изучив изменения массы крыс и коэффициентов массы внутренних органов, мы вы-

явили статистически достоверное снижение массы крыс с одновременным увеличением коэффициентов массы печени, почек, сердца и надпочечников. В то же время наблюдается значительное снижение массы легких. Содержание витамина С в надпочечниках значительно уменьшилось при иммобилизации до $(184,60 \pm 5,32)$ мг% относительно $(321,00 \pm 21,16)$ мг% в контроле (табл. 3).

Использование иммунофлама в условиях стресса оптимизирует большинство указанных показателей.

Поведенческие реакции характеризуются восстановлением вертикальной активности и положительных эмоциональных реакций. На-

Таблица 1. Изменение функционального состояния ЦНС в условиях иммобилизационного стресса и его коррекция иммунофламом

Показатель	Контроль	Иммобилизация	Иммунофлам + иммобилизация
СПП	$4,50 \pm 0,34$	$4,16 \pm 0,30$	$6,40 \pm 0,17^{* \#}$
Кол-во пересеченных квадратов	$32,00 \pm 3,23$	$19,10 \pm 4,90^{*}$	$17,20 \pm 3,06^{*}$
Кол-во вставаний	$3,30 \pm 0,85$	$2,60 \pm 0,50$	$4,10 \pm 0,15^{*}$
Кол-во обследований	$0,83 \pm 0,34$	$0,80 \pm 0,17$	$0,40 \pm 0,17^{* \#}$
Кол-во умываний	$2,60 \pm 0,85$	$1,60 \pm 0,50$	$3,60 \pm 0,80^{*}$
Кол-во уринаций	$0,30 \pm 0,07$	$0,60 \pm 0,17^{*}$	$0,20 \pm 0,07^{* \#}$
Кол-во дефекаций	$1,16 \pm 0,17$	$0,80 \pm 0,17$	$0,40 \pm 0,17$

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3. Показатель статистически достоверный относительно: * контроля; # показателя при стрессе.

Таблица 2. Изменение показателей фагоцитоза в условиях иммобилизационного стресса и их коррекция иммунофламом

Показатель	Контроль	Иммобилизация	Иммунофлам + иммобилизация
Фагоцитарное число, ед.	$7,46 \pm 1,00$	$3,78 \pm 0,50^{*}$	$11,45 \pm 1,02^{* \#}$
Фагоцитарный индекс, %	90	92	100
Бактерицидная активность нейтрофилов, %	$30,90 \pm 3,00$	$10,20 \pm 2,00^{*}$	$25,10 \pm 3,50^{* \#}$

Таблица 3. Масса крыс и коэффициенты внутренних органов в условиях иммобилизационного стресса и при введении иммунофлама

Показатель	Контроль	Иммобилизация	Иммунофлам + иммобилизация
Масса тела, г	$210,00 \pm 6,95$	$151,00 \pm 5,10^{*}$	$188,00 \pm 4,24^{* \#}$
Коэффициент массы, %			
печень	$2,99 \pm 0,17$	$3,69 \pm 0,07^{*}$	$3,30 \pm 0,15^{* \#}$
почки	$0,30 \pm 0,02$	$0,40 \pm 0,06^{*}$	$0,38 \pm 0,05^{* \#}$
легкие	$0,78 \pm 0,05$	$0,59 \pm 0,02^{*}$	$0,98 \pm 0,15^{*}$
сердце	$0,370 \pm 0,039$	$0,43 \pm 0,02^{*}$	$0,37 \pm 0,09$
селезенка	$0,420 \pm 0,054$	$0,40 \pm 0,41$	$0,41 \pm 0,04$
надпочечники	$0,0070 \pm 0,0005$	$0,010 \pm 0,001^{*}$	$0,013 \pm 0,001^{* \#}$
Вит. С в надпочечниках, мг%	$321,00 \pm 21,16$	$184,60 \pm 5,32^{*}$	$264,00 \pm 16,32^{* \#}$

ряду с этим некоторые показатели «открытого поля» (горизонтальная активность, обследование) и данные СПП свидетельствуют о тормозном эффекте иммунофлама в условиях экспериментальной иммобилизации (табл. 1).

При введении иммунофлама происходят изменения — со стороны сердечно-сосудистой системы нормализация ЧСС $[(360 \pm 28) \text{ уд/мин}]$ в сравнении с $(430 \pm 51) \text{ уд/мин}$ при стрессе] и АД $[(104,0 \pm 8,5) \text{ мм рт. ст.}]$ в сравнении со $(120,0 \pm 5,1) \text{ мм рт. ст.}$ при стрессе].

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о выраженном иммуномодулирующем действии препарата (табл. 2). Вследствие введения иммунофлама в условиях иммобилизации значительно увеличивается фагоцитарное число (выше контроля), фагоцитарный индекс достигает 100 %, бактерицидная активность нейтрофилов значительно превышает стрессовый уровень.

Вместе с тем при введении иммунофлама наблюдаются повышение массы тела крыс относительно показателя при стрессе, нормализация или тенденция к нормализации весовых коэффициентов печени, легких, сердца, повышение уровня витамина С в надпочечниках (табл. 3), что свидетельствует об антистрессовом действии препарата.

Обсуждение результатов. Полученные данные свидетельствуют о том, что препарат «Иммунофлам» (75 мг/кг) обладает способностью предотвращать стрессовые изменения ЦНС, сердечно-сосудистой системы, показатели клеточного иммунитета, а также нормализовать массу тела, весовые коэффициенты внутренних органов и функциональное состояние надпочечников.

Имеющиеся в литературе сведения о механизмах действия иммунофлама дают представление об этом препарате как о мощном антиоксиданте благодаря наличию в его составе проантацианидов, полифенолов, тритерпенов и растительных спиртов [4]. Стрессовое увеличение массы печени, почек, сердца, по-видимому, связано с застойными явлениями в тканях. Иммунофлам, содержащий природный антикоагулянт и вазодилататор инкофиллин, улучшает кровообращение в паренхиматозных органах, сердце и легких, нормализуя коэффициенты их массы.

Описанные гипотензивное и антисклеротическое действия иммунофлама [4], по-видимому, лежат в основе оптимизирующих дей-

ствий препарата, направленных на показатели АД и ЧСС, в условиях иммобилизации.

Нормализация уровня витамина С в надпочечниках при введении иммунофлама указывает на стресс-защитное действие, поскольку этот показатель косвенно свидетельствует о скорости процессов синтеза 11-ОКС в надпочечниках. При этом препарат не уменьшает стрессовой гипертрофии надпочечников.

В ходе исследования показателей функциональной активности ЦНС при стрессе и коррекции их иммунофламом выявлено наличие у препарата выраженной седативной активности. В литературе отсутствуют сведения о влиянии иммунофлама на высшую нервную деятельность, в том числе при стрессе, поэтому вопрос о механизме торможения препаратом некоторых поведенческих реакций и СПП при иммобилизации остается открытым. В то же время антиоксидантное действие иммунофлама, в том числе и на нервную ткань, по-видимому, является одним из звеньев его антистрессового механизма. Однако чаще всего иммунофлам применяется в клинике как активный иммуномодулятор. Принято считать, что благодаря наличию оксииндольных алкалоидов в составе препарата происходит нормализация уровня Т-лимфоцитов, повышение количества IgG, снижение уровня циркулирующих иммунокомплексов, стимуляция фагоцитоза, продукции NO, интерлейкинов и фактора некроза опухолей [4].

Таким образом, иммунофлам оказывает иммуностимулирующее действие в условиях вынужденной иммобилизации, которая сама по себе угнетает фагоцитарные реакции [1].

Выводы

1. Применение иммунофлама (75 мг/кг, 3-кратно в желудок на 3, 4 и 5-й день иммобилизационного стресса) предотвращает проявление вызванных иммобилизационным стрессом изменений функционального состояния ЦНС, нормализует массу тела и внутренних органов, содержание витамина С в надпочечниках, предотвращает развитие стрессовой тахикардии и гипертонии.

2. В условиях иммобилизационного стресса иммунофлам оптимизирует показатели фагоцитоза, что является экспериментальным обоснованием его дальнейшего изучения как иммуностимулятора со стресс-протекторным действием.

Список литературы

1. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. М.: Джангар, 2000. 184 с.
2. Николаева А.А., Николаева Е.И., Майер Э.Н. Выявление гиподинамии и психоэмоционального напряжения при массовом профилактическом осмотре студентов. Сов. медицина 1988; 8: 24–48.
3. Чернов И.П. О стресс-реакции при гипокинезии и ее влиянии на общую резистентность организма. Космич. биология и авиакосмич. медицина 1980; 14; 2: 57–59.

4. Киричек Л.Т. Экспериментальное обоснование применения нейротропных средств при иммобилизации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. К., 1989. 37 с.
5. Сулима А.П. Иммунофлам — естественный иммуномодулятор. К., 2003. 27 с.
6. Сперанский С.В. О преимуществах использования нарастающего тока при исследовании способности белых мышей к суммации подпороговых импульсов. Фармакология и токсикология 1965; 1: 123–124.
7. Кулагин Д.А., Федоров В.К. Исследование эмоциональности у крыс линии Вистар и Крушинского–Молодкиной методом «открытое поле». Генетика поведения. Л.: Наука, 1969: 35–41.
8. Расин М.С., Жукова С.В., Киселев М.П., Федорченко О.Е. Пьезоэлектрическая регистрация пульса и давления в хвостовой артерии крыс. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1971; 11: 121–122.
9. Кудрявицкий А.И. Оценка киллерной бактерицидности нейтрофилов периферической крови здоровых доноров и больных в прямом визуальном методе. Лаб. дело 1985; 1: 45–47.
10. Birch R.W., Harris L.G., Roy S.N. Micro-chemical method for determining hexuronic acid (vitamin C) content of foods tuffs. Biochem. J. 1933; 27; 2: 590–594.
11. Бельский М.Л. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. Л.: Гос. изд-во мед. лит-ры, 1963: 106–117.

ЗАХИСНІ ЕФЕКТИ ІМУНОФЛАМУ ЗА УМОВ ІМОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Л.Т. Киричок, М.Ф. Посохов, Г.С. Кратенко

Іммунофлам (75 мг/кг) за умов експериментальної гіпокінезії спричинює седативну дію, попереджує стресову гіпертензію та тахікардію, нормалізує показники фагоцитозу, стабілізує масу тіла, коефіцієнти маси внутрішніх органів, а також функціональний стан надниркових залоз іммобілізованих тварин.

Ключові слова: вимушена гіпокінезія, іммунофлам, стрес-протекція, імуномодуюча дія.

PROTECTIVE EFFECTS OF INMUNOFLAM DURING THE EXPERIMENTAL IMMOBILIZATIONAL STRESS

L.T. Kirichek, N.F. Posohov, A.S. Kratenko

Inmunoflam (75 mg/kg) during experimental hypokinesia acts sedately, prevents stress hypertension and tachycardia, normalize phagocytal points, stabilizes body weight, internal organs mass-coefficients and functional status of the immobilized animals suprarenal glands.

Key words: forced hypokinesia, immunoflam, stressprotection, immunomodulative action.

Поступила 29.01.07

ВПЛИВ ВИСОКОЕНЕРГЕТИЧНОГО ЕЛЕКТРОННОГО ПУЧКА НА САНІТАРНО-ПОКАЗОВІ МІКРООРГАНІЗМИ ТА АНТИБІОТИКИ

Т.В. Хірна

Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМН України, м. Харків

В експериментах вивчено вплив релятивістського електронного пучка лінійного резонансного прискорювача з енергією 3–4 МеВ на санітарно-показові мікроорганізми та антибіотики. Показано, що дози опромінення для досягнення бактерицидного ефекту на мікроорганізми в модельних розчинах становили 3,6–7,2 кГр. Визначено енергетичне навантаження, необхідне для доведення санітарно-бактеріологічних показників природної води до нормативних показників питної води. Встановлено, що опромінення електронним пучком в різних дозах модельних зразків антибіотиків (пеніциліну, стрептоміцину, тетрацикліну), взятих в концентраціях до 100 ОА/мл, призводило до зменшення та повної нейтралізації антибактеріальної активності у всіх пробах зразків.

Ключові слова: *знезаражування води, електронний пучок, санітарно-показові мікроорганізми, антибіотики.*

Однією із головних задач індустріально розвинених країн є створення ефективних високоекономічних технологій очищення стічних вод та постачання населенню чистої питної води при збереженні екології навколишнього середовища.

Переважаюча більшість водопровідних станцій в Україні використовує воду з поверхневих джерел і застосовує хлорування з метою знебарвлювання та знезаражування води. Хлорування води призводить до утворення безлічі токсичних хлорорганічних продуктів, таких, як тригалогенметани, галогенкарбоніві кислоти, галогенацетонітрили, галогенкетони та ін. Багато з цих сполук виявляють мутагенну та канцерогенну активність, що несприятливо впливає на здоров'я людини [1, 2]. Тому розробка і впровадження альтернативних хлоруванню технологій очистки і знезаражування води є надзвичайно актуальними.

До альтернативних методів належать технології обробки води, пов'язані із застосуванням електронного пучка. Особливо перспективним є використання електронних пучків для знезаражування та очищення стічних вод. Під їхнім впливом створюються компоненти (гідратовані електрони e^- , H^+_{aq} , OH^-_{aq} , H_2 , H_2O_2), які активно руйнують різні токсиканти. Обробка електронними пучками промислових та комунальних скидів може дозволити не тільки звільнюватися від патогенних бактерій, але й очищати стоки від біологічних та синтетичних домішок. Перевага такого методу очищення води полягає у тому, що ефективність знезаражування не залежить від прозорості води, тому енергія пучка використовується на сто відсотків [3–5].

У зв'язку з цим метою нашого дослідження було вивчення ефективності застосування

електронного пучка для знезаражування модельних зразків мікробних суспензій та природних вод поверхневих водоймищ, а також для інактивації розчинів антибіотиків.

Матеріал і методи. У якості тест-культур для виготовлення модельних зразків використовували референс-штами бактерій [Staphylococcus aureus ATCC 25923 (F-49), Escherichia coli ATCC 25922 (F-50)], одержані з філії Національного музею мікроорганізмів ІМІ ім. І.І. Мечникова, та 17 штамів бактерій, вилучених з природних та стічних вод м. Харкова, в тому числі й штами Escherichia coli (4 культури), Klebsiella pneumoniae (4 культури), Enterobacter cloacae (2 штами), Citrobacter freundii (2 штами), Serratia marcescens (1 штам), а також плазмокоагулюючий стафілокок — Staphylococcus aureus (2 штами), ентерококи — Enterococcus faecalis (2 штами).

Оцінку ефективності обробки електронним пучком проб природних вод проводили відповідно до діючих нормативних документів [6] за санітарно-показовими мікроорганізмами, до яких належать бактерії групи кишкової палички, ентерококи й стафілококи.

Коліформні бактерії, ентерококи та стафілококи виділяли з води методом мембранних фільтрів. Воду пропускали через мембранні фільтри за допомогою вакуумного насоса, після чого фільтри переносили на відповідні живильні середовища Ендо, ентерококагар і жовтково-сольовий агар та проводили бактеріологічні дослідження відповідно до діючих нормативних документів [6–9].

Для виготовлення модельних зразків тест-культури вирощували на поживному агарі при температурі 37 °C упродовж 24 год; змивали і розводили ізотонічним розчином хлориду натрію до концентрації 10^9 мікробних

клітин в 1 мл [необхідну густину встановлювали за допомогою приладу Densi-La-Meter (Lachema, Чехія)], після чого визначали в контрольних висівах життєздатність бактерій за кількістю колонієутворюючих одиниць (КУО) мікробних клітин.

Синхронізації культур перед виготовленням модельних зразків досягали одноразовим впливом низької температури (4 °C) упродовж 30 хв [10].

Для виготовлення зразків різних концентрацій антибіотиків (тетрацикліну, стрептоміцину, пеніциліну) брали стандартну навіску препарату (1 мг), розчиняли в 1 мл відповідного буфера до отримання розчину зі 100, 10 та 5 мкг/мл або ОА/мл (одиниць активності у 1 мл) кожного з них. Концентрацію антибіотиків до та після озонування встановлювали відповідно до методичних вказівок експрес-методом, що ґрунтується на здатності проти-мікробних препаратів пригнічувати дегідрогеназну активність тест-культур у рідкому живильному середовищі [11].

Дослідження процесів знезаражування води проводили на лабораторній установці, розробленій в Національному науковому центрі «Харківський фізико-технічний інститут». До її складу входять такі основні функціональні вузли: лінійний резонансний прискорювач електронів з вимірювальною системою параметрів пучка, пристрій для виведення пучка в атмосферу, контактні ємності для радіаційної обробки проб води і вимірювач поглинаючої дози випромінювання. Для опромінення зразків води різними дозами релятивістських електронів використовували лінійний резонансний прискорювач електронів на хвилі, яка біжить, з частотою 2850 МГц, зібраний за традиційною схемою. Параметри пучка, який ним формується, такі: енергія електронів — 3–4 МеВ; струм електронів — 0,5–0,8 А; тривалість струмового імпульсу — 2 мкс.

Опромінення електронним пучком різних тест-об'єктів проведено в 15 дозах від 0,1 до 50,0 кГр. Бактерицидну та бактериостатичну дію електронного пучка на модельні зразки бактеріальних суспензій оцінювали після бактеріологічного дослідження опромінених зразків упродовж 6 днів.

Досліди проводили в 3 і 4 повторюваннях. Результати аналізували статистично за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel 2000 та «Biostat-4».

Результати та їх обговорення. Дані радіаційної обробки модельних бактеріальних суспензій у різних за енергетичним навантаженням режимах показали, що найбільш чутливими до дії даного фізичного фактора серед вивчених тест-культур слід вважати представ-

ників ентеробактерій: *E. coli*, *E. cloacae*, *S. freundii* та *S. marcescens*.

Низькоінтенсивне (0,8–3,0 кГр) опромінення модельних зразків вказаних тест-культур спричинило в 54 [(19,6±2,4) %] із 270 проведених дослідів протягом 6 днів повну загибель бактерій, в 129 [(47,0±3,0) %] експериментів спостерігалась часткова затримка розмноження мікробів зі значним зниженням кількості життєздатних клітин, в інших зразках (33,4 %) збереглась вихідна концентрація КУО субпопуляції на рівні контролю — 9,0 lg КУО/мл. Наведені дані свідчать про те, що при зазначених дозах радіаційного впливу знезаражування мікробних суспензій відбувається, головним чином, в результаті розвитку тимчасового неактивного стану біологічних об'єктів. При цьому бактериостатична післядія електронного пучка характеризується різким зменшенням (в 1000–10 000 000 разів) КУО ентеробактерій. Така затримка розвитку тест-культур спостерігалась переважно в перші години експерименту — у (62,8±4,3) %, тоді як на третій та шостий день досліджень питома вага модельних зразків з вказаною особливістю росту бактерій зменшувалась у 2,2–6,9 раз (p<0,01). Повна загибель тест-культур некапсульних ентеробактерій пов'язана з опроміненням модельних зразків більш високими дозами починаючи з 3,6 кГр.

Якщо післядія низькоінтенсивного електронного пучка на бактерії групи кишкової палички характеризується поступовим ослабленням упродовж 6 днів протимікробного впливу, то кокова мікрофлора виявилась, навпаки, більш чутливою до слідових реакцій опромінення. Так, радіаційна обробка стафілококових тест-культур та суспензій ентерокока дозами 0,8–3,0 кГр не призводила в перший день до повного знезаражування модельних зразків. Проте на третій після опромінення день питома вага тест-об'єктів, на які спрямована бактериостатична дія електронного пучка, була вищою у 2 рази (p<0,01), а на шостий — мікробні клітини в усіх пробах втрачали здатність до розмноження. Підвищення енергетичного навантаження до 3,6 кГр при знезаражуванні стафілококових культур та зразків ентерокока викликало бактерицидний ефект вже під час експериментів.

Різниці післядії електронного пучка при опроміненні ентеробактерій та кокової мікрофлори, очевидно, пов'язана з особливістю будови клітинної стінки взятих в досліді тест-об'єктів. Це припущення підтверджується даними радіаційного впливу на клібсієли. Вказані бактерії належать до групи кишкової палички, але завдяки наявності капсули мають зовсім іншу чутливість до опромінення, ніж розглянуті представники ентеробактерій. Так,

післядія низькоінтенсивного (0,8–3,0 кГр) електронного пучка при обробці модельних зразків клебсієл на відміну від вказаних бактерій характеризувалася не частковим зниженням кількості життєздатних клітин, а повним відновленням (на шостий день після опромінення) вихідної концентрації КУО субпопуляцій ($9 \lg \text{КУО/мл}$). Збільшення енергетичного навантаження (3,6–4,0 кГр) на зазначені тест-культури у ($88,1 \pm 3,5$) % дослідів призвело до стійкого зниження кількості живих бактерій, проте в решті випадків [$(11,9 \pm 3,5)$ %] кінцевий результат не відрізнявся від показника контрольних досліджень. Тільки опромінення дозою 7,2 кГр супроводжувалося бактерицидним ефектом.

Оскільки в природних та стічних водах мікробний пейзаж являє собою складне угруповання різних бактерій, в дослідях вивчали дію електронного пучка на модельні зразки, утворені двома та трьома тест-культурами.

Результати вивчення впливу опромінення в бактеріостатичних та бактерицидних режимах відносно найбільш стійких до дії електронного пучка мікробів, які входять до складу асоціацій, показали, що характеристика реагування тест-об'єктів залежала не від видового складу бактерій в модельних зразках, а від

концентрації кожного взятого в дослід асоціанта. Реакція-відгук дво- чи трьохкомпонентних мікробних угруповань суттєво відрізнялася від такої окремих тест-культур тільки в тих випадках, коли вони в сукупності перевищували концентрацію однієї моносуспензії. Якщо вихідна густина ($9 \lg \text{КУО/мл}$) при конструюванні асоціацій не порушувалася, то післядія електронного пучка в складних модельних зразках була такою ж, як при опроміненні кожного асоціанта при вказаній густині.

Перша серія експериментів зі знезараження проб води поверхневих водоймищ була проведена з об'єктами, які характеризувались невисокою кількістю стафілококів та ентерококів — ($4,20 \pm 0,19$) і ($3,49 \pm 0,22$) КУО/мл відповідно (таблиця). Застосування електронного пучка в дозах 2,5–20,0 кГр показало, що тільки максимальна поглинаюча доза забезпечила зниження кількості санітарно-показових бактерій до нормативних показників питної води [12].

В наступних дослідях опромінювали більш заселені бактеріями проби. Серед них були проби води з високою концентрацією стафілококів і середніми показниками кількості ентерококів [$(4,55 \pm 0,12) \lg \text{КУО/мл}$], а також

Вплив електронного пучка при різних дозах його застосування на мікрофлору природної води, ($M \pm m$) $\lg \text{КУО/мл}$

Доза опромінення, кГр	Середні показники росту бактерії			
	коліформних бактерій	ентерококів	стафілококів неплазмокоагулюючих	стафілококів плазмокоагулюючих
Контроль	$5,38 \pm 0,53$	$3,49 \pm 0,22$	$4,20 \pm 0,19$	
2,5	$3,88 \pm 0,41$	$3,30 \pm 0,38$	$4,51 \pm 0,26$	—
5,0	$3,04 \pm 0,22$	$2,30 \pm 0,24$	$3,71 \pm 0,15$	—
7,5	$2,90 \pm 0,38$	$2,00 \pm 0,40$	$3,50 \pm 0,26$	—
10,0	$2,60 \pm 0,24$	$1,85 \pm 0,25$	$3,18 \pm 0,16$	—
12,5	$2,20 \pm 0,31$	$1,60 \pm 0,11$	$2,76 \pm 0,51$	—
15,5	$2,00 \pm 0,18$	$0,49 \pm 0,30$	$2,57 \pm 0,27$	—
17,5	$1,30 \pm 0,04$	$0,23 \pm 0,05$	$2,20 \pm 0,22$	—
20,0	$0,44 \pm 0,05$	0	$1,92 \pm 0,12$	—
Контроль	$5,36 \pm 0,53$	$4,55 \pm 0,12$	$4,68 \pm 0,42$	$4,00 \pm 0,45$
2,5	$3,86 \pm 0,48$	$2,08 \pm 0,28$	$4,30 \pm 0,38$	$3,50 \pm 0,06$
5,0	$4,38 \pm 0,62$	$3,65 \pm 0,39$	$3,68 \pm 0,05$	$3,30 \pm 0,05$
7,5	$3,30 \pm 0,54$	$3,22 \pm 0,24$	$3,58 \pm 0,46$	$2,80 \pm 0,36$
10,0	$2,70 \pm 0,29$	$2,74 \pm 0,25$	$3,24 \pm 0,06$	$2,11 \pm 0,25$
12,5	$2,20 \pm 0,10$	$1,60 \pm 0,30$	$2,76 \pm 0,42$	$1,30 \pm 0,10$
15,5	$2,28 \pm 0,38$	$1,49 \pm 0,43$	$2,30 \pm 0,37$	0
17,5	$1,30 \pm 0,14$	$1,33 \pm 0,36$	$2,20 \pm 0,32$	0
20,0	$0,43 \pm 0,05$	$1,28 \pm 0,13$	$1,80 \pm 0,15$	0
Контроль	$6,38 \pm 0,51$	$5,72 \pm 0,24$	$4,48 \pm 0,31$	$2,10 \pm 0,50$
5,0	$5,72 \pm 0,89$	$5,00 \pm 0,51$	$3,64 \pm 0,49$	$1,80 \pm 0,08$
7,0	$3,91 \pm 0,51$	$4,48 \pm 0,42$	$3,32 \pm 0,16$	$1,50 \pm 0,10$
10,0	$2,79 \pm 0,21$	$3,90 \pm 0,19$	$3,30 \pm 0,12$	0
15,0	$2,53 \pm 0,14$	$3,51 \pm 0,14$	$2,04 \pm 0,25$	0
20,0	$0,45 \pm 0,40$	$2,08 \pm 0,22$	$1,70 \pm 0,30$	0

Примітка. Контроль — контрольні проби води до опромінення.

проби з максимальними концентраціями коліформних бактерій і ентерококів — $(6,38 \pm 0,51)$ і $(5,72 \pm 0,24)$ lg КУО/мл.

Знезаражувальний ефект у середніх за концентрацією санітарно-показової мікрофлори пробах досягався при застосуванні вказаної поглинаючої дози електронного пучка.

В найбільш заселеній бактеріями воді опромінення електронним пучком (20,0 кГр) забезпечувало зниження до нормативних показників кількості коліформних бактерій. Кількість же ентерококів залишалася досить значною — $(2,08 \pm 0,22)$ lg КУО/мл.

Одержані результати свідчать про те, що при низькому або середньому бактеріальному забрудненні природної води, до складу якої входять допустимі нормативними документами концентрації органічних сполук з наявністю помірної густини завислих частинок, знезаражувальний ефект досягається за допомогою опромінення дозою 20,0 кГр. У разі високої концентрації бактерій поглинаючі дози електронного пучка необхідно збільшувати.

Одержані результати підтверджують висновки, зроблені при дослідженні модельних зразків: збільшення концентрації мікробів у воді зумовлює підвищення енергетичних витрат для досягнення необхідного ступеня знезаражування.

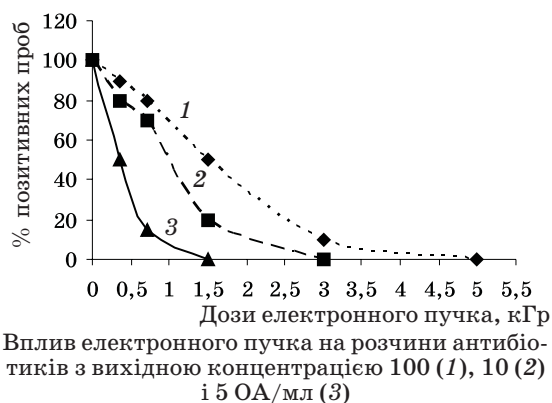
Результати мікробіологічних досліджень впливу релятивістських електронів на розчини антибіотиків показали, що дози електронного пучка у межах 3,6–7,2 кГр забезпечили руйнування хіміотерапевтичних препаратів у 19 $[(52,8 \pm 8,3) \%$] з 36 проб з низькою концентрацією антибіотиків (5,0 ОА/мл) та у 9 $[(25,0 \pm 7,2) \%$] з 36 — при більш високих концентраціях протимікробних засобів (10,0–100,0 ОА/мл), $p < 0,01$ та $p < 0,05$ відповідно.

Збільшення енергетичного навантаження до 15,0 кГр сприяло нейтралізації хіміотерапевтичних препаратів уже у 25 $[(83,3 \pm 6,8) \%$] з 30 модельних зразків проти 44 $[(38,9 \pm 5,7) \%$] із 72 упродовж опромінення в указаних раніше дозах, тобто у 2,1 раза частіше ($p < 0,01$).

Подальшими дослідженнями встановлено, що оптимальними дозами опромінення модельних зразків, які забезпечують знешкодження антибіотиків у всіх пробах, в тому числі й з високими концентраціями препаратів (50,0–100,0 ОА/мл) є енергетичні навантаження з поглинаючими дозами 15,0 кГр та вище (рисунок).

Список літератури

1. Томашевская И.П., Савлук О.С., Корниевская Л.П., Кульский Л.А. Использование хлорирования для обеззараживания питьевой воды. Химия и технология воды 1989; 5: 449–458.
2. Чичирова Н.Д., Евгеньев И.В. Технологии очистки воды и смежные проблемы химической технологии и теплоэнергетики. Химия и компьютерное моделирование. Бутлеровские сообщения 1999; 2: 1–8.



Вплив електронного пучка на розчини антибіотиків з вихідною концентрацією 100 (1), 10 (2) і 5 ОА/мл (3)

Висновки

Порогом чутливості модельних зразків тест-культур мікроорганізмів до дії електронного пучка є поглинаючі дози від 0,8 до 3,6 кГр. Бактерицидний ефект спостерігався при енергетичному навантаженні модельних зразків ентеробактерій (крім клебсієли), стафілококів та ентерококів дозою до 3,6 кГр, клебсієли — до 7,2 Гр. При вказаних режимах забезпечувалась стабільність мікробіологічних показників зразків протягом 6 діб.

Вивчено вплив опромінення в бактеріостатичних та бактерицидних режимах на модельні двох- та трьохкомпонентні асоціації мікроорганізмів у суспензіях і показано, що характеристика реагування тест-об'єктів залежала не від видового складу бактерій в модельних зразках, а від концентрації кожного взятого в дослід асоціанта.

Знезаражування природної води з концентрацією санітарно-показових мікроорганізмів (коліформних бактерій, ентерококів та стафілококів) до 7,0 lg КУО/мл до показників питної води досягалося при енергетичному навантаженні в межах 20,0 кГр.

Обробка електронним пучком в дозах від 3,6 до 15,0 кГр модельних зразків антибіотиків (пеніциліну, стрептоміцину, тетрацикліну), взятих в різних концентраціях — від 5,0 до 100 ОА/мл, призводила до зменшення антибактеріальної активності препаратів, а повна нейтралізація у всіх зразках досягалась при енергетичних навантаженнях з поглинаючими дозами 15,0 кГр та вище.

Проведені дослідження показують перспективність застосування електронного пучка у технологіях знезаражування та очистки води, особливо на локальних очисних спорудах для стічних вод хіміко-фармацевтичних підприємств, на яких виробляються різні види антибіотиків.

3. Котов Ю.А., Соковнин С.Ю. Использование частотных сильноточных электронных пучков для водоподготовки и очистки сточных вод: Тезисы докл. междунар. выставки «Чистая вода Урала-95». Екатеринбург, 1995: 55.
4. Соковнин С.Ю., Котов Ю.А., Месяц Г.А., Рукин С.Н. Исследование действия импульсного частотного электронного пучка на микроорганизмы в водных растворах. Экология 1996; 3: 222–224.
5. Getoff N. Electron Beam Remediation of Water. Short Review. Paper presented at AOTs-1 First Intl. Conf. on Advanced Oxidation Technologies for Water and Air Remediation. London, Ontario, Canada, 1994, June 25–30: 128–129.
6. Метод. указания по санитарно-микробиологическому анализу воды поверхностных водоемов МЗ СССР № 2285–81 от 19.01.81. М., 1981: 3–35.
7. ISO / TR 13843:2000. 07.100.20. Water Quality — Guidance on validation of microbiological methods. Uk: Якість води — Настанови щодо затвердження мікробіологічних методів.
8. ISO 9308-1:2000. 07.100.20. Water Quality — Detection and enumeration of *Escherichia coli* and coliform bacteria. P. 1: Method by membrane filtration. Uk: Якість води — Виявлення та визначення кількості ешерихії коли та колиформних бактерій. Ч. 1: Метод мембранних фільтрів.
9. ISO 7899-2:2000. 07.100.20. Water Quality — Detection and enumeration of intestinal enterococci in surface and waste waters. P. 2: Membrane filtration method. Uk: Якість води — Виявлення та визначення кількості ентерококів у поверхневих та стічних водах. Ч. 2: Метод фільтрації через мембрану.
10. Баснакьян И.А. Культивирование микроорганизмов с заданными свойствами. М.: Медицина, 1992: 29–59.
11. Экспресс-метод определения антибиотиков в пищевых продуктах: Метод. указания. МУК 4.2.026-95 Госкомэпиднадзор России. М., 1995: 3–19.
12. Наказ МОЗ України від 23.12.96 № 83/1940. ДСанПіН. Вода питна. Гігієнічні вимоги до якості води централізованого господарсько-питного водопостачання.

ВЛИЯНИЕ ВЫСОКОЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ЭЛЕКТРОННОГО ПУЧКА НА САНИТАРНО-ПОКАЗАТЕЛЬНЫЕ МИКРООРГАНИЗМЫ И АНТИБИОТИКИ

Т.В. Хирная

В экспериментах изучено влияние релятивистского электронного пучка линейного резонансного ускорителя с энергией 3–4 МэВ на санитарно-показательные микроорганизмы и антибиотики. Показано, что дозы облучения для достижения бактерицидного эффекта на микроорганизмы в модельных растворах составляли 3,6–7,2 кГр. Определена энергетическая нагрузка, необходимая для доведения санитарно-бактериологических показателей природной воды до нормативных показателей питьевой воды. Установлено, что облучение электронным пучком в различных дозах модельных образцов антибиотиков (пенициллина, стрептомицина, тетрациклина), взятых в концентрации до 100 ЕА/мл, приводило к уменьшению и полной нейтрализации антибактериальной активности во всех пробах образцов.

Ключевые слова: обеззараживание воды, электронный пучок, санитарно-показательные микроорганизмы, антибиотики.

INFLUENCE OF HIGH-ENERGY ELECTRON RAY ON SANITARY AND INDICATIVE MICROORGANISMS AND ANTIBIOTICS

Т.В. Хирная

Relativistic electron ray of linear resonant accelerator with power 3–4 MeV was used in tests for samples processing. It was shown, that irradiation modes for achievement of bactericidal effect on microorganisms in modeling solutions were 3,6–7,2 galvanic skin reaction. Power loading necessary to bring sanitary and bactericidal indexes of natural water to normative indexes of drinking water is defined. It was determined, that electron ray irradiation in different modes of modeling samples of antibiotics (penicillin, streptomycin, tetracycline) taken in concentration up to 100 AE/ml, resulted in reduction and complete neutralization of antibacterial activity in all test samples.

Key words: water neutralization, electron ray, sanitary and indicative microorganisms, antibiotics.

Поступила 31.01.07

ВЛИЯНИЕ ПОЛИОЛОВ МАРОК Л-803 И Л-655-2-100 НА СОСТОЯНИЕ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ В ПОДОСТРОМ ОПЫТЕ

*Н.А. Ващук, О.В. Зайцева, Д.И. Маракушин, В.А. Телегин,
Ю.К. Резуненко, О.Ю. Лаврентьева*

Харьковский государственный медицинский университет

Изучено влияние некоторых марок полиолов на показатели клеточного и гуморального иммунитета белых крыс и мышей в условиях подострого поступления их в организм в токсических, субтоксических и пороговых дозах. Установлено, что полиолы на уровне токсических и субтоксических доз ингибируют клеточное и гуморальное звенья иммунной системы на фоне нарушения межклеточных медиаторных взаимодействий.

Ключевые слова: иммунитет, медиаторное взаимодействие, токсичность, иммуннокомпетентные клетки, факторы иммунитета.

Деятельность человека, развитие науки и техники на современном этапе привели к появлению в биосфере больших масс химических токсических веществ, которые в разной степени обладают биологической активностью. Возник значительный разрыв между высокой способностью современной цивилизации создавать новый химический потенциал планеты и ограниченными возможностями человека и биосферы в целом воспринять его действие с достаточной эффективностью и без серьезных последствий. В настоящее время сложилась такая ситуация, когда действие комбинаций различных соединений на человека и живую природу в целом трудно предсказать. При этом необходима оценка состояния иммунной системы, что обусловлено, прежде всего, ее важностью для поддержания гомеостатического постоянства с риском возникновения патологических состояний инфекционной природы при нарушении ее функционирования [1–4]. Это в полной мере относится и к новым группам осимических веществ — полиолам марок Л-803 (олигоэфирциклокарбонат) и Л-655-2-100 (оксизетилированный ксилит), которые широко используются в различных отраслях народного хозяйства для получения полимерных материалов [2]. В связи с тем что отсутствуют сведения о влиянии полиолов Л-803 и Л-655-2-100 на состояние иммунной системы, целесообразно изучение данного вопроса в условиях подострого эксперимента на лабораторных животных [3, 4].

Материал и методы. Объектами исследования явились полиолы марок Л-803 и Л-655-2-100, представляющие собой вязкие жидкости, молекулярной массой 800 и 650 соответственно. Данные соединения хорошо растворимы в воде и органических растворителях.

Влияние препаратов на показатели клеточного и гуморального иммунитета изучали на крысах популяции Вистар и мышях гибридной линии (СВА-С57BL)-F1; BALB/C; СВА/Лас в ус-

ловиях подострого перорального поступления ксенобиотиков в дозах 1/10; 1/100; 1/1000 ДЛ₅₀, что для Л-803 соответствовало 1875,0; 187,5; 18,75 мг/кг массы животного и для Л-655-2-100 — 3290,0; 329,0; 32,9 мг/кг массы животных. Длительность опыта составляла 45 сут.

Медиаторы иммунной системы — цитокины, такие как интерлейкины (ИЛ-1b, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6) и фактор некроза опухолей-α (ФНО-α), в сыворотке крови определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа и использования диагностической тест-системы фирмы «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Россия). Исследование регуляторного цитокина (ИЛ-8) проводили также методом твердого иммуноферментного анализа с применением тест-системы фирмы «Diasclone» (Франция). Общую популяцию Т-лимфоцитов (CD3⁺), субпопуляций Т-лимфоцитов — Т-хелперов (CD4), Т-супрессоров (CD8) и В-лимфоцитов (CD19) изучали с использованием моноклональных антител (CD3⁺, CD4, CD8, CD19) иммунофлуоресцентным методом. Иммуноглобулины Е, D, А, М и G в сыворотке крови исследовали методом иммуноферментного анализа по прилагаемым инструкциям на иммуноферментном анализаторе. Полученные результаты обрабатывали с использованием критерия Стьюдента–Фишера.

Результаты и их обсуждение. В ходе изучения влияния простых полиэфиров в 1/10; 1/100 ДЛ₅₀ на крысах популяции Вистар выявлено повышение фагоцитарной активности нейтрофилов, индекса поглощения и переваривания стафилококков на 10-е сутки наблюдения и снижение этих показателей к окончанию подострого опыта (45-е сутки) (таблица), что свидетельствует об ингибировании клеточного иммунитета. 1/1000 ДЛ₅₀ не изменяла динамики функциональной активности иммунокомпетентных клеток относительно показателей контрольной группы наблюдения.

Влияние полиолов в 1/10 ДЛ₅₀ на клеточный и гуморальный иммунитет, (M±m) пкг/мл

Показатель	Л-803	Л-655-2-100	Контроль
ФНО-α	72,3±3,8*	80,4±5,7*	120,3±6,2
ИЛ-1β	23,5±1,6*	26,2±1,9*	48,2±2,3
ИЛ-2	30,8±2,2*	35,8±2,4*	62,5±4,8
ИЛ-4	22,5±1,5*	26,3±1,7*	43,6±2,5
ИЛ-6	20,7±1,3*	19,8±1,4*	37,4±1,9
ИЛ-8	21,6±1,8*	24,5±2,2*	47,3±2,2
IgA	30,5±2,3*	32,3±2,7*	54,5±2,7
IgM	29,3±2,1*	30,6±1,8*	42,6±1,8
IgG	38,5±1,6*	40,3±2,6*	58,9±3,1
IgE	13,7±1,2*	15,4±1,1*	25,3±1,6
IgD	14,5±1,6*	12,6±1,3*	22,5±1,4
Т-лимфоциты (СД3)	620,4±12,7*	595,3±14,3*	880,6±12,7
Т-хелперы (СД4)	245,2±9,6*	210,4±6,8*	350,7±8,2
Т-супрессоры (СД8)	198,3±5,7*	180,5±6,6*	310,9±9,6
В-лимфоциты (СД19)	205,4±8,9*	218,2±7,4*	260,8±8,5

* p<0,05.

Изучив содержание регуляторных цитокинов в сыворотке крови экспериментальных животных (ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-8), лимфоцитов (СД3⁺, СД4, СД8, СД19) и иммуноглобулинов (Е, D, А, М, G), мы установили существенное ингибирование как клеточного, так и гуморального иммунитета под воздействием полиолов в 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀. Так, на 45-е сутки наблюдения отмечалось снижение уровня ИЛ-1β, который усиливает регенерацию ткани, продукцию простагландинов и ФНО-α макрофагами, моноцитами, гистiocитами, Т-лимфоцитами. Эти иммунокомпетентные клетки повышают синтез и секрецию ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, которые были существенно снижены под влиянием полиолов исследуемых марок, p<0,005 (таблица). Установленное ингибирование клеточного и гуморального иммунитета было сопряжено также со снижением концентрации в сыворотке крови ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, которые играют важную роль в пролиферации и дифференцировке Т- и В-лимфоцитов, переключении синтеза антител с одного класса иммуноглобулинов на другой. Угнетение цитокинпродуцирующей способности мононуклеаров подтверждалось уменьшением концентрации ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-2, ИЛ-8 (таблица), что свидетельствует об ингибировании клеточного звена иммунитета и интенсивности межклеточных медиаторных взаимодействий. Снижение уровня ИЛ-4 в сыворотке крови может быть связано с ингибированием активности антигенной стимуляции Т-лимфоцитов, макрофагов, тучных клеток, базофилов, В-лимфоцитов, стромальных клеток. Данный цитокин индуцирует дифференцировку (СД4) Т-лимфоцитов в Т-хелперы второго типа (ТН2) и подавляет развитие Т-хелпе-

ров первого типа (ТН1). Исследованиями показано, что под влиянием 1/10 ДЛ₅₀ ингибируется как гуморальное, так и клеточное звено иммунной системы. Подавление таким образом процессов пролиферации и дифференцировки В-лимфоцитов подтверждалось снижением уровня содержания СД19 в сыворотке крови. Проанализировав, мы пришли к выводу, что кроме макрофагов, базофилов, В-лимфоцитов, тучных клеток антигенному ингибированию подвергаются моноциты, фибробласты, клетки эндотелия, гепатоциты, нейроны, астроциты, которые являются продуцентами ИЛ-6. Этот цитокин индуцирует дифференцировку гемопоэтических клеток-предшественников, стимулирует созревание мегакариоцитов и продукцию тромбоцитов, способствует росту и дифференцировке Т- и В-лимфоцитов, усиливает продукцию острофазных белков гепатоцитами и является эндогенным пирогеном. В ходе исследований выявлено снижение содержания ИЛ-6, ИЛ-8 в сыворотке крови опытных животных относительно такового у животных интактной группы наблюдения. Продуцируемые мононуклеарными фагоцитами (моноцитами периферической крови, тканевыми макрофагами соединительной ткани печени, альвеолярными макрофагами легких, свободными и фиксированными макрофагами селезенки и лимфатических узлов, макрофагами серозных полостей, клетками макроглии ЦНС, остеокластами костной ткани), ИЛ-6, ИЛ-8 способны оказывать активирующее действие на Т-хелперы (СД4), Т-цитотоксические клетки (СД8), В-лимфоциты. Наблюдаемое ингибирование продукции ИЛ-6 и ИЛ-8 под влиянием полиолов, возможно, является одним из основных механизмов подав-

ления клеточного и гуморального звеньев иммунитета. Являясь эффекторами иммунных реакций, активированные цитокинами (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-4, ИЛ-2) макрофаги обладают высокой фагоцитарной способностью и бактерицидностью, участвуют в индукции гуморального и клеточного звеньев иммунитета, стимулируют продукцию ФНО- α и экзопродукцию цитотоксических форм кислорода, что приводит к уничтожению и разрушению чужеродных и опухолевых клеток в реакции антителозависимой клеточной цитотоксичности. Межклеточные медиаторные взаимодействия позволяют судить, что у опытных групп животных под влиянием полиолов наблюдается снижение содержания Т-цитотоксических лимфоцитов (СД8), из которых в ходе развития клеточной иммунной реакции генерируются НК-клетки — большие гранулярные лимфоциты и Т-киллеры, способные оказывать прямое цитотоксическое действие на чужеродные клетки-мишени, свои измененные клетки, клетки, инфицированные вирусами, и опухолевые.

На НК-клетках экспрессированы рецепторы к ИЛ-2, через которые возможна их стимуляция. Снижение уровня содержания ИЛ-6, ИЛ-8, ФНО- α , ИЛ-2 в сыворотке крови свидетельствует о том, что у опытных животных, возможно, низкая активность НК-клеток и Т-киллеров, которые оказывают цитотоксическое действие на клетки-мишени как путем контактного лизиса, так и через факторы, сек-

ретируемые в виде гранул, либо в свободном состоянии. Эти клетки являются активными продуцентами особого белка — перфорина, который полимеризуется на клетках-мишенях, формируя при этом трансмембранную пору, через которую происходит гипергидратация клетки и разрушение ДНК клеток-мишеней и самой клетки.

Результаты исследований показывают, что полиолы в 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ способны ингибировать цитотоксическую активность иммунокомпетентных клеток. Следует отметить существенное ингибирование продукции ИЛ-6, представляющего собой митоген для Т-лимфоцитов и подавление синтеза ИЛ-8, который выполняет роль индуктора острой воспалительной реакции и стимулирует адгезивные свойства нейтрофилов, хемотаксис Т-лимфоцитов и др. Учитывая тот факт, что ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ-6 обеспечивают клеточную составляющую адаптивного иммунитета, нами были проанализированы некоторые показатели гуморального иммунитета. Установлено значительное ингибирование продукции IgA, IgM, IgG, IgE. Такая динамика может быть связана со снижением количества В-лимфоцитов, плазмочитов и их функциональной активности (таблица).

Таким образом, полиолы марок Л-803 и Л-655-2-100 в 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ в подостром опыте ингибируют клеточное и гуморальное звенья иммунной системы на фоне нарушения межклеточных медиаторных взаимодействий. Недействующей явилась 1/1000 ДЛ₅₀.

Список литературы

1. Рымарчук Г.В. Оздоровление детей в районах экологического неблагополучия. РМЖ 1999; 7, 11: 89–94.
2. Жуков В.И., Попова Л.Д., Зайцева О.В. и др. Простые и макроциклические эфиры: Научные основы охраны водных водоемов. Харьков: Торнадо, 2000. 438 с.
3. Жуков В.И., Кратенко Р.И., Резуненко Ю.К. и др. Медико-биологические аспекты охраны водных объектов от загрязнения поверхностно-активными веществами. Харьков, 2000. 397 с.
4. Цыганенко А.Я., Жуков В.И., Щербань Н.Г. Структурно-метаболические механизмы формирования нарушений клеточного и гуморального иммунитета под воздействием детергентов в связи с проблемой охраны водных экосистем. Харьков, 2001. 413 с.

ВПЛИВ ПОЛІОЛІВ МАРОК Л-803 ТА Л-655-2-100 НА СТАН ІМУННОЇ СИСТЕМИ В ПІДГОСТРОМУ ДОСЛІДІ

М.А. Ващук, О.В. Зайцева, Д.І. Маракушин, В.А. Телегін, Ю.К. Резуненко, О.Ю. Лаврентьєва

Вивчено вплив деяких марок поліолів на показники клітинного і гуморального імунітету білих щурів і мишей в умовах підгострого надходження їх в організм у токсичних, субтоксичних і порогових дозах. Встановлено, що поліолі на рівні токсичних і субтоксичних доз блокують клітинні та гуморальні ланцюжки імунної системи на тлі порушення міжклітинних медіаторних взаємодій.

Ключові слова: імунітет, медіаторна взаємодія, токсичність, імунокомпетентні клітини, фактори імунітету.

AN INFLUENCE OF THE POLYOLS L-803 AND L-655-2-100 ON THE STATE OF IMMUNE SYSTEM DURING SUBACUTE EXPERIMENT

N.A. Vashuk, O.V. Zayceva, D.I. Marakushin, V.A. Telegin, Yu.K. Rezunenko, O.Yu. Lavrentieva

The influence of the certain polyols on cellular and humoral immunity indexes on white rats and mice under the conditions of subacute entrance into the organism in toxic, subtoxic and threshold doses has been studied. It was established, that toxic and subtoxic doses of polyols inhibit cellular and humoral links of immune system on the background of intercellular mediator interaction violation.

Key words: immunity, mediator interaction, toxicity, immunocompetent cells, immune factors.

Поступила 18.12.06

ТЕРАПІЯ

ПРОЗАПАЛЬНІ ЦИТОКІНИ, АПОПТОЗ: ЗВ'ЯЗОК ЗІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ПАРАМЕТРАМИ ГІПЕРТЕНЗИВНОГО СЕРЦЯ

Т.В. Ащеулова

Харківський державний медичний університет

Вивчено взаємозв'язок між рівнем цитокінів: фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α), розчинного рецептора ФНП- α 1-го типу (рФНП-P1), sFasL — та структурно-функціональними параметрами лівого шлуночка у 76 пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Рівень ФНП- α , рФНП-P1, sFasL у плазмі крові визначено імуноферментним методом. Всім обстеженим проведено ехокардіографічне дослідження в М- та В-режимах. Встановлено, що у відповідь на гемодинамічне перевантаження тиском підвищується секреція ФНП- α у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. Показано можливість залучення цитокінової гіперактивації до розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, ФНП-P1- й Fas-медійованого апоптозу кардіоміоцитів, що призводило до погіршення кардіальної функції у пацієнтів з артеріальною гіпертензією.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, гіпертрофія міокарда лівого шлуночка, кардіальна дисфункція, цитокіни, апоптоз.

Артеріальна гіпертензія (АГ) є однією з основних причин розвитку серцевої недостатності. Гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (ГМЛШ) на початкових стадіях гіпертензії компенсує перевантаження тиском та нормалізує систолічний стрес стінки, тому серцева функція залишається збереженою. Однак у подальшому ця адаптивна гіпертрофія супроводжується структурними модифікаціями в серцевому м'язі, до складу яких входять порушення експресії генів, недостатня васкуляризація, фіброз та втрата кардіоміоцитів. Таким чином, компенсаторна відповідь неминуче призводить до переходу до серцевої недостатності та прогресу контрактильної дисфункції [1, 2].

Аналіз кардіального ремоделювання у популяції гіпертензивних пацієнтів середнього віку з відсутніми клінічними ознаками серцевої дисфункції та ішемічної кардіоміопатії показав, що збільшення розмірів кардіоміоцитів супроводжується зменшенням їх кількості та численними ділянками фіброзу [3, 4]. Пізніше у ряді досліджень було визначено втрату кардіоміоцитів у результаті апоптозу у хворих на кінцеву стадію серцевої недостатності [5]. Ці дані поряд з експериментальними спостереженнями привели до появи гіпо-

тези про те, що втрата кардіоміоцитів, яка була визначена у гіпертрофованому ЛШ хворих на АГ, можливо, зумовлена саме апоптозом.

Втрата кардіоміоцитів у результаті апоптозу є важливим фактором ремоделювання міокарда у відповідь на гемодинамічне навантаження. У контексті гіпертензії до локальних факторів, які можуть бути тригерами апоптотичної програми, належать механічний стрес, гіпоксія, прозапальні цитокіни, серед яких основна роль відводиться фактору некрозу пухлин- α (ФНП- α) [6–8].

Отже, підвищення рівня артеріального тиску (АТ) *per se* є причиною розвитку компенсаторної ГМЛШ з подальшою кардіальною дисфункцією. З іншого боку, гіпертензивний стрес є одним зі стимулів гіперпродукції прозапальних цитокінів, які також є індукторами виникнення гіпертрофії й погіршення функції ЛШ та апоптозу.

Метою нашого дослідження було вивчення взаємозв'язку між рівнем цитокінів: ФНП- α , розчинного рецептора ФНП- α 1-го типу (рФНП-P1), sFasL — та структурно-функціональними параметрами ЛШ у пацієнтів з АГ.

Матеріал і методи. Обстежено 76 пацієнтів з АГ, яким було проведено загальноклінічне та лабораторно-інструментальне обстеження.

«Офісний» артеріальний тиск (АТ) вимірювали в ранкові часи в положенні пацієнта сидячи у стані спокою тричі з інтервалом 2 хв. Аналізували середнеарифметичне значення систолічного (САТ) та діастолічного АТ (ДАТ).

Ультразвукове дослідження серця проводили на медичному автоматизованому діагностичному комплексі «Radmir» (модель ТИ628А) в М- і В-режимах за загальноприйнятою методикою з визначенням таких лінійних розмірів лівого шлуночка, як кінцево-діастолічний розмір (КДР, см), товщина міокарда задньої стінки в діастолу (ТМЗС, см), кінцево-систолічний розмір (КСР, см), товщина міжшлуночкової перегородки в діастолу (ТМШП, см). Масу міокарда лівого шлуночка (ММЛШ, г) у нашому дослідженні обчислено за формулою Penn Convention:

$$\text{ММЛШ} = 1,04 \cdot ([\text{КДР} + \text{ТМЗС} + \text{ТМШП}]^3 - [\text{КДР}]^3) - 13,6.$$

Індекс маси міокарда лівого шлуночка (ІММЛШ, г/м²) розраховували як відношення ММЛШ до площі поверхні тіла. Значення ІММЛШ, що перевищувало 125 г/м² у чоловіків та 110 г/м² у жінок, вважалося ознакою ГМЛШ [9]. Показник відносної товщини стінки лівого шлуночка (ВТСЛШ) розраховували за формулою

$$\text{ВТСЛШ} = (\text{ТМЗС} + \text{ТМШП}) / \text{КДР}.$$

На підставі визначених лінійних розмірів ЛШ розраховано показники об'єму ЛШ, які значною мірою характеризують стан систолічної функції: кінцево-діастолічний об'єм (КДО, мл), кінцево-систолічний об'єм (КСО, мл), ударний об'єм (УО, мл), хвилинний об'єм (ХО, л/хв), фракцію викиду (ФВ, %). Отримані об'ємні показники (КДО, КСО, УО) індексували по відношенню до площі поверхні тіла. Крім того, обчислювали серцевий індекс (СІ, л/хв/м²) як відношення ХО до площі поверхні тіла.

Верифікацію діагнозу, визначення стадії та ступеня АГ проведено згідно з критеріями, рекомендованими Українським товариством кардіологів (2004 рік) та Європейським товариством артеріальної гіпертензії/Європейським товариством кардіології [9].

Рівень ФНП-α та рФНП-Р1 у плазмі крові пацієнтів визначали імуноферментним методом за допомогою наборів реагентів ProCon TNFα («Протеиноувий контур», С.-Петербург, Россия), sTNF-RI EASIA (BioSource Europe S.A., Belgium). Відповідно до методик рівень ФНП-α у здорових осіб не перевищує 50 пкг/мл; рівень рФНП-Р1 коливається від 0,3 до 2,9 нг/мл при середньому значенні, що визначено у 129 здорових осіб, (1,2±0,6) нг/мл. Вміст sFasL у плазмі крові визначено тест-системою «human sFas Ligand ELISA» (Bender MedSystems, Vienna, Austria).

Критерії виключення пацієнтів з дослідження такі: наявність вторинної артеріальної гіпертензії, супутньої онкопатології, гострих та хронічних запальних захворювань та цукрового діабету.

Статистичну обробку отриманих даних проведено стандартними методами варіаційної статистики з використанням пакета статистичних програм Statistica 6.0. Результати наведено як (M±m), де M — середнє значення показника, m — стандартна похибка. Достовірність розбіжностей між показниками, які вивчено, визначали за допомогою двовибіркового t-критерію Стюдента та критерію згоди χ². Для дослідження взаємозв'язку між показниками проведено кореляційний аналіз з розрахунком парних коефіцієнтів кореляції Пірсона (r) та коефіцієнтів кореляції Спірмена (r_s).

Результати та їх обговорення. З метою вивчення впливу цитокинової гіперактивації на структурно-функціональний стан ЛШ пацієнтів розподілили на дві групи в залежності від ММЛШ: до першої увійшли 23 пацієнти з нормальною ММЛШ, до другої — 53 пацієнти з ГМЛШ (табл. 1).

Пацієнти з ГМЛШ характеризувалися вищими середніми показниками віку (p=0,403), тривалості АГ (p=0,022), САТ (p=0,044) і ДАТ (p=0,046 за t-критерієм Стюдента в усіх випадках).

Лінійні та об'ємні показники стану ЛШ у пацієнтів з ГМЛШ також перевищували аналогічні показники пацієнтів з нормальною ММЛШ (p<0,05 за t-критерієм Стюдента в усіх випадках), окрім ФВ, яка була достовірно нижчою (p=0,054 за t-критерієм Стюдента).

Плазматичний вміст ФНП-α у гіпертензивних пацієнтів був вище за нормальні показники: на 147,14 % у групі з нормальною масою міокарда та на 152,44 % у групі з ГМЛШ, що є підтвердженням впливу гемодинамічних факторів на секрецію цитокіну.

На сучасному етапі існує декілька гіпотез щодо джерела продукції прозапальних цитокінів. Згідно з першою, продукція цитокінів є вторинною до «імуноної реакції», яка виникає у відповідь на тканинне ушкодження. Друга гіпотеза базується на спостереженнях про те, що експресія ФНП-α та оксиду азоту мала місце при відсутності вираженого запального інфільтрату, що може свідчити про те, що серце є джерелом продукції запальних цитокінів. За цією гіпотезою підвищений кінцево-діастолічний стрес викликає тканинну гіпоксію та продукцію вільних радикалів, що призводить до міокардіальної експресії цитокінів, які прямо або непрямо впливають на скоротливість та ремоделювання міокарда ЛШ. Третя теорія припускає, що підвищена

Таблиця 1. Гемодинамічні параметри та рівень цитокінів в плазмі крові пацієнтів на АГ в залежності від наявності ГМЛШ

Показник	Нормальна ММЛШ (n=23)	ГМЛШ (n=53)
Вік, років	53,09±1,90	55,06±1,35
Тривалість АГ, років	6,79±1,35	11,04±1,20
САТ, мм рт. ст.	169,01±3,55	179,14±3,40
ДАТ, мм рт. ст.	102,18±2,27	107,93±1,64
КДР, см	4,62±0,08	4,95±0,06
КДО, мл	99,24±4,23	116,76±3,34
іКДО, мл/м ²	51,14±1,88	61,65±1,67
ТМЗС, см	1,05±0,02	1,17±0,02
ММЛШ, г	200,50±7,08	265,87±7,16
ІММЛШ, г/м ²	102,94±2,12	139,17±3,07
КСР, см	2,91±0,08	3,26±0,07
КСО, мл	33,59±2,25	44,75±2,88
іКСО, мл/м ²	17,09±1,06	24,71±2,40
УО, мл	65,88±2,74	72,02±2,10
УІ, мл/м ²	34,08±1,34	37,99±1,11
ХО, л/хв	5,06±0,23	5,60±0,18
СІ, л/хв/м ²	2,60±0,11	2,95±0,09
ФВ, %	64,34±1,52	60,58±1,16
ТМШП, см	1,08±0,02	1,18±0,02
ВТСЛШ	0,46±0,02	0,48±0,01
ФНП-α, пкг/мл	123,57±25,59	126,22±16,20
рФНП-Р1, нг/мл	2,07±0,14	2,16±0,11
sFasL, нг/мл	0,37±0,06	0,39±0,04

секреція цитокінів є результатом недостатньої перфузії системних тканин. У хворих з набряками підвищена продукція прозапальних цитокінів може бути обумовлена тим, що значний набряк кишкової стінки може призвести до викиду бактеріального ендотоксину, який викликає активацію імунної системи. І за останньою гіпотезою адренергічна нервова система може посилювати продукцію цитокінів при серцевій недостатності [7, 8, 10].

Незважаючи на те що частота виявлення підвищеного рівня ФНП-α при ГМЛШ була більшою [(55±7) %; 29 пацієнтів], ніж частота при нормальній ММЛШ [(43±11) %; 10 пацієнтів; $p=0,02$ за критерієм згоди χ^2], середній рівень даного цитокіну практично не розрізнявся поміж групами ($p=0,929$ за t -критерієм Стюдента), в той час як плазматичний вміст рФНП-Р1 у 2-й групі на 4,35 % переви-

щував показник у 1-й групі, однак розбіжності середніх рівнів виявилися недостовірними ($p=0,062$ за t -критерієм Стюдента). Подібна тенденція спостерігалася стосовно sFasL — несуттєва різниця середніх показників ($p=0,748$ за t -критерієм Стюдента) при практично однаковій частоті виявлення [(70±10) %; 16 пацієнтів 1-ї групи та (75±6) %; 40 пацієнтів 2-ї групи; $p=0,673$ за критерієм згоди χ^2].

При кореляційному аналізі у пацієнтів з нормальною ММЛШ виявлено взаємозв'язок між рівнем ФНП-α та sFasL ($r=0,489$; $p=0,018$), у пацієнтів з ГМЛШ — між ФНП-α та рФНП-Р1 ($r_s=0,27$; $p=0,050$), sFasL ($r_s=-0,33$; $p=0,016$). Від величини ФНП-α залежали іКДО ($r=0,372$; $p=-0,006$), КСР ($r=0,301$; $p=0,029$), КСО ($r=0,316$; $p=0,004$), іКСО ($r=0,369$; $p=0,07$). Значення рФНП-Р1 корелювало з УО ($r=-0,279$; $p=0,043$) та ХО ($r=-0,0279$; $p=0,001$).

У зв'язку з тим що не у всіх хворих з ГМЛШ мала місце гіперпродукція ФНП-α, пацієнтів було розподілено на дві підгрупи в залежності від його плазматичного рівня (табл. 2).

Таблиця 2. Гемодинамічні параметри в залежності від рівня ФНП-α у плазмі крові хворих на АГ з ГМЛШ

Показник	ФНП-α	
	4,029–45,290 пкг/мл (n=24)	51,11–432,50 пкг/мл (n=29)
Вік, років	53,17±1,40	56,62±1,44
Тривалість АГ, років	10,13±1,84	11,80±1,57
САТ, мм рт. ст.	180,91±4,85	177,67±4,80
ДАТ, мм рт. ст.	107,23±2,80	106,51±1,95
КДР, см	4,87±0,06	5,02±0,09
іКДО, мл/м ²	58,52±1,80	64,24±2,59
ІММЛШ, г/м ²	137,11±3,30	143,88±4,94
КСР, см	3,13±0,07	3,37±0,12
іКСО, мл/м ²	20,82±1,10	27,92±4,23
ФВ, %	61,84±1,54	59,55±1,68
ФНП-α, пкг/мл	25,45±2,27	209,62±18,40
рФНП-Р1, нг/мл	1,97±0,07	2,32±0,19
sFasL, нг/мл	0,32±0,04	0,46±0,06

Відсутність достовірної різниці за віком, тривалістю та рівнем підвищення АТ при такому розподілі пацієнтів виключає вплив цих факторів на ехокардіографічні параметри стану ЛШ. Разом з тим надмірний вміст ФНП-α більш суттєво впливав на зростання ММЛШ, збільшення об'ємів та, як результат, на зниження систолічної функції. У пацієнтів 1-ї підгрупи рівень ФНП-α залежав від ДАТ ($r_s=0,485$;

$p=0,016$); у пацієнтів 2-ї підгрупи — від іКДО ($r=0,358$; $p=0,051$) та іКСО ($r=0,322$; $p=0,052$).

Середній плазматичний рівень рФНП-Р1 у пацієнтів 2-ї підгрупи на 17,77 % перевищував середній рівень у пацієнтів 1-ї підгрупи з нормальним рівнем ФНП- α . При кореляційному аналізі встановлено позитивний зв'язок між рФНП-Р1 та САТ ($r_s=0,344$; $p=0,054$), ДАТ ($r_s=0,340$; $p=0,049$), а також негативний — з іКДО ($r=-0,387$; $p=0,038$). Слід зазначити, що натеper немає єдиної думки щодо прогностичного значення рФНП-Р при серцево-судинній патології. Розчинні форми рецепторів до ФНП- α є природними інгібіторами активності цитокіну, протидія яких може бути сприятливою або несприятливою для організму. Така властивість чинити протилежні впливи підтверджує концепцію про те, що ФНП є молекулою з «подвійним обличчям» [1, 6].

Згідно з однією точкою зору відрив ФНП-Р у хворих з високою концентрацією циркулюючого цитокіну може бути адаптивною відповіддю, яка ефективно нейтралізує біологічну активність ФНП- α . В доповнення до цього, відокремлення екстрацелюлярних фрагментів знижує кількість активних рецепторів до ФНП- α . Тому формування комплексів з рФНП-Р і може знижувати токсичність ФНП- α . Даний факт є підтвердженням гіпотези про те, що активність ФНП- α модулюється збільшенням рівня його розчинних рецепторів, які або безпосередньо зв'язуються з молекулою ФНП- α , або попереджують її зв'язування з клітинними рецепторами [7, 8].

В протилежність наведеним даним деякі дослідники вважають, що рФНП-Р скоріш посилюють, ніж послаблюють біологічну дію ФНП- α . Зв'язуючись з триметричним ФНП- α , рФНП-Р попереджують його мономеризацію та часткову інактивацію, збільшуючи тим самим період його напіврозпаду. Згідно з цією точкою зору рФНП-Р діють як циркулюючий «резервуар уповільненого викиду», тобто припускається, що рФНП-Р можуть діяти як біологічні резервуари ФНП- α , які стабілізують молекулу та уповільнюють викид цього цитокіну у кровообіг [8].

Існує ще одна інтерпретація ролі рФНП-Р, за якою підвищення рівня розчинних рецепторів до ФНП- α — це «ані добре ані погано». Через те що ФНП- α стимулює відрив своїх рецепторів, не виключена можливість, що рівень рФНП-Р — це просте відображення активності цитокіну на локальному рівні. У зв'язку з цим розчинні форми рецепторів можуть бути лише «плазматичними маркерами» локальної активації ФНП- α [2, 7].

Результати аналізу взаємозв'язків між ФНП- α , рФНП-Р1 та параметрами централь-

ної кардіогемодинаміки свідчать про те, що у даної когорти пацієнтів збільшення вмісту рФНП-Р1 не може бути адаптивною відповіддю, тому що спостерігається паралельно підвищенню рівня ФНП- α , що супроводжувалося погіршенням функціонального стану серця.

На підставі того, що некроз кардіоміоцитів не характерне для гістологічної картини серцевої недостатності явище, виникло припущення про те, що втрату функціонуючих клітин, яка спостерігається при переході від компенсаторної гіпертрофії до серцевої недостатності, зумовлено саме апоптозом [11, 12]. Підтвердженням цьому є отримані у нашому дослідженні дані. Так, у пацієнтів 1-ї підгрупи при нижчому рівні маркерів апоптозу ФНП- α та sFasL мала місце адаптивна гіпертрофія — зростання ММЛШ при збереженій функції ЛШ, в той час як у пацієнтів 2-ї підгрупи з достовірно вищими значеннями ФНП- α та sFasL спостерігалися ознаки дисадаптації, тобто при ГМЛШ погіршення функціонального стану ЛШ, на що вказувало збільшення іКДО й іКСО та зменшення показника ФВ ($p<0,05$ за t-критерієм Стьюдента в усіх випадках). Встановлено кореляційний зв'язок між sFasL та віком пацієнтів ($r=0,484$; $p=0,017$) і САТ ($r=0,424$; $p=0,039$) у пацієнтів з нормальним рівнем ФНП- α та між sFasL та КДР ($r=0,380$; $p=0,044$), іКДО ($r=0,397$; $p=0,048$), ФВ ($r=0,329$; $p=0,054$) у пацієнтів з підвищеним рівнем ФНП- α .

Слід зазначити, що апоптотичні сигнали керуються тими ж факторами, які викликають адаптивну гіпертрофію кардіоміоцитів. Тому було припущено, що якщо сигнали росту наявні тривалий час у термінально диференційованих клітинах, вони можуть викликати генетичний захист та запускати апоптотичну відповідь [5, 13]. Молекулярним поясненням такої подвійної відповіді може бути таке. Тривалий вплив стимулів росту спричинює у гіпертрофованих кардіоміоцитах втрату внутрішньоклітинних сигналів виживання, які в нормі пригнічують розвиток апоптотичного процесу і, як наслідок, фактори росту стають апоптотичними факторами. Не виключена можливість існування генетичної схильності, яка визначає, клітини підлягають чи то апоптозу, чи то гіпертрофії у відповідь на локальні екзогенні стимули [3, 4, 12].

Таким чином, результати нашого клінічного дослідження свідчать про залучення цитокінової гіперактивації до розвитку гіпертрофії міокарда лівого шлуночка, можливість ФНП- α й Fas-медійованого апоптозу кардіоміоцитів, що призводило до погіршення кардіальної функції у хворих на артеріальну гіпертензію.

Список літератури

1. Bozkurt B. Activation of cytokines as a mechanism of disease progression in heart failure. *Ann. Rheum. Dis.* 2000; 59: 90–93.
2. Niebauer J. Inflammatory mediators in heart failure. *Int. J. Cardiol.* 2000; 72: 209–213.
3. Fortuno M.A., Ravassa S., Fortuno A. et al. Cardiomyocyte apoptotic cell death in arterial hypertension. Mechanisms and potential management. *Hypertens.* 2001; 38: 1406–1412.
4. Sabbah H.N. Apoptotic cell death in heart failure. *Cardiovasc. Res.* 2000; 45: 704–712.
5. Kostin S., Pool L., Elsasser A. et al. Myocytes die by multiple mechanisms in failing human hearts. *Circ. Res.* 2003; 92: 715–724.
6. Feldmann A.M., Combes A., Wagner D. et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2000; 35: 537–544.
7. Mann D.L. Recent insights into the role of tumor necrosis factor in the failing heart. *Heart Failure Reviews* 2001; 6: 71–80.
8. Tabet J.Y., Lopes M.E., Champagne S. et al. Inflammation, cytokines and anti-inflammatory therapies in heart failure. *Arch. Mal. Coeur.* 2002; 95: 204–212.
9. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for management of arterial hypertension. *J. Hypertens.* 2003; 21: 1011–1053.
10. Kassiri Z., Oudit G.Y., Sanchez O. et al. Combination of tumor necrosis factor- α ablation and matrix metalloproteinase inhibition prevents heart failure after pressure overload in tissue inhibitor of metalloproteinase-3 knock-out mice. *Circ. Res.* 2005; 97: 380–390.
11. Bang S., Jeong E.J., Kim I.K. et al. Fas- and tumor necrosis factor-mediated apoptosis uses the same binding surface of FADD to trigger signal transduction. A typical model for convergent signal transduction. *J. Biol. Chem.* 2000; 275: 36217–36222.
12. Li Y., Takemura G., Kosai K. et al. Critical roles for the Fas/Fas ligand system in postinfarction ventricular remodeling and heart failure. *Circ. Res.* 2004; 95: 627–636.
13. Okura T., Watanabe S., Jiang Y. et al. Soluble FAS ligand and atherosclerosis in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 2002; 20: 895–898.

ПРОВΟΣПАЛИТЕЛЬНЫЕ ЦИТОКИНЫ, АПОПТОЗ: СВЯЗЬ СО СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ПАРАМЕТРАМИ ГИПЕРТЕНЗИВНОГО СЕРДЦА

Т.В. Ащеулова

Изучена взаимосвязь между уровнем цитокинов: фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), растворимого рецептора ФНО- α 1-го типа (рФНО-Р1), sFasL — и структурно-функциональными параметрами левого желудочка у 76 пациентов с артериальной гипертензией. Уровень ФНО- α , рФНО-Р1 и sFasL в плазме крови определен иммуноферментным методом. Всем обследованным проведено эхокардиографическое исследование в М- и В-режимах. Установлено, что в ответ на гемодинамическую перегрузку давлением повышается секреция ФНО- α у пациентов с артериальной гипертензией. Показана возможность вовлечения цитокиновой гиперактивации в развитие гипертрофии миокарда левого желудочка, ФНО-Р1- и Fas-медирированного апоптоза кардиомиоцитов, что приводило к ухудшению кардиальной функции у пациентов с артериальной гипертензией.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, гипертрофия миокарда левого желудочка, кардиальная дисфункция, цитокины, апоптоз.

PROINFLAMMATORY CYTOKINES, APOPTOSIS: RELATION TO STRUCTURAL AND FUNCTIONAL PARAMETERS OF HYPERTENSIVE HEART

T.V. Ashcheulova

The relationships between cytokines levels: tumor necrosis factor- α (TNF- α), soluble TNF- α receptors type 1 (sTNF-R1), sFasL and left ventricular structural and functional parameters have been studied in 76 patients with arterial hypertension. Plasma TNF- α , sTNF-R1, sFasL by enzyme-linked immunosorbent assay were measured. All patients by M- and B-mode echocardiography have been examined. It was determined, that TNF- α production was elevated in response to hemodynamic overload in the patients with arterial hypertension. The possibility of cytokines hyperactivation involving in development of left ventricular hypertrophy, TNF-R-mediated and Fas-mediated cardiomyocytes apoptosis that results in reduction of cardiac function in patients with arterial hypertension, was shown.

Key words: arterial hypertension, left ventricular hypertrophy, cardiac function, cytokines, apoptosis.

Поступила 14.03.07

ОЦЕНКА ВАЗОАКТИВНОГО ПУЛА ОКСИДА АЗОТА И СОСТОЯНИЯ АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С СОПУТСТВУЮЩИМ ОЖИРЕНИЕМ

А.В. Демиденко

Харьковский государственный медицинский университет

Определено содержание стабильных метаболитов оксида азота и взаимосвязь с показателями антиоксидантной системы у больных артериальной гипертензией с сопутствующим ожирением. Обследованы 83 пациента с артериальной гипертензией и избыточной массой тела. Вазоактивный пул оценивали путем определения конечных метаболитов — NO_2^- и NO_3^- — биохимическим методом, а также уровня S-нитрозотиола в плазме крови флюорометрическим методом. Состояние антиоксидантной системы оценивали по уровню активности супероксиддисмутазы и каталазы. Установлено, что у больных артериальной гипертензией с сопутствующим ожирением снижено содержание NO_3^- и NO_2^- , повышено количество S-нитрозотиола, угнетена антиоксидантная система, что указывает на снижение биодоступности оксида азота на фоне оксидантного стресса и повышенного образования свободных радикалов.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, повышенная масса тела, оксид азота, эндотелиальная дисфункция, антиоксидантная система.

Артериальная гипертензия (АГ) и ассоциированное с ней поражение органов-мишеней являются одним из наиболее актуальных направлений научных исследований современной кардиологии в связи с широкой распространенностью, высоким риском смертности и ранней инвалидизацией. Проблема метаболического синдрома и АГ стала актуальной в последнее время в связи с проведением ряда многоцентровых исследований, результаты которых показали тесную взаимосвязь между АГ и компонентами метаболического синдрома, а также в связи с широким распространением последнего. Ожирение способствует развитию АГ, а АГ приводит к снижению чувствительности тканей к инсулину и, как следствие, к ожирению [1].

Оксид азота (NO) является одним из основных факторов, контролирующих базальный тонус артериальных сосудов и, как следствие, уровень артериального давления. Оксид азота — уникальный по своей природе и механизмам вторичный мессенджер в большинстве клеток организма, регулирующий сократимость миокарда, целостность и проницаемость эндотелиального слоя, пролиферацию гладкомышечных клеток, адгезию и агрегацию тромбоцитов и лейкоцитов, окисление липидов плазмы, иммунный ответ. NO синтезируется в организме ферментативным путем из аминокислоты L-аргинина при участии NO-синтазы, которая катализирует окислительное превращение субстрата с образованием

L-цитруллина и NO. Затем метаболизирует до нитрата и нитрита, небольшая часть взаимодействует с супероксид-анионом с образованием пероксинитрита [2]. В условиях оксидантного стресса увеличивается количество свободных радикалов и большая часть NO метаболизирует именно этим путем, что на фоне неизмененного синтеза приводит к снижению его биодоступности. Исследованиями было продемонстрировано, что формирование эндотелиальной дисфункции во многом обусловлено оксидантным стрессом на фоне повышения продукции свободных радикалов, но эти механизмы еще не полностью изучены [3–5].

Цель исследования — определить содержание стабильных метаболитов оксида азота и взаимосвязь с показателями антиоксидантной системы у больных АГ с сопутствующим ожирением.

Материал и методы. Обследовано 83 пациента (30 мужчин, 53 женщины) с АГ и избыточной массой тела. Средний возраст — (51 ± 11) лет. Длительность заболевания АГ составила: до 5 лет — 36 человек, 5–10 лет — 22, больше 10 лет — 25. Контрольную группу составили 18 практически здоровых людей, сопоставимых по полу и возрасту с обследованными больными. Вычисляли индекс массы тела (ИМТ; $\text{масса}^2/\text{рост}$). Больные разделены на группы: 1-я — больные с АГ и нормальной массой; 2-я — пациенты с АГ и предожирением; 3-я — больные с АГ и ожирением 1-й степени; 4-я — пациенты с АГ и ожирением 2-й

степени; 5-я — больные с АГ и ожирением 3-й степени. В исследование не включали пациентов с сахарным диабетом, распространенным атеросклерозом, пороками сердца, хроническими и обструктивными болезнями легких, застойной сердечной недостаточностью, хроническими заболеваниями печени и почек, с онкологическими и инфекционными заболеваниями.

Вазоактивный пул оценивали путем определения конечных метаболитов — NO_2^- и NO_3^- — биохимическим методом Грина с помощью реактива Грисса, а также уровня S-нитрозотиола в плазме крови флуорометрическим методом [6]. Чтобы исключить влияние медикаментозной коррекции АД на систему генерации NO, забор крови для исследования проводили в первые дни пребывания пациентов в стационаре, т. е. до назначения плановой антигипертензивной терапии. При этом все больные находились в условиях одинаковой двигательной активности и не принимали нитратсодержащих препаратов. Состояние антиоксидантной системы оценивали по уровню активности супероксиддисмутазы (СОД) и каталазы [7].

Полученные данные обработаны статистически. Исследуемые величины представлены в следующем виде: выборочное среднее значение \pm стандартная ошибка среднего значения. При проверке статистических гипотез нулевую гипотезу отбрасывали при уровне значимости менее 0,05. Достоверность различий между выборочными переменными, выраженными в количественной шкале, оценивали с помощью критерия Kruskal–Wallis. Степень взаимосвязи между парами независимых признаков, выраженных в количественной шкале, оценивали при помощи процедуры ранговой корреляции К. Spearman с определением коэффициента корреляции r . Наличие функциональной взаимосвязи между изучаемыми признаками устанавливали с помощью процедуры регрессионного анализа.

Результаты и их обсуждение. Результаты определения уровня S-нитрозотиола, NO_2^- и

NO_3^- , а также активности антиоксидантной системы представлены в таблице. При исследовании показателей метаболизма NO установлено, что уровень S-нитрозотиола в плазме крови во всех группах достоверно отличался от контроля. Наиболее высокий уровень отмечался в группе больных АГ и ожирением 3-й степени ($0,30 \pm 0,06$). Это может быть связано с тем, что в организме NO может связываться в относительно стабильные соединения и депонироваться в клетках или транспортироваться в места потребности в нем. В качестве депо NO выступают динитрозольные комплексы железа с серосодержащими лигандами и S-нитрозотиолы. При этом депонирование NO в сосудистой стенке начинается при каком-либо повышении его уровня в организме независимо от причины, а высвобождение опосредовано ионами металлов, аскорбатом, тиоловыми соединениями и несколькими ферментами, например глутатионпероксидазой [8]. Следует обратить внимание на то, что результаты корреляционного анализа продемонстрировали достоверную корреляцию между параметрами метаболизма NO, с одной стороны, и активностью антиоксидантной системы в периферической крови — с другой. Величина r составила $-0,81$ для пары S-нитрозотиол– NO_2^- ($p < 0,05$), $-0,73$ для пары S-нитрозотиол– NO_3^- . Выявлена достоверная отрицательная корреляция уровня S-нитрозотиола с каталазой ($-0,42$); СОД ($-0,31$), $p < 0,05$.

В последние годы большая роль в снижении эндотелийзависимой вазодилатации отводится оксидантному стрессу, приводящему к ускоренной инактивации NO супероксидным анион-радикалом, в результате чего образуется чрезвычайно активное промежуточное вещество пероксинитрит. Последний, в свою очередь, может вступать в реакцию с тирозиновыми остатками белков с образованием нитротирозина и с тиолами альбумина или глутатиона, образуя S-нитрозотиолы. Таким образом, взаимодействие с тиолами может предотвратить токсические эффекты пероксинитрита [9–11].

Показатели вазоактивного пула и антиоксидантной системы в группах

Группа	S-нитрозотиол, ммоль/л	NO_2^- , мкмоль/л	NO_3^- , мкмоль/л	Каталаза, мккат./л	СОД, мккат./л
Контроль	$0,22 \pm 0,01$	$14,38 \pm 0,43$	$24,19 \pm 0,65$	$3,36 \pm 0,10$	$0,55 \pm 0,01$
АГ без ожирения	$0,43 \pm 0,05^*$	$16,13 \pm 1,70$	$23,12 \pm 2,15$	$2,51 \pm 0,14^*$	$0,41 \pm 0,02^*$
АГ с предожирением	$0,44 \pm 0,05^*$	$14,80 \pm 1,70$	$22,42 \pm 2,06$	$2,40 \pm 0,20^*$	$0,44 \pm 0,05$
АГ и ожирение 1-й ст.	$0,46 \pm 0,04^*$	$14,80 \pm 2,10$	$22,12 \pm 3,14$	$2,42 \pm 0,21^*$	$0,49 \pm 0,05$
АГ и ожирение 2-й ст.	$0,30 \pm 0,06$	$13,90 \pm 3,40^{*#}$	$20,17 \pm 3,59^{*#}$	$3,96 \pm 0,17$	$0,55 \pm 0,01^{\#}$
АГ и ожирение 3-й ст.	$0,39 \pm 0,07^*$	$21,95 \pm 2,26$	$32,46 \pm 2,25$	$2,42 \pm 0,40^*$	$0,43 \pm 0,02^*$

Примечание. $p < 0,05$ при сравнении: * с контролем; # с показателем больных АГ без ожирения.

В ходе исследований установлена тенденция к снижению уровня NO_3^- и NO_2^- относительно контроля во всех группах. В группе больных АГ с ожирением 2-й степени наблюдалось достоверное снижение содержания нитритов и нитратов относительно и контроля, и показателя группы АГ без ожирения. Но при оценке антиоксидантной системы выявлено, что уровень каталазы был значительно выше, чем в группе контроля. Данный факт можно объяснить включением компенсаторных механизмов. NO ограничивает деструктивное действие стресс-реакций путем прямого уменьшения стрессорной активации свободнорадикального окисления за счет повышения активности антиоксидантных ферментов [12].

В группе больных АГ с ожирением 3-й степени наблюдалось превышение уровня нитрита и нитрата, что может быть связано с оксидантным стрессом, так как уровень каталазы и СОД достоверно был ниже, чем в контроле. Уровень каталазы положительно коррелировал с СОД ($r=0,58$), $p<0,05$.

Повышение плазменных уровней S-нитрозотиола может также быть связано с нарушением антиоксидантной защиты. Так, при анализе показателей антиоксидантной системы выявлено достоверное снижение уровня каталазы относительно контроля у пациентов с АГ и ожирением, что свидетельствует об оксидантном стрессе и косвенно — о повышении количества свободных радикалов.

Недостаточное образование или повышенное разрушение способствует миграции и росту гладкомышечных клеток (ремоделированию). При этом показано, что использование экзогенного NO (in vitro) и назначение L-аргинина в различных экспериментальных моделях замедляет литогенез и пролиферацию

неоинтимы [13]. Кроме того, повышенная экспрессия eNO-синтазы в месте сосудистого поражения ослабляет пролиферативные процессы в интима сосудов при гиперхолестеринемии [14–16]. Более того, утрата протекторных антитромбоцитарных и антипролиферативных эффектов, связанных с дефицитом NO, могут обуславливать развитие ремоделирования сердечно-сосудистой системы у гипертоников и возникновение ассоциированной патологии в виде атеросклероза и ишемической болезни сердца [2, 17, 18]. Развитие этих осложнений, наверное, является критическим моментом в поддержании и стабилизации заболевания независимо от его этиологии в связи с дальнейшим влиянием и прогрессированием эндотелиальной дисфункции и увеличения дисбаланса между NO и вазоконстрикторами. Именно поэтому исследование функционального состояния сосудистого эндотелия и системы NO приобретает ведущее значение в кардиологии и требует дальнейшего изучения.

Выводы

1. У больных артериальной гипертензией с сопутствующим ожирением снижается содержание конечных метаболитов оксида азота, что косвенно указывает на снижение его биодоступности.

2. У больных артериальной гипертензией с ожирением 2-й степени наблюдалось снижение уровня конечных метаболитов оксида азота и повышение активности каталазы в плазме крови, что связано с включением компенсаторных механизмов.

3. Повышение уровня S-нитрозотиола в плазме крови и снижение активности антиоксидантной системы свидетельствует об оксидантном стрессе и повышенном образовании свободных радикалов.

Список литературы

1. *Rahmouni K., Correia M., Haynes W. et al.* Obesity-associated hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 9–14.
2. *Lind L., Granstam S.O., Millgard J.* Endothelium-dependent vasodilatation in hypertension: a review. *Blood Pressure* 2000; 9: 4–15.
3. *Bakker S.J., Ijzerman R.G., Teerlink T. et al.* Cytosolic triglycerides and oxidative stress in central obesity: the missing link between excessive atherosclerosis, endothelial dysfunction, and beta-cell failure? *Atherosclerosis* 2000; 148: 17–21.
4. *Perticone F., Ceravolo R., Candigliota M. et al.* Obesity and body fat distribution induce endothelial dysfunction by oxidative stress: protective effect of vitamin C. *Diabetes* 2001; 50 (1): 159–165.
5. *Williams I.L., Wheatcroft S.B., Shah A.M. et al.* Obesity, atherosclerosis and the vascular endothelium: mechanisms of reduced nitric oxide bioavailability in obese humans. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2002; 26: 754–764.
6. *Goldman R., Vlessis A., Trunkey D.* Nitrosotiol quantification in human plasma. *Analytical Biochemistry* 1998; 259: 98–103.
7. *Чевери С., Андел Т., Штрелер Я.* Определение антиоксидантных параметров крови и их диагностическое значение в пожилом возрасте. *Лаб. дело* 1991; 10: 9–13.
8. *Симири Б.В., Ванин А.Ф., Малышев И.Ю.* Депонирование оксида азота в кровеносных сосудах in vivo. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 1999; 127 (6): 629–632.
9. *Недоспасов А.А.* Биогенный NO в конкурентных отношениях. *Биохимия* 1988; 63, 7: 881–905.

10. Реутов В.П. Медико-биологические аспекты циклов оксида азота и супероксидного анион-радикала. Вестн. Рос. АМН 2000; 4: 35–41.
11. Bouloumie A., Bauersachs J., Linz W. et al. Endothelial dysfunction coincides with an enhanced nitric oxide synthase expression and superoxide anion production. Hypertension 1997; 30: 934–941.
12. Dobashi K., Pahal L., Sing I. Modulation of endogenous antioxidant systems by nitric oxide in rat C-6 clyalcells. J. Neurochem. 1997; 68: 1086–1903.
13. Rakhit R.D., Marber M.S. Nitric oxide: an emerging role in cardioprotection? Heart 2001; 86: 368–372.
14. Иванова О.В., Соболева Г.Н., Карпов Ю.А. Эндотелиальная дисфункция — важный этап развития атеросклеротического поражения сосудов (обзор литературы — 1). Тер. архив 1996; 6: 75–88.
15. Шебеко В.И., Родионов Ю.Я. Дисфункция эндотелия при гиперхолестеринемии и атеросклерозе. Мед. новости 1997; 11: 12–17.
16. Alexander R.W. Theodore Cooper Memorial Lecture. Hypertension and pathogenesis of atherosclerosis. Oxidative stress and the mediation of arterial inflammatory response: a new perspective. Hypertension 1995; 25: 155–161.
17. Grieve D.J., MacCarthy P.A., Gall N.P. et al. Divergent biological actions of coronary endothelial nitric oxide during progression of cardiac hypertrophy. Hypertension 2001; 38: 267.
18. Michael T., Gewalting P., Kojda G. Vasoprotection by nitric oxide: mechanisms and therapeutic potential. Cardiovascular Research 2002; 55: 250–260.

ОЦІНКА ВАЗОАКТИВНОГО ПУЛА ОКСИДУ АЗОТУ І СТАНУ АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ З СУПУТНІМ ОЖИРІННЯМ

Г.В. Демиденко

Визначено вміст стабільних метаболітів оксиду азоту й взаємозв'язок з показниками антиоксидантної системи у хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім ожирінням. Обстежено 83 пацієнти з артеріальною гіпертензією та надлишковою масою тіла. Вазоактивний пул оцінювали шляхом визначення кінцевих метаболітів — NO_2^- й NO_3^- — біохімічним методом, а також рівень S-нітрозотіолу в плазмі крові флуорометричним методом. Стан антиоксидантної системи оцінювали за рівнем активності супероксиддисмутази та каталази. Встановлено, що у хворих на артеріальну гіпертензію із супутнім ожирінням знижений вміст NO_3^- й NO_2^- , підвищена кількість S-нітрозотіолу, пригнічена антиоксидантна система, що свідчить про зниження біодоступності оксиду азоту на тлі оксидантного стресу та підвищеного рівня вільних радикалів.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, підвищена маса тіла, оксид азоту, ендотеліальна дисфункція, антиоксидантна система.

THE ESTIMATION OF NITRIC OXIDE' VASOACTIVE PUL AND ANTIOXIDANT SYSTEM STATE AT PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND ACCOMPANYING OBESITY

A.V. Demidenko

The concentrations of stable nitric oxide metabolites and its interrelation with parameters antioxidant system in patients with arterial hypertension with obesity have been estimated. The 83 patients with arterial hypertension and obesity have been examined. The concentrations of NO_2^- and NO_3^- were determined by biochemical method, and S-nitrosotiol in plasma by fluorometric method. The antioxidant system was assessed by the superoxiddismutase and catalase activity. It was determined, that the decrease of NO_3^- and NO_2^- concentrations represent the impaired nitric oxide bioavailability in obese hypertensive patients and have been interrelate with oxidant stress.

Key words: arterial hypertension, increased body weight, nitric oxide, endothelial dysfunction, antioxidant system.

Поступила 15.01.07

ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ СТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ С ДИСЛИПОПРОТЕИДЕМИЯМИ В ДИНАМИКЕ КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ СИМВАСТАТИНОМ И ПЛАЗМАФЕРЕЗОМ

Г.И. Кочев

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Представлены результаты изучения липидного спектра крови, уровней аполипопротеинов А-1 и В, эндотелина-1 и простациклина у больных стабильной стенокардией с атерогенными дислипопротеидемиями IIa, IIb и IV типов в динамике комбинированного лечения симвастатином и плазмаферезом. Установлена выраженная гиполипидемическая и клиническая эффективность проводимой терапии и ее нормализующее влияние на содержание в плазме эндотелиальных вазоактивных факторов.

Ключевые слова: стабильная стенокардия, липопротеиды, аполипопротеины, дислипопротеидемия, эндотелин-1, простациклин, эндотелиальная дисфункция, симвастатин, плазмаферез.

В последнее время большое внимание исследователей привлекает вопрос об «агрессивной» высокодозовой терапии статинами как о способе достижения целевых уровней общего холестерина (ОХС) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) в короткие сроки, быстрой и эффективной реализации плеiotропных эффектов, прежде всего связанных с положительным влиянием препаратов на функциональное состояние эндотелия [1–4]. Одной из причин, ограничивающей широкое внедрение такой терапии, является ее высокая стоимость, а также повышение вероятности побочных эффектов [5]. Эффективным методом быстрой эвакуации холестерина из плазмы крови является лечебный дискретный плазмаферез [6, 7]. До настоящего времени вопрос об использовании комбинированного воздействия статинов и плазмафереза у больных ИБС является малоизученным, а немногочисленные научные исследования на эту тему касаются ее использования при тяжелых (наследственных) нарушениях липидного спектра крови [8–10].

Материал и методы. Изучено состояние липидного обмена, уровни аполипопротеинов А-1 и В (апо-А-1 и апо-В) и вазоактивных эндотелиальных факторов у больных стабильной стенокардией в динамике комбинированного применения симвастатина и плазмафереза, которые назначали на фоне антиангинальной терапии нитратами, селективными β -адреноблокаторами, ингибиторами АПФ и ацетилсалициловой кислотой. В группу обследованных вошли 30 пациентов со стабильной стенокарди-

ей напряжения III–IV функционального класса в возрасте от 46 до 74 лет, перенесших в прошлом инфаркт миокарда и имеющих IIa, IIb и IV типы дислипопротеидемий (ДЛП) — по 10 больных с каждым типом. Операции лечебного дискретного плазмафереза проводили на 2, 6, 10 и 14-й день в изоволемическом режиме с использованием центрифуги К-70D (Германия) и полимерных контейнеров «Гемакон 500/300». За одну процедуру удаляли 600–650 мл плазмы с адекватным замещением объема кристаллоидными растворами. Симвастатин («Зокор» фирмы Merck Sharpe & Dohme, США) назначали в дозе 40 мг/сут с первого дня лечения. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, не имеющих нарушений в липидном спектре крови.

У всех больных исследовали липидный спектр крови, уровни апо-А-1 и апо-В, содержание в плазме эндотелина-1 и стабильного метаболита простациклина — 6-кето-ПГФ_{1 α} . Уровень ОХС, общих триглицеридов (ОТГ) и холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) в плазме определяли ферментативным методом с использованием наборов фирмы «Boehringer Mannheim» (Германия).

Содержание ХС ЛПНП рассчитывали по формуле Фридвалда: $\text{ХС ЛПНП} = \text{ОХС} - (\text{ХС ЛПВП} + \text{ОТГ}/5)$. Коэффициент атерогенности (КА) рассчитывали по формуле $\text{КА} = (\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП}) / \text{ХС ЛПВП}$. Типирование дислипопротеидемий проводили по Fredrikson.

Концентрации 6-кето-ПГФ_{1 α} , апо-А-1, апо-В и эндотелина-1 определяли иммуноферментным методом с использованием наборов

реактивов Центра медицинской биотехнологии «АСПИД» (Россия) — для определения 6-кето-ПГФ_{1α}, Endothelin-1 ELISA System производства фирмы Amersham Pharmacia Biotech (Англия) — для определения эндотелина-1 и «Boehringer Mannheim» (ФРГ, Австрия) — для определения апо-А-1 и апо-В. Указанные параметры изучали до начала лечения (первая контрольная точка), после второго (вторая контрольная точка) и четвертого плазмафереза (третья контрольная точка), а также 2 нед после четвертого плазмафереза, т. е. через 30 дней терапии (четвертая контрольная точка).

Статистическую обработку данных проводили непараметрическими методами с использованием программного пакета «S-PLUS 2000».

Результаты. До начала лечения медиана уровня ОХС у обследованных больных составила 276,0 мг/дл, медиана уровня ОТГ — 217,7 мг/дл. Медиана уровня ХС ЛПВП составила 42,1 мг/дл, а ХС ЛПНП — 201,9 мг/дл. КА колебался от 4,09 до 6,75, а его медиана составила 5,65. Соотношение апо-В/апо-А-1 превышало 1,0 у всех обследованных больных при медиане показателя 1,2.

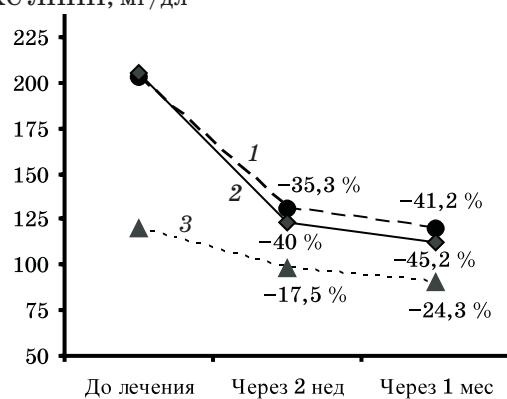
В ходе анализа гиполипидемической эффективности симvastатина в комбинации с лечебным дискретным плазмаферезом установлено, что после второго плазмафереза уровень ОХС уменьшился на 18,0 %, уровень ОТГ — на 14,2 %, а уровень ХС ЛПВП — на 1,4 %. Указанная динамика уровней ОХС и ОТГ была статистически значимой ($p=0,02$ и $p=0,03$ соответственно). Уровень ХС ЛПНП снизился на 22 % от исходного ($p=0,01$), а его медиана составила 158,3 мг/дл, при этом ни у одного из пациентов ХС ЛПНП не достиг целевого уровня (100 мг/дл). КА снизился на 20,2 % от исходной величины ($p=0,02$). Содержание апо-В уменьшилось на 12,3 % ($p=0,02$), а апо-А-1 — на 0,1 % ($p=0,32$), что привело к достоверному снижению медианы соотношения апо-В/апо-А-1 на 12 % ($p=0,02$).

После четвертого плазмафереза уровень ОХС уменьшился на 29,1 % от исходного ($p=0,01$), уровень ОТГ — на 20 % ($p=0,01$), а уровень ХС ЛПВП — на 1,5 %. Уровень ХС ЛПНП снизился на 40 % ($p=0,01$), а КА уменьшился на 34 % ($p=0,01$). Содержание апо-В уменьшилось на 20 % от исходного значения ($p=0,02$), а апо-А-1 — вернулось к исходному уровню, что привело к достоверному снижению медианы соотношения апо-В/апо-А-1 на 18,3 % ($p=0,02$). После четвертого плазмафереза 13,3 % больных (IV тип ДЛП) достигли целевого уровня ХС ЛПНП, у 66,7 % больных КА оказался менее 5, у 56,7 % соотношение апо-В/апо-А-1 стало менее 1.

После второго плазмафереза медиана суточного количества приступов стенокардии

снизилась на 50 % ($p=0,02$), а медиана суточного расхода таблеток нитроглицерина — на 38,2 % ($p=0,01$), через 2 нед лечения (после четвертого плазмафереза) медиана суточного количества приступов стенокардии снизилась на 66,7 % ($p=0,03$), а медиана суточного расхода таблеток нитроглицерина — на 52,7 % ($p=0,01$), объективно характеризуя улучшение клинического состояния пациентов.

Через 4 нед лечения уровень ОХС снизился на 33,2 % от исходной величины ($p=0,01$). Уровень ОТГ снизился на 21 % относительно показателя до лечения ($p=0,01$), концентрация ХС ЛПНП уменьшилась на 45,4 % ($p=0,01$). Целевой уровень ХС ЛПНП был достигнут у 10 (33,3 %) пациентов (с IV типом ДЛП), рисунок. КА уменьшился на 40 % от исходной ХС ЛПНП, мг/дл



Сравнительная динамика медиан уровня ХС ЛПНП у больных со стабильной стенокардией Iа (1); Iб (2) и IV (3) типами ДЛП при лечении симvastатином и дискретным плазмаферезом. Целевой уровень ХС ЛПНП — 100 мг/дл

величины ($p=0,01$) и принял значение менее 5,0 у 66,7 % больных. Выявлено дальнейшее снижение уровня апо-В, медиана которого составила 109,2 мг/дл, что на 20,3 % меньше показателя до лечения ($p=0,02$). После 4 нед терапии отмечено снижение соотношения апо-В/апо-А-1 на 20 % от исходного значения ($p=0,02$). У 23 пациентов (76,6 %) в конце периода наблюдения отношение апо-В/апо-А-1 составило менее 1,0, что свидетельствовало о выраженном уменьшении атерогенных сдвигов в системе обмена липопротеидов. Улучшение клинического состояния больных стабильной стенокардией, получавших медикаментозное лечение симvastатином в комбинации с плазмаферезом в конце периода наблюдения характеризовалось достоверным снижением медианы суточного количества приступов стенокардии на 83,3 % ($p=0,02$) и снижением суточной потребности в нитроглицерине на 74,7 % ($p=0,02$).

Таким образом, четырехнедельный курс лечения симvastатином в дозе 40 мг/сут в со-

четании с плазмаферезом привел к статистически значимому снижению суточного количества приступов стенокардии, суточной потребности в нитроглицерине, уровней ОХС, ОТГ, ХС ЛПНП, КА, апо-В и соотношения апо-В/апо-А-1, что свидетельствовало о выраженном положительном влиянии комбинированной терапии симвастатином и плазмаферезом на клинический статус, липидный профиль и уровень основных апобелков в плазме крови у пациентов со стабильной стенокардией и атерогенными типами ДЛП.

Гиполипидемическая активность четырехнедельной комбинированной терапии симвастатином и плазмаферезом была наиболее эффективной в отношении уровней ОХС и ХС ЛПНП при IIb и IIa типах ДЛП, в отношении ОТГ — при IV типе. Незначительное увеличение уровня антиатерогенного ХС ЛПВП отмечено при IIa типе (0,4 %), незначительное снижение — при IIb и IV типах. Наиболее значительное снижение КА через 1 мес терапии зафиксировано при IIa (37,9 %) и IIb (40 %) типах ДЛП.

Проанализировав содержание вазоактивных эндотелиальных факторов в плазме крови, мы установили, что медиана уровня эндотелина-1 в плазме крови у больных стабильной стенокардией до начала лечения составила 14,4 пг/мл против 8,0 пг/мл у лиц контрольной группы ($p=0,01$). Исходная медиана содержания 6-кето-ПГФ_{1 α} у обследованных больных была достоверно ниже, чем в группе контроля, у которых она составляла 104,3 пг/мл ($p=0,01$).

После второго плазмафереза медиана уровня эндотелина-1 снизилась на 12 % ($p=0,07$), через 2 нед терапии — на 36,0 % от исходного показателя ($p=0,03$), а через 1 мес лечения — на 42,0 % ($p=0,01$), при этом медиана его концентрации в плазме крови больных к концу периода наблюдения составила 8,4 пг/мл.

Медиана концентрации 6-кето-ПГФ_{1 α} в динамике лечения увеличивалась на 19,6; 58,8 и 60,9 % после второго, четвертого сеансов плазмафереза и через 1 мес лечения ($p=0,04$; $p=0,01$; $p=0,01$ соответственно).

Таким образом, динамика содержания в крови вазоактивных эндотелиальных факторов при использовании комбинации симвастина и плазмафереза характеризовалась достоверным снижением концентрации вазоконстриктора эндотелина-1 и увеличением содержания 6-кето-ПГФ_{1 α} уже через 2 нед терапии, что свидетельствовало о ее раннем положительном нормализующем влиянии на функциональное состояние эндотелия у больных стабильной стенокардией с ДЛП.

Для определения патогенетических взаимосвязей показателей липидного обмена, спектра апополипротеинов, эндотелиальных

вазоактивных факторов и клинического статуса у обследованных больных проведен корреляционный анализ изучаемых параметров до начала и в динамике комплексной антиангинальной терапии с включением симвастина и плазмафереза.

До начала терапии выявлена положительная корреляционная связь средней силы уровня ОХС с суточной частотой приступов стенокардии ($r=+0,41$; $p=0,03$), уровнем эндотелина-1 ($r=+0,49$; $p=0,00$) и отрицательная связь средней силы уровня ОХС с уровнем 6-кето-ПГФ_{1 α} ($r=-0,44$; $p=0,00$). Установлены положительные связи средней силы уровня ХС ЛПНП с суточной частотой ангинозных приступов ($r=+0,36$; $p=0,01$) и с уровнем эндотелина-1 ($r=+0,46$; $p=0,04$) и сильная отрицательная связь с содержанием 6-кето-ПГФ_{1 α} ($r=-0,50$; $p=0,01$). Существует слабая положительная связь КА с суточной частотой приступов стенокардии ($r=+0,26$; $p=0,04$) и положительная связь средней силы с содержанием эндотелина-1 ($r=+0,57$; $p=0,00$), а также отрицательная связь средней силы с уровнем 6-кето-ПГФ_{1 α} ($r=-0,46$; $p=0,01$).

Установлена положительная корреляционная связь между содержанием апо-В и суточной частотой приступов стенокардии ($r=+0,40$; $p=0,01$) и уровнем эндотелина-1 ($r=+0,46$; $p=0,03$) и отрицательная связь средней силы с концентрацией 6-кето-ПГФ_{1 α} ($r=-0,41$; $p=0,02$). Отношение апо-В/апо-А-1 имело положительную корреляцию средней силы с суточной частотой ангинозных приступов ($r=+0,38$; $p=0,03$), сильную положительную связь с содержанием эндотелина-1 ($r=+0,50$; $p=0,01$) и сильную отрицательную — с уровнем 6-кето-ПГФ_{1 α} ($r=-0,56$; $p=0,01$).

Таким образом, у обследованных больных более атерогенным характеристикам липидного профиля соответствовали более выраженные нарушения функции эндотелия и более тяжелый клинический статус, что свидетельствовало об участии атерогенных ДЛП в формировании и развитии эндотелиальной дисфункции.

Через 2 нед антиангинальной терапии симвастатином и плазмаферезом характер взаимосвязей существенно трансформировался: исчезли статистически значимые связи между уровнями ОХС, ХС ЛПНП и КА с частотой приступов стенокардии и уровнями вазоактивных эндотелиальных факторов, «разрушилась» отрицательная связь между содержанием эндотелина-1 и 6-кето-ПГФ_{1 α} , значительно уменьшилась сила корреляционных связей апо-В и апо-В/апо-А-1 с суточной частотой приступов стенокардии и уровнями в крови вазоактивных эндотелиальных факторов. В течение последующих 2 нед лечения продолжалась трансформация взаимосвязей изучае-

мых параметров и к концу периода наблюдения статистически значимых корреляционных связей между изучаемыми параметрами выявлено не было.

Обсуждение. Известно, что нарушения в липидном спектре крови имеют важное значение в патогенезе атеросклероза и ИБС, при этом эндотелиальная дисфункция развивается уже на этапе действия гиперхолестеринемии как фактора риска, т. е. на доклинических стадиях заболевания [11–13]. Сдвинуть динамическое равновесие между медленно и быстро обменивающимся пулом ХС в сторону его выхода из атеросклеротических бляшек может только интенсивное и значительное по объему удаление ХС из организма. Ряд исследований, в первую очередь REVERSAL (Reversing Atherosclerosis With Aggressive Lipid Lowering), показали, что достигнуть стабилизации, а тем более регресса атеросклеротического процесса можно при агрессивной гиполипидемической терапии, снижая уровень ОХС на 50–60 %. Это обстоятельство послужило основанием для экспертов в Европе и США считать у больных с ИБС и высоким риском развития сердечно-сосудистых заболеваний атеросклеротического генеза целевым уровнем ОХС 4,5 ммоль/л (175 мг/дл), а ХС ЛПНП — 2,5 ммоль/л (100 мг/дл) и ниже [14].

Нормализация липидного профиля и спектра аполипопротеинов у больных ИБС под воздействием плазмафереза может приводить к улучшению рецептор-опосредованного пути метаболизма ЛП, агрегатного состояния крови, микроциркуляции и гуморального спектра крови, что имеет важное значение для стабилизации клинического состояния больных [6]. Симвастатин оказывает синергическое действие, ингибируя синтез апобелка В-100, являющегося субстратом для посттрансляционной сборки ЛПНП [15], стимулируя образование высокоспецифических рецепторов ЛПНП и улучшая рецептор-опосредованный захват ЛПНП и ЛПОНП, а также усиливает обратный транспорт ХС посредством ЛПВП.

Установлено благоприятное влияние комбинированной терапии симвастатином и плазмаферезом на функциональное состояние системы регуляции сосудистого тонуса. При этом отмечается замена отрицательной связи между уровнем эндотелина-1 и 6-кето-ПГФ_{1α}, ко-

торая имела место до начала терапии, на положительную. Это означает, что патогенетические взаимоотношения между указанными параметрами превращаются под влиянием проведенного лечения в компенсаторные.

По нашему мнению, комбинированное использование статинов и плазмафереза прежде всего показано пациентам с высоким функциональным классом стенокардии, имеющим атерогенные ДЛП, у которых стандартная антиангинальная терапия оказывается малоэффективной. Важным преимуществом совместного использования симвастатина и плазмафереза является и то, что быстро развивающиеся гиполипидемический и клинический эффекты позволяют существенно снизить стоимость как текущей, так и дальнейшей терапии статинами и избежать возможных побочных эффектов высокодозовой фармакотерапии. Вопросы о длительных, отсроченных эффектах лечебного плазмафереза и разработка рациональных схем (кратность и объемы плазмафереза) требуют дальнейшего изучения.

Выводы

1. Для больных стабильной стенокардией III–IV функционального класса, имеющих атерогенные дислипидотеидемии, характерно наличие выраженной эндотелиальной дисфункции с повышением уровня вазоконстриктора эндотелина-1 в крови и угнетением синтеза вазодилататора простаглицлина.

2. У больных стабильной стенокардией с атерогенными дислипидотеидемиями комплексная антиангинальная терапия с включением комбинации симвастатина (40 мг/сут) и плазмафереза приводит к достоверному снижению уровней общего холестерина, общих триглицеридов, холестерина липопротеидов низкой плотности и соотношения апо-В/апо-А-1 уже через 1 нед терапии (после 2-й процедуры плазмафереза) с последующим достижением целевого уровня холестерина липопротеидов низкой плотности на 30-й день у 33 % больных.

3. Гиполипидемическое действие комбинированной терапии симвастатином и плазмаферезом у больных стабильной стенокардией сопровождается улучшением функционального состояния эндотелия — снижением содержания эндотелина-1 в плазме крови и повышением содержания 6-кето-ПГФ_{1α}.

Список литературы

1. Задионченко В.С., Шехян Г.Г., Ялымов А.А. Место статинов в терапии больных ишемической болезнью сердца. Русск. мед. журн. 2004; 12, 9: 513–518.
2. Сусеков А.В. Обоснование повышения доз статинов в клинической практике. Тер. архив 2001; 73, 4: 76–80.
3. Kiran K. Khush, Waters D. Higher dose of potent statin better for high-risk patients. Cleveland Clinic J. Medicine 2004; 1, 8: 609–616.
4. Bocan T.P. Pleiotropic effects of HMG-CoA reductase inhibitors. Cur. Opin. Investig. Drugs 2002; 3 (9): 1312–1317.

5. Статини і безпека: застосовуючи результати рандомізованих досліджень у клінічній практиці (редакц. коментар). Медицина світу 2003; XV, 2: 116–120.
6. Воробьев П.А. Прерывистый лечебный плазмаферез. М.: Ньюдиамед-АО, 1998. 204 с.
7. Власенко М.А., Кочуев Г.И., Грищенко И.Ю., Кочуева М.Н. Состояние липидного обмена и спектра аполипопротеинов у больных нестабильной стенокардией в динамике лечения плазмаферезом. Проблемы мед. науки та освіти 2000; 2: 67–70.
8. Малышев П.П., Павлов Н.А., Левицкий И.В. и др. Сравнение влияния длительной гиполипидемической медикаментозной терапии и ее комбинации с аферезом липидов плазмы крови на состояние коронарного русла у больных с высокой гиперхолестеринемией и ишемической болезнью сердца. Кардиология 1997; 3: 26–32.
9. Leren T.H., Fagererhol M.K., Leren P. 16-years of plasma exchange in a homozygote for familial hypercholesterolemia. J. Inter. Med. 1993; 233: 195–200.
10. Tatami R., Inoue N., Itoh H. et al. Regression of coronary atherosclerosis by combined LDL-apheresis and lipid lowering drug therapy in patients with familial hypercholesterolemia: a multicenter study. Atherosclerosis 1992; 95: 1–13.
11. Братусь В.В., Лутай М.И., Талаева Т.В., Ломаковский А.Н. Актуальные аспекты патогенеза атеросклероза: холестерин, триглицериды, модифицированные липопротеины. Укр. кардіол. журн. 2000; 4: 5–13.
12. Патарая С.А., Преображенский Д.В., Сидоренко Б.А., Масенко В.П. Биохимия и физиология семейства эндотелинов. Кардиология 2000; 6: 78–85.
13. Drexler H., Zeiher A.M., Just H. Endothelial dysfunction in hypercholesterolaemia in humans: Focus on the coronary circulation. ACE Inhibitors, Endothelial Function and Atherosclerosis; Ed. by B.A. Scholkens, T. Unger. Frankfurt am Main, 1993. 126 p.
14. Cannon C.P., Braunwald E., McCabe C.H. et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. N. Engl. J. Med. 2004; 350: 15–24.
15. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер Ком., 1999. 512 с.

ЛІПІДНИЙ ОБМІН І ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА СТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ З ДИСЛІПОПРОТЕЇДЕМІЯМИ В ДИНАМІЦІ КОМБІНОВАНОЇ ТЕРАПІЇ СИМВАСТАТИНОМ ТА ПЛАЗМАФЕРЕЗОМ

Г.І. Кочуєв

Подано результати вивчення ліпідного спектра крові, рівнів аполіпопротеїнів А-1 і В, ендотеліну-1 та простагліну у хворих на стабільну стенокардію з атерогенними дисліпопротеїдеміями Іа, Іб і ІV типів в динаміці комбінованого лікування симвастатином та плазмаферезом. Встановлено виражену гіполіпідемічну та клінічну ефективність проведеної терапії та її нормалізуючий вплив на вміст у плазмі ендотеліальних вазоактивних факторів.

Ключові слова: стабільна стенокардія, ліпопротеїди, аполіпопротеїни, дисліпопротеїдемія, ендотелін-1, простаглілін, ендотеліальна дисфункція, симвастатин, плазмаферез.

LIPID METABOLISM AND FUNCTIONAL CONDITION OF ENDOTHELIUM AT PATIENTS WITH THE STABLE ANGINA PECTORIS WITH DISLIPOPROTEINAEMIA IN DYNAMICS OF COMBINED THERAPY USING SIMVASTATIN AND PLASMAPHERESIS

G.I. Kochuev

The results of study of blood lipids, levels of apolipoproteins A-1 and B, endothelin-1 and prostacyclin at patients with a stable angina pectoris with atherogenic dislipoproteinaemia Іa, Іb and ІV types in dynamics of combined therapy using simvastatin and plasmapheresis were presented. Most evident hypolipidemic and clinical efficiency of used therapy and its normalizing influence on the level of endothelium vasoactive factors in plasma was determined.

Key words: stable angina pectoris, lipoproteins, apolipoproteins, dislipoproteinaemia, endothelin-1, prostacyclin, endothelium dysfunction, simvastatin, plasmapheresis.

Поступила 16.04.07

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКАЯ КОРРЕКЦИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ИБС С ПАРОКСИЗМАЛЬНОЙ И ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ФОРМАМИ ФИБРИЛЛЯЦИИ ПРЕДСЕРДИЙ

В.И. Волков, А.Ю. Юхновский, В.И. Строна

Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины, г. Харьков

Обоснованы особенности тромбоцитарного гемостаза как до возникновения пароксизма, так и после завершения фибрилляции предсердий у больных ИБС с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий. Установлено, что у больных ИБС с пароксизмальной и персистирующей фибрилляцией предсердий до пароксизма наблюдается более высокая напряженность тромбоцитарного гемостаза, чем после пароксизма. Показано, что длительная комбинированная терапия антитромбоцитарными средствами (ацетилсалициловой кислотой и клопидогрелем) у больных со стабильной стенокардией III функционального класса с персистирующей фибрилляцией предсердий приводит к вероятному снижению показателей гемостаза и может быть рекомендована для длительного сочетанного применения.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, антитромбоцитарная терапия, фибрилляция предсердий, гемостаз.

Аритмии остаются одним из основных механизмов наступления смерти у больных с заболеваниями сердца. Такие аритмии, как желудочковая и суправентрикулярная тахикардия, пароксизмы фибрилляции и трепетания предсердий, могут вызывать тяжелые расстройства гемодинамики, приводить к развитию отека легких, аритмогенного шока, острой коронарной недостаточности и т. д. [1]. Фибрилляция предсердий (ФП) является независимым предиктором смерти. Вследствие ФП увеличивается частота развития фатальных инсультов и инфарктов миокарда. Около одной трети госпитализаций больных в связи с нарушениями ритма сердца связано именно с ФП. Распространенность ФП в популяции является наибольшей среди тахиаритмий и составляет 0,1 % у лиц в возрасте до 50 лет и увеличивается до 9 % у лиц старше 80 лет. По данным Фремингемского исследования, при ФП почти в 2 раза увеличивается летальность [2]. Одна из основных проблем, связанная с данным нарушением ритма, заключается в изменении реологических свойств крови, гиперкоагуляции и повышенном риске периферических тромбоэмболий в разные сосудистые бассейны [3–5]. По данным четырех крупных эпидемиологических исследований, проведенных на различных популяциях, относительный риск развития ишемического инсульта при ФП без поражения клапанного аппарата сердца возрастает в среднем в 6 раз и составляет 12,5 % в год против 1,2 % соответственно [6–8]. Известно, что наиболее тромбогенным состоянием является постоянная форма ФП, особенно существующая у большого с

выраженной систолической дисфункцией левого желудочка и высоким функциональным классом сердечной недостаточности, которая, в свою очередь, является независимым маркером развития тромбоэмболических осложнений [9–11]. В то же время недостаточно изученным остается вопрос, касающийся применения антитромбоцитарной терапии у больных с пароксизмальной и персистирующей ФП, особенно нуждается в уточнении целесообразность применения комбинированной антитромбоцитарной терапии у больных с длительно протекающими и часто рецидивирующими пароксизмами ФП.

Цель исследования — сравнительная оценка комбинированного применения ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля у больных ИБС с различными формами ФП.

Материал и методы. Обследовано 50 больных (35 мужчин и 15 женщин) в возрасте от 48 до 78 лет [средний возраст — $(60,7 \pm 0,8)$ лет], находившихся на стационарном лечении в клинике Института терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины с диагнозом ИБС, стабильная стенокардия II–III функционального класса (ФК) с документированными эпизодами ФП. Больные были разделены на две группы в зависимости от формы ФП: 1-ю группу составили 30 больных с пароксизмальной ФП, средний возраст больных — $(62,6 \pm 2,5)$ лет; 2-ю — 20 пациентов с персистирующей ФП, средний возраст пациентов — $(59,9 \pm 1,2)$ лет. Контрольную группу составили 20 больных стабильной стенокардией II–III ФК без нарушения ритма, средний возраст — $(57,0 \pm 0,8)$ лет. Критериями исключения явились: инфаркт

миокарда в острой стадии, острый коронарный синдром и другие заболевания миокарда, являющиеся потенциальными источниками ФП, в том числе клапанная ФП, мио-, перикардиты, идиопатические кардиомиопатии, гипер- и гипотиреоз, изолированная ФП.

Больные были распределены в зависимости от длительности пароксизма ФП на группу с недлительными пароксизмами ФП (до 24 ч) и группу с длительными пароксизмами (до 48 ч).

Распределение больных с ФП по ФК стенокардии было следующим: 21 (42 %) больных — П ФК, 29 (58 %) больных — III ФК. У 30 (60 %) больных длительность пароксизма не превышала 24 ч, средняя продолжительность аритмии составила (480 ± 25) мин; у 20 (40 %) пациентов — до 48 ч, средняя продолжительность аритмии составила (2100 ± 50) мин. Исследование больных проводили при поступлении в инфарктное отделение и на следующие сутки после восстановления синусового ритма. В исследование включали больных, которые на догоспитальном этапе в качестве антитромботического средства принимали аспирин в дозе от 75 до 100 мг/сут.

Параметры тромбоцитарного гемостаза оценивали по методу определения агрегационной способности тромбоцитов (проводили по стандартной методике на агрегометре «Экстрем» А-1), для чего использовали индуктор агрегации аденозиндифосфат. Агрегационную способность тромбоцитов оценивали по следующим показателям: индекс агрегации тромбоцитов (ИАТ), суммарный индекс агрегации тромбоцитов (СИАТ), время агрегации (t), максимальная скорость агрегации, индекс дезагрегации тромбоцитов (ИДТ). Липидный спектр крови: содержание общего холестерина

на (ОХС), холестерина липопротеидов низкой (ХС ЛПНП), очень низкой (ХС ЛПОНП) и высокой плотности (ХС ЛПВП), уровень триглицеридов (ТГ), коэффициент атерогенности (КА) — определяли по стандартной методике реактивами фирмы «Human». Коагуляционные свойства крови: общий фибриноген, протромбиновый индекс (ПИ), фибринолитическую активность крови (ФАК), время свертывания крови — изучали по стандартной методике.

Проведена статистическая обработка полученных данных. Вычисляли среднее значение (M), дисперсию, стандартное отклонение, медиану (m), вероятность и уровень значимости (p). Для сравнительного анализа выборок с нормальным распределением достоверность различий подтверждали использованием t-критерия Стьюдента. Для оценки степени взаимосвязи между выборками использовали коэффициент корреляции (r).

Результаты и их обсуждение. По данным коагулограммы (табл. 1), в группе больных с персистирующей ФП наблюдался более высокий показатель уровня общего фибриногена, чем в группе больных с пароксизмальной ФП. Кроме того, у больных с персистирующей ФП достоверно ($p < 0,05$) увеличилась ФАК и ПИ и недостоверно снижалось время свертывания крови. Таким образом, наиболее значимые сдвиги в звене коагуляционного гемостаза отмечались у больных с персистирующей ФП, что, вероятно, связано с большим количеством пациентов, перенесших инфаркт миокарда, повышенным уровнем общего фибриногена и более тяжелым течением ИБС. Помимо сказанного повышение уровня общего фибриногена у больных с персистирующей ФП мо-

Таблица 1. Биохимические показатели сыворотки крови у больных ИБС с различными формами ФП ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Группа больных с ФП	
		пароксизмальной (n=30)	персистирующей (n=20)
ОХС, ммоль/л	$4,5 \pm 0,3$	$5,0 \pm 0,2$	$5,9 \pm 0,3^*$
ХС ЛПОНП, ммоль/л	$0,38 \pm 0,08$	$0,44 \pm 0,07$	$0,63 \pm 0,06^{**}$
ХС ЛПНП, ммоль/л	$3,2 \pm 0,7$	$3,8 \pm 0,5$	$4,1 \pm 0,6$
ХС ЛПВП, ммоль/л	$1,2 \pm 0,4$	$1,3 \pm 0,3$	$1,00 \pm 0,09$
ТГ, ммоль/л	$1,1 \pm 0,1$	$1,3 \pm 0,3$	$1,7 \pm 0,5$
КА, ед.	$3,3 \pm 0,3$	$4,0 \pm 0,4$	$4,8 \pm 0,7^*$
ПИ, %	$74,0 \pm 1,5$	$76,0 \pm 1,8^*$	$86,2 \pm 2,0^{**}$
Фибриноген, г/л	$3,2 \pm 0,3$	$3,4 \pm 0,5$	$4,0 \pm 1,0$
ФАК, мин	$212,0 \pm 10,7$	$221,0 \pm 12,3^*$	$310,8 \pm 15,2^{**}$
Время свертывания, мин	$6,9 \pm 0,5$	$5,2 \pm 0,5^*$	$4,1 \pm 0,7^{**}$

Примечание. Здесь и в табл. 2. $p < 0,05$ при сравнении показателя: * с контролем; ** с показателем больных с пароксизмальной ФП.

жет свидетельствовать не только о нарушениях в коагуляционном звене гемостаза, но и о параллельно протекающем иммуновоспалительном ответе, особенно у больных, перенесших инфаркт миокарда.

При анализе липидного спектра крови (табл. 1) определено недостоверное ($p > 0,05$) повышение уровня ОХС у больных с персистирующей ФП относительно показателей у больных с пароксизмальной ФП и группой контроля, достоверное ($p < 0,05$) повышение содержания ХС ЛПОНП у больных с персистирующей ФП относительно контроля и показателя лиц с пароксизмальной ФП, недостоверное ($p > 0,05$) повышение уровня ХС ЛПНП у больных с персистирующей ФП, недостоверное ($p > 0,05$) снижение уровня α -холестерина у больных с персистирующей ФП относительно показателя у лиц с пароксизмальной ФП и контроля, недостоверное ($p > 0,05$) повышение уровня ТГ у больных с персистирующей ФП и достоверное ($p < 0,05$) повышение КА у больных с персистирующей ФП относительно контроля и недостоверное ($p > 0,05$) повышение — относительно данных у лиц с пароксизмальной ФП. Таким образом, наиболее выраженные нарушения липидного спектра сыворотки крови отмечались у больных с персистирующей ФП, что сочеталось с более высоким ФК стенокардии, более тяжелым течением ИБС (клинически) и более длительным ишемическим анамнезом.

При изучении агрегационных свойств тромбоцитов выявлено, что исходно имеет место повышение СИАТ у больных с персистирующей ФП (табл. 2). Данный факт можно объяснить следующим образом. Во-первых, более высокий класс стенокардии и более тяжелое течение ИБС было именно в группе обследованных с персистирующей ФП. Во-вторых, рецидивы ФП, особенно длительные, по-видимому, приводят к резким изменениям внутрисердечной, в частности внутрипредсердной, гемодинамики с возможным механическим повреждением эндокарда и последующей активацией агрегационных свойств тромбоцитов. В-третьих, именно у больных с персистирующей ФП отмечался достаточно высокий уровень общего фибриногена, что несомненно влияет на такой интегральный показатель агрегации, как СИАТ [12, 13]. Динамика показателей СИАТ и ИАТ на следующие сутки после пароксизма ФП у больных с короткими эпизодами аритмии отражена в табл. 3. Наблюдается снижение СИАТ в первые сутки после недлительного пароксизма ФП, что косвенно свидетельствует о включении контррегуляторных механизмов, направленных на предотвращение тромбообразования, в первые сутки после пароксизма ФП.

Динамика показателей СИАТ и ИАТ на следующие сутки после купирования пароксизма ФП у больных с эпизодами аритмии более 24 ч представлена в табл. 4.

Таблица 2. Исходные показатели агрегации тромбоцитов у больных ИБС с пароксизмальной и персистирующей формами ФП до возникновения пароксизма

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Группа больных с ФП	
		пароксизмальной (n=30)	персистирующей (n=20)
СИАТ, %	62,5±2,6	67,1±4,7	80,1±3,7* [#]
ИАТ, %	50,8±2,2	51,8±2,2	50,5±2,4
T, мин	2,4±0,1	2,8±0,2	2,7±0,3
V агрегации	20,4±1,1	20,03±1,10	20,50±1,04
ИДТ	13,9±1,2	12,2±1,1	7,5±0,9

Таблица 3. Средние показатели агрегации тромбоцитов у больных ИБС с пароксизмальной формой ФП на следующие сутки после пароксизма, %

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Группа больных с пароксизмальной ФП (n=30)
СИАТ	59,5±2,6	50,8±2,5*
ИАТ	48,8±2,2	55,8±3,6*

* $p < 0,05$ в сравнении с контролем. Здесь и в табл. 4, 5.

Таблица 4. Средние показатели агрегации тромбоцитов у больных ИБС с персистирующей ФП с длительными пароксизмами аритмии (48 ч) на следующие сутки после пароксизма, %

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Группа больных с персистирующей ФП (n=20)
СИАТ	58,5±3,2	60,10±2,76*
ИАТ	47,700±2,265	52,500±2,463*

У больных с персистирующей ФП и пароксизмами длительностью до 48 ч на следующие сутки после купирования пароксизма наблюдается более выраженное снижение показателей агрегации, чем у пациентов, переносящих пароксизмы ФП длительностью до 24 ч, что свидетельствует о развитии более выраженной антитромботической реакции в ответ на длительный пароксизм ФП, что, вероятно, предотвращает развитие нормализационных эмболий после длительного эпизода ФП. Различия в показателях агрегации тромбоцитов, определенных до спонтанной или медикаментозной кардиоверсии и после таковой у больных с пароксизмальной и персистирующей ФП, подтверждают гипотезу о том, что асинхронное сокращение желудочков, приводящее к специфическому изменению гемодинамики, играет важную роль в развитии тромбоэмболических осложнений и в частности приводит к повышению агрегационных свойств тромбоцитов, особенно у больных с персистирующей ФП и длительными пароксизмами [14, 15]. После восстановления синусового ритма показатели агрегации у пациентов этой группы существенно снизились ($p < 0,05$) и достоверно определялись как самые низкие среди всех обследованных больных.

СИАТ, определяемый у больных с персистирующей ФП до и после пароксизма ФП (особенно длительного), значительно варьирует. До возникновения пароксизма ФП СИАТ достоверно выше ($p < 0,05$), чем в первые сутки после купирования пароксизма ФП. Наиболее высокие показатели СИАТ наблюдались у больных со стенокардией III ФК с персистирующей ФП с пароксизмами ФП более 24 ч, особенно у лиц, перенесших инфаркт миокарда (8 больных; 40 %) и церебральные ишемические эпизоды (3 больных; 15 %). Учитывая наиболее тяжелое течение ИБС при персистирующей ФП с длительными пароксизмами

аритмии и высокие показатели агрегации, проведена комбинированная антитромбоцитарная терапия аспирином в дозе от 75 до 100 мг и клопидогрелем в дозе 75 мг у больных данной группы [16, 17].

Период наблюдения составил 3 мес. Включено в исследование 14 (48,2 %) пациентов со стенокардией III ФК с длительными пароксизмами ФП (48 ч). К базовой терапии ацетилсалициловой кислотой добавляли клопидогрель в дозе 75 мг. Параметры агрегации исследовали на 10-й день комбинированной терапии, на следующие сутки после купирования пароксизма ФП, повторные исследования проводили через 3 мес (табл. 5).

При исследовании параметров гемостаза на 10-е сутки комбинированного применения антитромбоцитарных препаратов отмечается тенденция к недостоверному снижению ($p > 0,05$) показателей ИАТ и СИАТ у больных с персистирующей ФП по сравнению с аналогичными показателями до терапии.

При исследовании параметров агрегации на следующие сутки после пароксизма отмечается достоверное ($p < 0,05$) снижение показателей СИАТ у больных с длительными пароксизмами аритмии на фоне комбинированного приема антитромбоцитарных препаратов относительно показателя до возникновения пароксизма. Динамика снижения показателей ИАТ оказалась недостоверной ($p > 0,05$). Однако показатель ИАТ у больных с персистирующей ФП снизился в большей степени, чем данный показатель без комбинированного применения антитромбоцитарной терапии. Данный феномен подавления агрегации у больных с длительными пароксизмами ФП и тяжелым течением ИБС может подтверждать гипотезу о дополнительном ингибировании АДФ-зависимой агрегации при добавлении к базовой терапии ацетилсалициловой кислотой клопидогреля и служить основанием для

Таблица 5. Показатели агрегации у больных ИБС с длительными пароксизмами ФП через 10 дней комбинированного лечения антитромбоцитарными препаратами, на следующие сутки после купирования пароксизма ФП и через 3 мес, %

Показатель	Контрольная группа (n=20)	Группа больных с персистирующей ФП (n=14)
<i>10-е сутки комбинированного лечения</i>		
СИАТ	57,5±2,1	75,30±3,78*
ИАТ	49,8±3,1	50,200±2,463
<i>Следующие сутки после купирования пароксизма ФП</i>		
СИАТ	55,5±3,1	60,30±3,64
ИАТ	48,9±2,3	44,30±2,56
<i>Через 3 мес</i>		
СИАТ	55,2±2,6	70,8±3,5*
ИАТ	43,7±2,2	51,3±2,5*

долгосрочного совместного применения этих препаратов [18, 19].

Динамика показателей ИАТ и СИАТ при долгосрочном наблюдении через 3 мес у больных ИБС с тяжелым течением заболевания и длительными пароксизмами ФП следующая. Показатели агрегации в данной группе снижаются недостоверно ($p > 0,05$) относительно исходных показателей на фоне комбинированной антитромбоцитарной терапии на 10-е сутки сочетанного применения ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля и достоверно ($p < 0,05$) — относительно показателей агрегации, исследованных до начала комбинированной антитромбоцитарной терапии, и остаются сниженными при долгосрочном наблюдении.

Выводы

1. Комбинированное применение ацетилсалициловой кислоты в дозе 75 мг и клопидогреля в дозе 75 мг у больных со стенокардией III функционального класса и длительными

(до 48 ч) пароксизмами фибрилляции предсердий приводит к недостоверному ($p > 0,05$) снижению индекса агрегации тромбоцитов и суммарного индекса агрегации тромбоцитов при краткосрочном (10 сут) наблюдении.

2. Совместное применение ацетилсалициловой кислоты и клопидогреля у больных со стенокардией III функционального класса с длительными (до 48 ч) пароксизмами фибрилляции предсердий способствует достоверному ($p < 0,05$) снижению показателей агрегации при долгосрочном наблюдении (3 мес).

3. Добавление к базовой терапии ацетилсалициловой кислотой клопидогреля в дозе 75 мг больным с тяжелым течением ишемической болезни сердца и длительными пароксизмами фибрилляции предсердий способствует дополнительной АДФ-зависимой агрегации, улучшает клиническое течение заболевания и препятствует развитию тромбоэмболических осложнений.

Список литературы

1. Гайдамакина Н.Е., Куннова Л.М., Тарзиманова А.И. и др. Изменение инотропной функции миокарда у больных с рецидивирующей формой фибрилляции предсердий. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2006; 3.
2. Wolf P.A., Abbott R.D., Kannel W.B. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. Stroke 1991; 22: 983–988.
3. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий. СПб., 1999: 7–9.
4. Киричук В.Ф., Железнякова Н.А., Калюта Т.Ю., Шварц Ю.Г. Изменение вязкости крови у больных с ишемической болезнью сердца и фибрилляцией предсердий: механизм патогенеза или компенсации? Вестн. аритмологии 2004; 38.
5. Воскобой И.В., Киричук В.Ф., Юданова Л.С. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у больных с различными формами нестабильной стенокардии. Рос. мед. вести 2000; 1: 32–35.
6. Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from the randomized controlled trials. Arch. Int. Med. 1994; 154: 1449–1457.
7. O'Donnell M., Agnelli G., Weitz J.G. Emerging therapies for stroke prevention in atrial fibrillation. Eur. Heart J. 2005; 7 (Suppl. C): 19–27.
8. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death myocardial infarction, and stroke in high risk patients. Brit. Med. J. 2002; 324: 71–86.
9. Fuster V., Ryden L., Asinger R. et al. ACC/AHA/ESC Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: executive summary. Circulation 2001; 104: 2118–2150.
10. Дзяк Г.В., Локишин С.Л. Мерцательная аритмия: современное состояние проблемы. Междунар. мед. журн. 1997; 3, 3: 6–9.
11. Segal I.B., McNamara R.L., Miller M.R. et al. Prevention of thromboembolism in atrial fibrillation. A meta-analysis of trials of anticoagulants and antiplatelet drug. J. Gen. Intern. Med. 2000; 15: 56–67.
12. Дядык А.И. Фибрилляция предсердий. Донецк, 2001: 288–306.
13. Kamath S., Blann A.D., Lip G.Y.H. Platelets and atrial fibrillation. Europ. Heart J. 2001; 22: 2233–2242.
14. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Тромбозы в кардиологии. Механизмы развития и возможности терапии. М., 1999: 217–243.
15. Corrado G., Sgalambro A., Mantero A. et al. Thromboembolic risk in atrial flutter. Europ. Heart J. 2001; 22: 1042–1051.
16. Mehta S.R., Yusuf S., Peters R.J.G. et al. For the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events trial (CURE) Investigators. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. Lancet 2001; 358: 527–533.
17. Drug Therapy for the Management of Atrial Fibrillation. Update Posted 10/29/2003. The Amer. J. Geriatric Cardiology.
18. Wang T.D., Chen W.J., Su S.S. et al. Increased levels of tissue plasminogen activator antigen and factor VIII activity in nonvalvular atrial fibrillation: relation to predictors of thromboembolism. J. Cardiovasc. Electrophysiology 2001; 12 (8): 877–884.

19. Hart R.G., Pearce L.A., Rothbart R.M. et al. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. J. Amer. Col. Cardiology 2000; 35: 183–187.

ФАРМАКОЛОГІЧНА КОРЕКЦІЯ ПОКАЗНИКІВ ГЕМОСТАЗУ У ХВОРИХ НА ІХС З ПАРОКСИЗМАЛЬНОЮ ТА ПЕРСИСТУЮЧОЮ ФІБРИЛЯЦІЄЮ ПЕРЕДСЕРДЬ

В.І. Волков, О.Ю. Юхновський, В.І. Строна

Обґрунтовано особливості тромбоцитарного гемостазу як до виникнення пароксизму, так і після завершення фібриляції передсердь у хворих на ІХС з пароксизмальною та персистуючою фібриляцією передсердь. Встановлено, що у хворих на ІХС з пароксизмальною та персистуючою фібриляцією передсердь до пароксизму спостерігається більш висока напруженість тромбоцитарного гемостазу, ніж після пароксизму. Показано, що тривала комбінована терапія антитромбоцитарними засобами (ацетилсаліциловою кислотою та клопидогрелем) у хворих зі стабільною стенокардією III функціонального класу з персистуючою фібриляцією передсердь приводить до вірогідного зниження показників тромбоцитарного гемостазу та може бути рекомендована для тривалого сумісного застосування.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, антитромбоцитарна терапія, фібриляція передсердь, гемостаз.

PHARMACOLOGICAL CORRECTION OF PARAMETERS HEMOSTASIS AT PATIENTS WITH HEART ISCHEMIC DISEASE WITH PAROXYSMAL AND PERSISTENCE FORMS OF ATRIAL FIBRILLATION

V.I. Volkov, A.U. Uhnovsky, V.I. Strona

The features thrombocytic hemostasis both before occurrence paroxysms to atrial fibrillation, and after end paroxysms have been shown at patients with heart ischemic disease with paroxysmal and persistence forms of atrial fibrillation. It was determined, that up to paroxysms the greatest intensity thrombocytic hemostasis, than after end of an attack arrhythmia in the first day is observed. It was shown, that the long combined therapy by aspirin in a combination with clopidogrel at sick of heart ischemic disease with a stable angina III f. With persistence atrial fibrillation leads to the expressed decrease in parameters thrombocytic hemostasis and can be recommended to long sharing.

Key words: heart ischemic disease, antithrombocytic therapy, atrial fibrillation, hemostasis.

Поступила 04.04.07

ИЗМЕНЕНИЯ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА ПРИ ЛЕЧЕНИИ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ ЭНАЛАПРИЛА МАЛЕАТОМ У ГОРНОРАБОЧИХ УГОЛЬНЫХ ШАХТ

И.Д. Федько, Н.В. Макиенко, Н.И. Яблчанский

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

В амбулаторных условиях наблюдали 41 пациента мужского пола с изолированной артериальной гипертензией — горнорабочих подземных и наземных профессий двух угольных шахт Донбасса. Оценивали клинические признаки, качество жизни, уровень систолического и диастолического артериального давления и показатели вариабельности сердечного ритма до и спустя 2 нед и 1 мес терапии эналаприла малеатом в суточной дозе 10–20 мг. «Эналаприла малеат» является эффективным антигипертензивным препаратом, применяемым при лечении горнорабочих наземных и подземных профессий с артериальной гипертензией. Снижение уровня артериального давления у горнорабочих наземных и подземных профессий с артериальной гипертензией в числе других механизмов обеспечивается за счет оптимизации показателей вариабельности сердечного ритма.

Ключевые слова: артериальное давление, вариабельность сердечного ритма, артериальная гипертензия, горнорабочие угольных шахт, эналаприла малеат.

Одним из наиболее серьезных заболеваний у горнорабочих угольных шахт наряду с ишемической болезнью сердца (ИБС) считается артериальная гипертензия (АГ), так как с нею связывают высокие риски фатальных состояний [1–6]. Актуальность проблемы существенным образом возросла в последние годы в связи с кризисными явлениями в горнодобывающем комплексе, оказывающими неблагоприятное влияние на психофизиологическое состояние работников [7–12].

«Эналаприла малеат» является первым среди ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента антигипертензивным препаратом, используемым в лечении больных АГ [2, 6]. Достоинством препарата является стойкий гипотензивный эффект при отсутствии влияния на психическую сферу и низкой частоте других побочных эффектов.

В доступной литературе нам не удалось найти сведения об исследованиях, в которых бы в комплексе изучались изменения артериального давления (АД) и показателей вариабельности сердечного ритма (ВСР) при использовании эналаприла малеата в лечении больных АГ горнорабочих угольных шахт.

Целью настоящей работы явилась оценка изменений АД и показателей ВСР у подземных горнорабочих угольных шахт с АГ на этапах терапии эналаприла малеатом для разработки предложений по повышению ее эффективности.

Материал и методы. В амбулаторных условиях наблюдали 41 пациента мужского пола с изолированной АГ, из них 19 подземных

горнорабочих очистных забоев (ГРОЗ) в возрасте (52 ± 7) лет и 22 наземных горнорабочих очистных забоев (неГРОЗ) в возрасте (54 ± 6) лет двух угольных шахт Донбасса (Новодоонецкая и Белозерская, Добропольского района Донецкой области). В исследование не включали лиц, перенесших инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, страдающих сердечной недостаточностью, ожирением, сахарным диабетом и симптоматической АГ. Клинические данные о пациентах обеих групп представлены в табл. 1. Пациенты сравниваемых групп до начала терапии были сопоставимы друг с другом по выделенным критериям. Для исключения вторичной АГ 14 пациентам с мочекаменной болезнью (МКБ), хроническим пиелонефритом были проведены дополнительные исследования.

До начала обследования пациенты в течение 24 ч не принимали кофе, алкоголь и лекарственные препараты.

Качество жизни (КЖ) обследуемых оценивали по его общему индексу (ОИКЖ, баллы) с помощью шкалы Ferrans&Power (Институт МАРИ, Франция). ОИКЖ включает оценку индексов качества здоровья, социального и психологического статуса и ощущения удовлетворенности семьей и близкими. АД измеряли по методу Н.С. Короткова. Показатели ВСР изучали с помощью компьютерного электрокардиографа «Cardiolab 2000» с обработкой средних 5 мин 7-минутной мониторной записи ЭКГ во втором стандартном отведении. Изучали следующие показатели: общую мощность спектра (ТР, мс^2) — меру общей мощно-

Таблица 1. Клиническая характеристика работников угольных шахт с АГ ($M \pm sd$)

Показатель	Группы пациентов	
	ГРОЗ (n=19)	неГРОЗ (n=22)
Возраст, годы	52±7	54±6
Стаж работы, лет	21±8	26±7
Степень АГ		
мягкая	9	7
умеренная	10	12
тяжелая	—	3
Гипертонические кризы		
да	—	9
нет	19	13
ХИБС		
стенокардия напряжения, ФК		
I	—	5
II	—	7
III	—	—
нет	19	10
постинфарктный кардиосклероз		
да	—	4
нет	19	18
ХСН, стадия		
0	19	13
I	—	9
IIA	—	—
ХСН, ФК		
0	19	13
I	0	4
II	0	5
МКБ, хронический пиелонефрит		
да	8	6
нет	11	16

сти регуляции; мощность спектра в диапазоне очень низких частот (VLF, абсолютную, mc^2 ; относительную, %) — меру мощности гуморального звена регуляции; мощность спектра в диапазоне низких частот (LF, абсолютную, mc^2 ; относительную, %) — меру мощности симпатического звена регуляции; мощность спектра в диапазоне высоких частот (HF, абсолютную, mc^2 ; относительную, %) — меру мощности парасимпатического звена регуляции, отношение мощностей низко- и высокочастотной областей спектра (LF/HF), отражающее симпатопарасимпатический баланс (СПБ).

Пациенты с АГ в амбулаторных условиях получали эналаприла малеат в суточной дозе 10–20 мг, в среднем (14 ± 5) мг, с последующим ежедневным контролем АД амбулаторно и 1 раз в неделю на приеме у врача в фиксированное время.

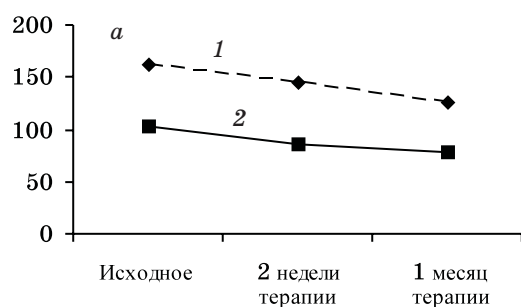
Для статистической оценки результатов использовали параметрические критерии: среднее значение (M) и стандартное отклонение (sd). Достоверность различий между группами пациентов определяли с помощью критерия Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение. Терапия эналаприла малеатом оказала положительное влияние на изменения ОИКЖ. До лечения он был равен (100 ± 4) баллам в группе ГРОЗ и (102 ± 5) баллам в группе неГРОЗ, а после терапии увеличился в сравниваемых группах соответственно до (106 ± 3) и (109 ± 5) баллов. При этом, что степень увеличения ОИКЖ оказалась больше в группе неГРОЗ, различия между ними в его изменениях были недостоверными.

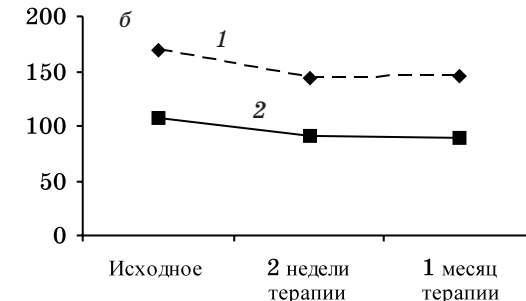
Изменения АД на этапах терапии эналаприла малеатом у ГРОЗ и неГРОЗ с АГ представлены на рисунке. До начала терапии САД и ДАД в группах статистически значимо не различались. На этапах терапии в обеих группах пациентов произошло поэтапное снижение САД и ДАД с достижением рекомендуемого стандартами уровня [1, 2, 4].

Изменения показателей ВСР у работников угольных шахт с АГ на этапах терапии энала-

АД, мм рт. ст.



АД, мм рт. ст.



Систолическое (1) и диастолическое (2) артериальное давление у больных АГ работников угольных шахт на этапах лечения эналаприла малеатом: а — ГРОЗ; б — неГРОЗ

прила малеатом представлены в табл. 2. До начала терапии ТР спектра ВСР была существенно больше в группе ГРОЗ, чем в группе неГРОЗ. Терапия оказала оптимизирующее влияние на ТР спектра ВСР в сравниваемых группах, в ре-

ных значениях выход на один уровень отношения LF/HF с нормализацией СПБ.

Настоящее исследование не только подтвердило высокую эффективность эналаприла малеата в антигипертензивной терапии АГ

Таблица 2. Показатели ВСР у больных работников угольных шахт на этапах терапии эналаприла малеатом, ($M \pm sd$)

Показатель	Срок исследования	Группы пациентов	
		ГРОЗ	неГРОЗ
ТР, мс ²	До лечения	1459±1043*	994±360
	Через 2 нед терапии	1253±615 [#]	1169±716
	Через 1 мес терапии	1218±702	1311±772 [#]
VLF, мс ²	До лечения	410±289*	212±90
	Через 2 нед терапии	322±146 [#]	277±138
	Через 1 мес терапии	401±186	470±239 [#]
LF, мс ²	До лечения	558±219*	518±205
	Через 2 нед терапии	390±157	379±178
	Через 1 мес терапии	437±221	383±165 [#]
HF, %	До лечения	61±21	54±12
	Через 2 нед терапии	57±20	58±14
	Через 1 мес терапии	46±13	45±13
HF, мс ²	До лечения	277±146	289±99
	Через 2 нед терапии	282±110	228±124
	Через 1 мес терапии	372±134 [#]	297±105
HF, %	До лечения	35±15	36±9
	Через 2 нед терапии	40±24	41±22
	Через 1 мес терапии	41±10	46±13 [#]
LF/HF	До лечения	2,2±1,6*	1,8±1,1
	Через 2 нед терапии	2,3±1,5	1,7±1,1
	Через 1 мес терапии	1,2±0,7	1,2±0,9

* $p \geq 0,05$ — при сравнении между группами до терапии; [#] $p \leq 0,05$ — при сравнении между группами в ходе терапии.

зультате чего она несколько снизилась в группе ГРОЗ и выросла в таковой неГРОЗ, приобретя спустя месяц примерно одинаковый уровень значений. Исходный уровень и изменения VLF на этапах терапии в сравниваемых группах пациентов соответствовали исходному уровню и изменениям ТР с теми же закономерностями. Уровень LF в группах пациентов ГРОЗ и неГРОЗ до начала терапии был примерно одинаковым и в процессе терапии эналаприла малеатом закономерно снижался. Степень снижения уровня LF в сравниваемых группах пациентов оказалась примерно одинаковой. Уровень HF, как и уровень LF, у пациентов групп ГРОЗ и неГРОЗ был подобным. В ходе терапии уровень HF увеличивался в обеих группах, при этом степень его увеличения в группе ГРОЗ оказалась выше, чем в группе неГРОЗ.

Разные по начальным уровням и последующим изменениям значения показателей LF и HF имели результатом при исходно раз-

[5, 13, 14] и показало возможность его использования у ГРОЗ, но и определило возможные механизмы этого влияния через оптимизацию нейрогуморальной регуляции, что следует из анализа изменений показателей ВСР.

Выводы

1. «Эналаприла малеат» является эффективным антигипертензивным препаратом у горнорабочих наземных и подземных профессий с АГ.

2. Снижение уровня артериального давления у горнорабочих наземных и подземных профессий с АГ в числе других механизмов обеспечивается за счет оптимизации показателей вариабельности сердечного ритма.

Полученные результаты свидетельствуют в пользу необходимости продолжения исследований влияния других групп антигипертензивных препаратов на АГ у горнорабочих угольных шахт.

Список литературы

1. Свищенко Е.П., Коваленко В.Н. Артериальная гипертензия: Практ. руководство. К.: Морион, 2001. 363 с.
2. Сіренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія. К.: Морион, 2002. 204 с.
3. Коваленко В.М., Дорогой А.П., Корнацький В.М. та ін. Смертність та інвалідність населення внаслідок серцево-судинних та судинно-мозкових захворювань — проблема сучасності. Укр. кардіол. журн. 2003; 6: 9–12.
4. 2003 European Society of Hypertension — European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J. of Hypertension 2003; 21: 1011–1053.
5. Hansson L., Hedner T. Hypertension Manual 2000. Falkoping: Layout Bohlin Production AB, 2000. 128 p.
6. Hypertension Primer. The essentials of high blood pressure. From the council on high blood pressure research American Heart Association, 1999. 471 p.
7. Азарков В.И., Петрашенко П.Р., Швыдкий О.В. Современные тенденции в изменении здоровья населения и направления совершенствования его охраны в условиях Донбасса. Вестн. гигиены и эпидемиологии 2001; 5, 1: 3–7.
8. Джоджуа А.Г. Современные закономерности возникновения и распространения цереброваскулярной патологии среди населения экоризисного региона. Вестн. гигиены и эпидемиологии 2003; 5, 2: 164–167.
9. Мирная Е.В., Ладария Е.Г., Гладчук Е.А. и др. Состояние сердечно-сосудистой системы у горнорабочих с последствиями острых интоксикаций, пострадавших в техногенных авариях. Вестн. гигиены и эпидемиологии 2006; 10, 1: 71–77.
10. Михайлова Т.В. О состоянии профессиональной заболеваемости трудящихся Донецкой области. Вестн. гигиены и эпидемиологии 2004; 8, 1: 51–55.
11. Небесная В.В. Особенности условий труда и заболеваемости с временной утратой трудоспособности рабочих углебогатительных фабрик. Вестн. гигиены и эпидемиологии 2003; 7, 1: 43–49.
12. Солдак И.И., Небесная В.В., Павлович Л.В. и др. Физиологическая характеристика труда работников углебогатительных фабрик. Вестн. гигиены и эпидемиологии 2003; 6, 2: 175–178.
13. Bulpitt C.J., Fletcher A.E. Antihypertensive drugs and quality of life in the elderly. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1989; 14: 21–26; discussion: 59–62.
14. Gralec M., Piusinska-Macoch A., Cholewa M. et al. Changes in the quality of life influenced by treatment of primary arterial hypertension. Pol. Merkuriusz. Lek. 1997; 2 (7): 28–31.

ЗМІНИ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ І ПОКАЗНИКІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ ПРИ ЛІКУВАННІ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ЕНАЛАПРИЛУ МАЛЕАТОМ У РОБІТНИКІВ ВУГІЛЬНИХ КОПАЛЕНЬ

І.Д. Федько, Н.В. Макієнко, М.І. Яблучанський

В амбулаторних умовах спостерігали 41 пацієнта чоловічої статі з ізольованою артеріальною гіпертензією — робітниками підземних і наземних професій двох вугільних копалень Донбасу. Оцінювали клінічні ознаки, якість життя, рівень систолічного та діастолічного артеріального тиску та показники варіабельності серцевого ритму до та через 2 тиж й 1 міс терапії еналаприлу малеатом у добовій дозі 10–20 мг. Показано, що «Еналаприлу малеат» є ефективним антигіпертензивним препаратом, який застосовують при лікуванні у робітників вугільних копалень наземних та підземних професій, хворих на артеріальну гіпертензію. Встановлено, що зниження рівня артеріального тиску у робітників вугільних копалень наземних та підземних професій з артеріальною гіпертензією в числі інших механізмів забезпечується за рахунок оптимізації показників варіабельності серцевого ритму.

Ключові слова: артеріальний тиск, варіабельність серцевого ритму, артеріальна гіпертензія, робітники вугільних копалень, еналаприлу малеат.

CHANGES OF ARTERIAL PRESSURE AND HEART RATE VARIABILITY INDEXES OF WORKERS OF COAL MINES DURING ARTERIAL HYPERTENSION TREATMENT WITH ENALAPRIL MALEAT

I.D. Fedko, N.V. Makienko, M.I. Yabluchansky

In outpatients department there have been observed 41 male patients with isolated arterial hypertension underground and onground workers of Donbass coal. Clinical characteristics, quality of life, systolic and diastolic blood pressure indexes and heart rate variability indexes have been evaluated before, after 2 weeks, 1 month of therapy with enalapril maleat in daily dose 10–20 mg. It was shown, that enalapril maleat effectively allows to control blood pressure of underground and onground workers with arterial hypertension. It was determined, that the decrease of level arterial pressure at miners of underground and onground workers with arterial hypertension among other mechanisms is provided due to indexes heart rate variability optimization.

Key words: arterial pressure, heart rate variability, arterial hypertension, miners of coal mines, enalapril maleat.

Поступила 23.01.07

ПРЕДИКТОРЫ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ КОРРЕКЦИИ ДИАСТОЛИЧЕСКОЙ ДИСФУНКЦИИ СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ САРКОИДОЗОМ

М.Н. Кочуева

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Описан способ прогнозирования эффективности лечения больных саркоидозом с диастолической сердечной недостаточностью с использованием эналаприла малеата на основе выявления структурно-функциональных параметров сердца, обладающих предикторной ценностью в прогнозировании эффективности лечения.

Ключевые слова: саркоидоз, диастолическая сердечная недостаточность, дискриминантный анализ, тест с 6-минутной ходьбой, прогнозирование эффективности лечения.

До 50 % больных с клиническими признаками сердечной недостаточности при сохраненной систолической функции сердца имеют нарушения диастолического наполнения желудочков, т. е. диастолическую сердечную недостаточность [1]. Одной из причин последней являются рестриктивные кардиомиопатии, в том числе при саркоидозе внутригрудных лимфатических узлов и легких [2]. Первым клиническим проявлением саркоидоза, особенно у молодых людей, может стать внезапная смерть (15–17 % случаев). При этом у 65,0–67,7 % на аутопсии выявляются гипертрофия кардиомиоцитов, инфильтраты, эпителиоидные гигантоклеточные гранулемы, интерстициальный фиброз, являющиеся морфологическим субстратом неизбежного прогрессирования нарушений функционального состояния сердца [3]. Надежный критерий оценки эффективности лечения больных сердечной недостаточностью — положительная динамика показателей диастолической функции левого желудочка сердца [4]. Предполагают, что наиболее приближившимися к патогенетическим средствам терапии больных с диастолической сердечной недостаточностью являются ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [5, 6].

В связи с этим целью исследования явилась разработка способа прогнозирования эффективности лечения больных саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких с диастолическим вариантом сердечной недостаточности при включении в схему терапии ингибитора АПФ эналаприла малеата на основе изучения его влияния на показатели структурно-функционального состояния левого желудочка сердца.

Материал и методы. Обследовано 40 больных саркоидозом с диастолической сердечной недостаточностью, верифицированной в соот-

ветствии с рекомендациями рабочей группы Европейского общества кардиологов [7]. Все пациенты имели клинические признаки II функционального класса сердечной недостаточности (NYHA). Условиями включения в исследование были наличие синусового ритма и удовлетворительная ультразвуковая визуализация сердца и кровотока в легочных венах. Критериями исключения из исследования являлись наличие у пациентов легочного сердца, регургитационных внутрисердечных потоков крови выше 2-й степени и других заболеваний, которые могли повлиять на структурно-функциональное состояние сердца. Исследование включало общеклинические, ультразвуковые и статистические методы. Структурно-функциональное состояние сердца оценивали по общепринятому протоколу [8]. Тест с 6-минутной ходьбой проводили по стандартной методике [9]. Исследования проводили до лечения и через 16–18 нед приема ингибитора АПФ эналаприла малеата (инвоприл, Ranbaxy, Индия) в суточной дозе 5–10 мг в 2 приема. Контрольную группу составили 34 практически здоровых человека, сопоставимых по полу и возрасту с группой наблюдения.

Полученные результаты обработаны статистически. Способ прогнозирования эффективности лечения разработан с использованием метода дискриминантного анализа [10].

Результаты и их обсуждение. В результате лечения наблюдаемых больных отмечались улучшение их клинического состояния, положительная динамика структурно-функциональных параметров сердца, статистически значимое увеличение дистанции 6-минутной ходьбы. После лечения положительная динамика теста с 6-минутной ходьбой статистически значимо коррелировала с позитивной динамикой параметров диастолического наполнения левого желудочка сердца. По величине

динамики теста с 6-минутной ходьбой пациенты разделились на две приблизительно одинаковые по численности группы: с динамикой показателя менее 27 % и динамикой более 27 %. Для воссоздания «структурно-функционального портрета» пациента с определенной степенью динамики теста с 6-минутной ходьбой был проведен дискриминантный анализ, в котором классифицирующей переменной являлась величина динамики теста с 6-минутной ходьбой. Последнюю оценивали как умеренную при динамике менее 27 % и как выраженную при динамике, равной или превышающей 27 %. Из совокупности изучаемых признаков методом дискриминантного анализа были отобраны исходные показатели (факторы), являющиеся предикторами эффективности лечения: переднезадний размер левого предсердия в диастолу (ЛП), конечные систолический (КСД) и диастолический (КДД) диаметры левого желудочка, масса миокарда левого желудочка (ММ), индекс ММ (ИММ), индекс относительной толщины стенок левого желудочка (ИОТС), индекс объем/масса (ИОМ), отношение скоростей систолической и диастолической волн потока в легочной вене (Cvp/Dvp) и отношение продолжительности предсердной волны по данным кривых трансмитрального кровотока и потока в легочной вене (Tamv/Tavp). Факторная структура выглядит следующим образом:

ЛП	0,56
КДД	0,75
КСД	0,81
ИОТС	-0,60
ММ	-0,45
ИММ	-0,38
Cvp/Dvp	-0,25
Tamv/Tavp	-0,34
ИОМ	0,66

На основании отобранных дискриминант был построен интегральный показатель — канонический корень. Коэффициенты при переменных, составляющих канонический корень, так называемые нагрузки канонических факторов, характеризовали информационную значимость исходных показателей в рамках созданной модели. Классификационные правила определения эффективности лечения больных саркоидозом следующие:

ЛП	125,02	137,86
КДД	10292,43	10252,88
КСД	-398,15	-400,18
ИОТС	49651,65	49640,77

ММ	-187,59	-187,58
ИММ	0,98	1,07
Cvp/Dvp	-685,97	-702,65
Tamv/Tavp	-583,59	-571,98
ИОМ	-5671,05	-5660,41
Constant	-19350,18	-19214,86

Наибольшую информационную значимость в оценке эффективности лечения больных саркоидозом имели КСД (81 %), КДД (75 %), ИОМ (66 %), ИОТС (60 %) и ЛП (56 %). По большему значению результата сложения констант с результатами умножения исходных величин дискриминирующих факторов на классификационные коэффициенты определялась группа, к которой относился пациент: 1-ю группу составляли больные с умеренной динамикой теста с 6-минутной ходьбой, 2-ю — больные с выраженной динамикой. Чувствительность метода составила 89 %, специфичность — 100 %.

Более выраженная статистически значимая положительная динамика структурно-функциональных показателей сердца и теста с 6-минутной ходьбой после лечения больных саркоидозом с использованием ингибитора АПФ по сравнению с динамикой изучаемых параметров у пациентов, не получавших ингибиторов АПФ, свидетельствовала о большей эффективности лечения этой категории больных с использованием эналаприла малеата. Корреляционные связи динамики теста с 6-минутной ходьбой с динамикой показателей диастолической функции левого желудочка сердца и исходными значениями дискриминант подтверждали возможность использования последних в качестве критериев оценки эффективности лечения больных с диастолической сердечной недостаточностью [4–6]. Выявление ультразвуковых предикторов прогноза эффективности лечения больных саркоидозом с диастолическим вариантом сердечной недостаточности II функционального класса позволяют рекомендовать комплексное ультразвуковое исследование сердца больным саркоидозом не только для определения структурно-функционального состояния сердца, но и для прогнозирования эффективности лечения при назначении ингибиторов АПФ.

Выводы

1. У больных саркоидозом внутригрудных лимфатических узлов и легких II рентгенологической стадии с диастолическим вариантом сердечной недостаточности II функционального класса предикторами прогноза эффективности лечения с использованием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

эналаприла малеата являються диастолический размер левого предсердия, конечные систолический и диастолический размеры левого желудочка, масса миокарда и индекс массы миокарда левого желудочка, индекс относительной толщины стенок, индекс объем/масса, отношение скоростей систолической и диастолической волн потока в легочной вене и отношение продолжительности предсердной волны по данным кривых трансмитрального кровотока и потока в легочной вене.

Список литературы

1. Дядык А.И., Багрий А.Э. Хроническая сердечная недостаточность в современной клинической практике. Научн.-мед. издание. Донецк: Регион, 2005. 552 с.
2. Gibbons W.G., Levy R.D., Nava S. et al. Subclinical cardiac dysfunction in sarcoidosis. Chest. 1991; 100: 44–50.
3. Добин В.Л., Калиничев Г.А. Поражения сердечно-сосудистой системы при саркоидозе. Проблемы туберкулеза 1991; 2: 71–74.
4. Беленков Ю.Н., Азеев Ф.Т., Марев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность. Серд. недостаточность 2000; 1, 2 (26): 40–46.
5. Беленков Ю.Н., Овчинников А.Г. Должны ли мы лечить диастолическую сердечную недостаточность так же, как и систолическую? Серд. недостаточность 2004; 5, 4 (26): 116–121.
6. Воронков Л.Г. Терапевтический потенциал ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента: 25-летняя история с продолжением. Укр. кардіол. журн. 2002; 2: 5–9.
7. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. Eur. Heart J. 1998; 19: 990–1003.
8. American Society of Echocardiography Committee on Standards. Recommendations for quantification of the left ventricle by two dimensional echocardiography. J. Amer. Soc. Echo. 1989; 2: 358–367.
9. Rostagno C., Olivo G., Comeglio M. et al. Prognostic value of 6-minute walk corridor test in patients with mild to moderate heart failure comparison with other methods of functional evaluation. Eur. J. Heart Failure 2003; 5: 247–252.
10. Генкин А.А. Новая информационная технология анализа медицинских данных (программный комплекс ОМИС). СПб.: Политехника, 1999. 191 с.

ПРЕДИКТОРИ ПРОГНОЗУ ЕФЕКТИВНОСТІ КОРЕКЦІЇ ДІАСТОЛІЧНОЇ ДИСФУНКЦІЇ СЕРЦЯ У ХВОРИХ НА САРКОЇДОЗ

М.М. Кочуєва

Наведено спосіб прогнозування ефективності лікування хворих на саркоїдоз з діастолическою недостатністю з використанням еналаприлу малеату на підставі виявлення структурно-функціональних параметрів серця, які мають предикторну цінність у прогнозуванні ефективності лікування.

Ключові слова: саркоїдоз, діастолическа серцева недостатність, дискримінантний аналіз, тест з 6-хвилинною ходьбою, прогнозування ефективності лікування.

PREDICTORS FOR PROGNOSING THE EFFICIENCY OF DIASTOLIC HEART DYSFUNCTION CORRECTION AT THE PATIENTS WITH SARCOIDOSIS

M.N. Kochueva

The way for prognosing the efficiency of treatment of patients with sarcoidosis with diastolic heart failure using an enalapril maleate was described. It was founded on the basis of revealing structurally functional parameters of the heart with value as predictor for prognosing the efficiency of treatment.

Key words: sarcoidosis, a diastolic heart failure, the discriminant analysis, the test of 6-minute walking, prognosing of efficiency of treatment.

Поступила 30.03.07

КИСЛОТНО-ЩЕЛОЧНОЙ БАЛАНС У БОЛЬНЫХ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

Г.В. Ерёмченко

*Харьковский государственный медицинский университет
Областная клиническая больница, г. Харьков*

Проведено исследование 55 больных бронхиальной астмой. Изучены взаимосвязи кислотно-основного состояния и функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой средней степени тяжести. Выявлена взаимосвязь между степенью затруднения дыхания и частотой возникновения нарушений кислотно-основного состояния при нарушении функции бронхов мелкого и среднего калибра. Полученные данные свидетельствуют о включении почек в процесс компенсации сдвигов кислотно-основного гомеостаза у больных бронхиальной астмой.

Ключевые слова: бронхиальная астма, кислотно-основное состояние.

Бронхиальная астма (БА) является одной из наиболее часто встречающихся патологий бронхолегочной системы [1–3]. В течение последнего десятилетия число возникновения случаев БА возросло. На данный момент во всем мире БА страдают около 6 % взрослого населения. В среднем в разных странах этот показатель варьирует от 0 до 30 % как у взрослых, так и у детей. Замечено, что в более развитых промышленных странах и городах случаев возникновения БА больше, чем в экологически чистых регионах. Распространенность БА растет, особенно в развитых странах, например до 20 % в Великобритании, Австрии. Смертность в США от БА составляет 20–21 % на 1 млн. населения. Популяционные эпидемиологические исследования показали, что в большинстве развитых стран распространенность БА составляет 3–7 % [2]. В нашей стране эти цифры значительно ниже. По Харьковской области они составляют 0,3 %, что, скорее всего, связано с недостаточной выявляемостью данной патологии.

БА характеризуется нарушением кислотно-основного состояния (КОС). Для поддержания КОС в организме существуют эффективные системы, способные обеспечить выведение или нейтрализацию водородных ионов (ионов H^+) при их избытке или задержку ионов H^+ в организме при их дефиците. К таким системам относятся буферные системы крови, дыхательная (легкие) и выделительная (почки) системы [4, 5].

Имеются единичные сведения о компенсаторном взаимодействии легких и почек у больных с хроническим бронхитом и в терминальной стадии при БА [6, 7].

Целью нашего исследования явилось изучение взаимосвязи между кислотно-щелочным балансом крови, канальцевыми дисфунк-

циями, функцией внешнего дыхания у больных БА средней степени тяжести.

Материал и методы. Под наблюдением находились 55 больных (30 мужчин и 25 женщин), возраст которых колебался от 24 до 53 лет и составил в среднем $(39,0 \pm 4,5)$ лет. Продолжительность заболевания колебалась от 7 до 11 лет и составила в среднем $(9,5 \pm 0,9)$ лет. Обследование проводили в первые дни пребывания больного в стационаре. В контрольную группу вошли 10 практически здоровых пациентов, средний возраст которых составил $(28,0 \pm 0,5)$ лет. Все обследования выполняли утром до приема лекарственных средств. Показатели КОС определяли с помощью «Газоанализатора крови 348» фирмы Bayer, изменение экскреции аммония и титруемых кислот — методом Ван-Слейка–Пальмера. Исследование функции внешнего дыхания проводили с помощью компьютерной спирографии на аппарате «Microlab 330».

Результаты. При поступлении все больные предъявляли жалобы на приступы удушья — до 3–4 раз днем и 1–2 ночью, непродолжительные, купирующиеся сальбутамолом. У части больных имела место сопутствующая патология: аллергический ринит — у 28 человек, хронический тонзиллит — у 16.

У всех больных были выявлены обструктивные изменения вентиляционной функции легких (табл. 1).

Согласно данным табл. 1, у обследованных больных выявлены статистически достоверные изменения объема форсированного выдоха ($ОФВ_1$), минутный объем скорости в мелких ($МОС_{25}$) и средних бронхах ($МОС_{50}$), что соответствовало изменениям, характерным для БА средней степени тяжести.

Все больные были разделены на 3 группы в зависимости от показателей КОС (табл. 2).

Таблица 1. Изменения показателей функции внешнего дыхания, %

Показатель	Контрольная группа	Группа больных БА
ОФВ ₁	86,30±2,50	55,92±5,27*
МОС ₂₅	61,30±3,40	49,77±4,71*
МОС ₅₀	60,20±1,63	49,32±3,20*

* p<0,05.

Таблица 2. Характеристика КОС и кислотовыделительной функции почек

Показатель	Контроль (n=10)	Ацидоз		Алкалоз респираторный (n=7)
		респираторный (n=33)	метаболический (n=15)	
pH	7,400±0,012	7,34±0,02*	7,38±0,01*	7,45±0,05*
pCO ₂ , мм рт. ст.	39,20±0,15	50,30±1,31*	32,30±1,44*	30,20±1,22
ВЕ	0,36±0,01	-0,80±0,01	-4,80±0,19*	-2,70±0,10*
Е _{тк} , ммоль/сут	27,52±0,33	40,30±0,70*	38,30±0,30	29,30±2,31
Е _{нн4} ⁺ , ммоль/сут	47,33±0,57	96,30±3,70*	67,96±4,52*	46,50±0,50
Е _н ⁺ , моль/сут	74,85±0,42	136,60±5,31*	106,20±5,20*	75,80±3,32

* p<0,05 по сравнению с показателем контрольной группы.

У 33 больных был выявлен респираторный ацидоз: показатель концентрации водородных ионов в сыворотке крови (pH) в среднем составил (7,34±0,02), буферные основания (ВЕ) — -0,80±0,01, парциальное давление углекислого газа (pCO₂) — (50,30±1,31) мм рт. ст. У данных больных длительность заболевания составила 6 лет, приступы удушья отмечались 1–2 раза в сутки. Метаболический ацидоз наблюдался у 15 больных. Больные этой группы страдали БА в среднем в течение 9 лет. Особенностью данной группы больных было то, что они периодически принимали не только ингаляционные, но и таблетированные формы кортикостероидов. Респираторный алкалоз наблюдался у 7 больных с признаками ЛН II ст., длительно принимавших гормональную и дезинтоксикационную терапию (гемодез, реосорбилакт). pH в этой группе больных составил (7,45±0,50), pCO₂ — (30,00±1,22) мм рт. ст.

Компенсация респираторного ацидоза в I группе больных сопровождалась выраженной экскрецией аммония (Е_{нн4}⁺) и умеренной

экскрецией титруемых кислот (Е_{тк}). Метаболический ацидоз сопровождался умеренной Е_{нн4}⁺ и тенденцией к увеличению Е_{тк}. Респираторный алкалоз сопровождался недостоверными изменениями экскреции водородных ионов (Е_н⁺), что свидетельствовало об отсутствии почечной компенсации.

Таким образом, выявлена разнонаправленность изменений кислотно-основного баланса у больных БА.

Все больные были разделены на две группы по показателям ОФВ₁. В I группу вошли больные с колебаниями ОФВ₁ от 60 до 70 % и во II — больные с колебаниями ОФВ₁ от 40 до 60 %. I группа включала 25 больных с респираторным ацидозом, 3 — с метаболическим. Во II группу вошли 6 больных с респираторным ацидозом и 12 — с метаболическим, а также 7 больных с респираторным алкалозом. Выявлена зависимость между степенью затруднения дыхания и частотой возникновения нарушений КОС при нарушении функции бронхов мелкого и среднего калибра (табл. 3).

У больных с выраженной периферической бронхиальной обструкцией были выявлены более выраженные изменения КОС (респираторный и метаболический ацидоз). При изучении зависимости КОС от степени тяжести бронхиальной обструкции установлено, что по мере нарастания тяжести заболевания и ухудшения бронхиальной проходимости увеличивается выраженность нарушений КОС и частота их возникновения. Установлены разнонаправленные сдвиги: респираторный аци-

Таблица 3. Зависимость нарушений КОС от выраженности бронхиальной обструкции у больных БА

Группа больных	ОФВ ₁ , %	Больные с разными нарушениями КОС		
		респираторный ацидоз	метаболический ацидоз	респираторный алкалоз
I	65,3±12,1	25	3	—
II	51,3±5,8	6	12	7

доз — у 60 % больных, метаболический — у 27 %, респираторный алкалоз — у 13 %.

Выводы

1. У больных бронхиальной астмой выявлены разнонаправленные изменения кислотно-основного состояния: респираторный и метаболический ацидоз, респираторный алкалоз.

2. У части больных респираторный ацидоз компенсировался повышением кислотно-выделительной функции почек, что, возможно, связано с компенсацией бронхолегочных нарушений. Однако по мере увеличения бронхиальной обструкции и нарастания легочной недостаточности снижалась компенсаторная функция почек по выведению водородных ионов.

Список литературы

1. Герич П.Р. Сучасні погляди на патогенез та особливості перебігу бронхіальної астми. Галиц. лікар. вісн. 2003; 3: 112–116.
2. Фещенко Ю.И. Бронхиальная астма — одна из главных проблем современной медицины. Укр. пульмонол. журн. 2000; 2: 13–15.
3. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А. Бронхиальная астма. DOCTOR 2004; 2: 31–34.
4. Бочаров А.В., Казбан О.Г., Кириллов М. Гемодинамика, микроциркуляция и функции почек у больных бронхиальной астмой на фоне применения курсовых медикаментозных и немедикаментозных программ. Вестн. новых мед. технологий 2001; 8, 3: 53–56.
5. Горн М.М., Хейтц У.И. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс; Пер. с англ. СПб.: Невский диалект, 2000: 20–26.
6. Николаева И.Б. Изменения газов крови и гидроволемических показателей при реанимационной помощи больным в астматическом статусе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1982: 3–17.
7. Базаров В.М. Необходимость применения ощелачивающей терапии при СЛР. Анестезиология и реаниматология 2000; 2: 53–57.

КИСЛОТНО-ЛУЖНИЙ БАЛАНС У ХВОРИХ НА БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Г.В. Єрмоєнко

Проведено дослідження 55 хворих на бронхіальну астму. Вивчено взаємозв'язок між кислотно-лужним станом і функцією зовнішнього дихання у хворих на бронхіальну астму середнього ступеня тяжкості. Виявлено взаємозв'язок між ступенем утруднення подиху й частотою виникнення порушень кислотно-лужного стану при порушенні функції бронхів дрібного й середнього калібру. Отримані дані свідчать про включення у процес компенсації порушень кислотно-лужного гомеостазу хворих на бронхіальну астму.

Ключові слова: бронхіальна астма, кислотно-лужний стан.

ACID-ALKALINE BALANCE AT PATIENTS WITH BRONCHIAL ASTMA

G.V. Yeryomenko

Fifty five patients with bronchial astma have been analysed. The purpose of our analysis is studying the interconnection of acid-basic state and external breathing function of patients with bronchial astma of medium severity. The dependence between the degree of respiration difficulty and the frequency of beginning of acid-basic state disorders with the disorder of the function of small and medium caliber bronchi has been found. The received data testify to the inclusion of shifts of acid-basic homeostasis of bronchial astma patients into the compensation process.

Key words: bronchial astma, acid-basic state.

Поступила 20.02.07

ПРОФЕССИОНАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ НАРУШЕНИЙ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ ПЫЛЕВОЙ ЭТИОЛОГИИ

А.А. Калмыков

Харьковский государственный медицинский университет

Обследованы 68 мужчин — рабочих машиностроительного производства, больных хронической обструктивной болезнью легких, по профессии литейщики, шлифовщики, сварщики. Проанализированы санитарно-гигиеническая характеристика, иммунный статус, цитокиновый профиль во взаимосвязи с клиническими данными и показателями спирографии. Показано, что во всех профессиональных группах имеют место нарушения иммунного статуса и сдвиги в цитокиновом профиле. В профессиональной группе сварщиков уже на ранних стадиях развития ХОБЛ имеет место изменение субпопуляционного состава хелперных Т-лимфоцитов, ассоциирующееся с модификацией активности цитокинов, продуцируемых Th1 (интерфероном- γ) и Th2 (интерлейкином-4), и приводящее к нарушению баланса между клеточной и гуморальной составляющими иммунореактивности в пользу последней. Отмеченные изменения коррелируют с показателями легочной вентиляции, прежде всего с объемом форсированного выдоха за 1 с. Установлено, что характер условий труда оказывает значительное влияние на реализацию иммунновоспалительного звена патогенеза хронической обструктивной болезни легких. Оценка состава пыли, воздействующей на организм рабочих, наряду с определением субпопуляций Т-хелперов, а также уровней интерферона- γ и интерлейкина-4 во взаимосвязи с показателями легочной вентиляции у больных хронической обструктивной болезнью легких может быть использована для совершенствования ранней диагностики и прогнозирования течения заболевания.

Ключевые слова: хроническая обструктивная болезнь легких, иммунитет, цитокины, профессиональные группы.

Одной из наиболее распространенных профессиональных бронхолегочных патологий является хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) [1]. Профессиональная ХОБЛ возникает под влиянием промышленных аэрозолей и представляет собой диффузное, обычно прогрессирующее поражение бронхиального дерева с развитием необратимой или не полностью обратимой бронхиальной обструкции. Основную роль в реализации хронического воспаления при данном заболевании играют дисфункция фагоцитирующих клеток (нейтрофилов, макрофагов), нарушения клеточного и гуморального иммунитета, чувствительными маркерами которых являются цитокины [2]. Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов наряду с изменениями в иммунном статусе играет важную роль в прогрессировании ХОБЛ. Существуют лишь единичные сведения о профессиональных аспектах иммунновоспалительных нарушений при ХОБЛ и особенностях развития данного заболевания у рабочих машиностроения [3].

Целью настоящего исследования явилась оценка характера иммунновоспалительных нарушений при ХОБЛ пылевой этиологии в раз-

личных профессиональных группах рабочих машиностроения.

Материал и методы. В условиях стационара клинического отдела Харьковского института гигиены труда и профзаболеваний обследованы 68 мужчин с ХОБЛ, рабочих предприятий машиностроения, в возрасте от 35 до 60 лет [в среднем $(52,20 \pm 4,73)$ лет] со стажем работы от 10 до 40 лет [в среднем $(23,2 \pm 1,4)$ лет]. В зависимости от характера профессиональной деятельности были выделены три группы больных: I — литейщики, 30 (44,1 %) человек; II — шлифовщики, 15 (22,1 %) человек; III — сварщики, 23 (33,8 %) человек. Верификацию диагноза ХОБЛ проводили с учетом критериев GOLD (2004 г.) и инструкции МЗ Украины (приказ от 28.10.03 № 499). У 31 (45,6 %) больных была диагностирована ХОБЛ I стадии, у 37 (54,4 %) — ХОБЛ II стадии. Среди литейщиков I стадия ХОБЛ диагностирована у 14 (46,7 %) человек, II — у 16 (53,3 %); среди шлифовщиков I стадия ХОБЛ — у 6 (40,0 %), II — у 9 (60,0 %); среди сварщиков I стадия ХОБЛ — у 8 (34,8 %), II — у 15 (65,2 %) обследованных. Больные в фазе обострения были исключены из исследования. Контрольная

группа состояла из 20 практически здоровых рабочих тех же предприятий. Все группы сопоставимы по возрастно-стажевой характеристике. Обследованные лица выразили письменное согласие на участие в исследовании.

Изучали клиническую картину заболевания, а также иммуновоспалительные изменения в различных профессиональных группах больных ХОБЛ. В комплекс обследования была включена рентгенография органов грудной клетки, спирография с регистрацией петли поток-объем, электро- и доплер-эхокардиография. Клеточный иммунитет оценивали по содержанию Т-лимфоцитов CD3, Т-супрессоров CD8, Т-хелперов CD4 (клеточных пулов Т-хелперов 1-го типа Th1 и Т-хелперов 2-го типа Th2). Т-лимфоциты и их субпопуляции, В-лимфоциты CD22, 0-лимфоциты, естественные киллеры (NK) определяли в реакции непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антител. Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) оценивали по реакции бласттрансформации лейкоцитов. О состоянии гуморального иммунитета судили по содержанию иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G в сыворотке крови, определяемому на иммуноферментном полианализаторе. Интерферон- γ (ИНФ- γ) и циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) определяли спектрофотометрически. Количественное определение цитокинов проводили твердофазным иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов ProCon ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 (Санкт-Петербург, Россия) на иммуноферментном анализаторе АИФ-Ц-01С. Условия труда оценивали на основании данных санитарно-гигиенической характеристики. Анализ полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики (программное обеспечение Statistica 6.0 для Windows).

Результаты. Оценки санитарно-гигиеническую характеристику труда, мы установили, что средняя концентрация пыли в воздухе рабочей зоны практически у всех обследованных превышала предельно допустимые значения. В то же время характер пыли в разных профессиональных группах различался. Рабочие литейных цехов (I группа — формовщики, стерженщики, обрубщики и др.) подвергались воздействию пыли, размер частиц которой не превышал 2 мкм. Содержание свободной двуокиси кремния в ней составляло от 10 до 70 %. В зависимости от вида литья пыль помимо двуокиси кремния содержала ряд токсических веществ, усиливающих фиброгенное действие пылевых частиц и способствующих развитию воспалительных изменений в дыхательных путях и паренхиме легких (окись углерода, сернистый газ, окислы азота и др.).

Рабочие II группы (шлифовщики) подвергались действию пыли, содержащей помимо свободной двуокиси кремния значительную долю металлических примесей, преимущественно железа. Условия труда сварщиков (III группа) характеризовались воздействием сварочного аэрозоля. В состав аэрозоля входили соединения марганца, фтора, трех- и шестивалентного хрома, никеля, оксиды азота и др., оказывающие выраженное в разной степени сенсibiliзирующее действие.

Анамнестически установлено, что продолжительность ХОБЛ у больных различных профессиональных групп не различалась и составила в I группе ($9,70 \pm 3,17$) лет; во II — ($9,50 \pm 3,24$) лет; в III — ($9,40 \pm 2,94$) лет, $p > 0,05$. Частота обострения ХОБЛ в III группе была выше — ($3,70 \pm 1,37$) раза, чем в I и II группах — ($2,80 \pm 0,91$) и ($2,90 \pm 0,98$) раза соответственно ($p < 0,05$). Большинство больных (68 %) на момент обследования продолжали курить, 23 % курили в прошлом и 9 % не курили.

Наиболее частыми жалобами обследованных были кашель (97,7 %) и одышка (55,7 %). Кашель чаще всего имел сухой характер (83,0 %), отмечался в утренние часы (76,1 %). Одышка во время привычной физической нагрузки выявлена у 55,7 % обследованных, ее выраженность по 10-балльной шкале Борга составила ($3,06 \pm 0,21$) балла.

Хронический кашель выявлен у 94,6 % пациентов с ХОБЛ I стадии, был сухим, отмечался периодически преимущественно по утрам. Одышка не возникала. При II стадии ХОБЛ кашель отмечался у всех больных не только в утренние часы (39,2 %), но и на протяжении суток (в 60,8 % случаев) и чаще всего носил постоянный характер. У 25,5 % больных отделялось небольшое количество слизистой мокроты. Одышка была более постоянна, выявлялась чаще всего при привычной физической нагрузке (51,0 %). Выраженность одышки составила в среднем ($3,32 \pm 0,22$) балла.

У литейщиков отмечался преимущественно сухой кашель (в 84,2 % случаев), лишь у пациентов с ХОБЛ II стадии он имел продуктивный характер (в 15,8 %). Кашель возникал чаще в утренние часы, чем на протяжении суток (78,9 и 21,1 %). У большинства литейщиков отмечалась одышка в условиях привычной физической нагрузки. Выраженность одышки составила в среднем ($2,89 \pm 0,56$) балла. У 80,0 % шлифовщиков отмечался сухой кашель, который возникал преимущественно по утрам (85,0 %). Одышка у большинства отсутствовала (70,0 %). При привычной физической нагрузке она отмечалась у 30 % больных, выраженность одышки составила ($2,66 \pm 0,35$) балла. У 83,3 % сварщиков кашель был сухим, возникал чаще всего утром (66,7 %). Одышка у с-

ловиях привычной физической активности развивалась в 56,7 % случаев. Выраженность одышки составила ($3,62 \pm 0,05$) балла.

Обращают на себя внимание достоверные различия в частоте выявления и выраженности одышки при II стадии ХОБЛ между профессиональными группами. Так, одышка отмечалась чаще у сварщиков (89,5 %), чем у литейщиков (60 %) и шлифовщиков (50 %), $p < 0,05$. Выраженность одышки согласно оценочной шкалы Борга была также достоверно большей в группе сварщиков, чем в других группах.

При оценке функции внешнего дыхания во всех профессиональных группах установлены выраженные в разной степени обструктивные нарушения. У литейщиков при ХОБЛ I стадии объем форсированного выдоха за 1 с (FEV1), выраженный в процентах от должного, колебался от 83,1 до 87,5 % [в среднем ($85,30 \pm 8,21$) %], процентное отношение FEV1 к FVC (FEV1/FVC %) находилось в пределах от 61,2 до 68,1 % [в среднем ($65,7 \pm 5,3$) %], при ХОБЛ II стадии FEV1 колебался в I группе от 51,3 до 74,1 % [($63,80 \pm 6,47$) %], FEV1/FVC % — от 54,6 до 60,9 % [($57,10 \pm 5,31$) %]. В группе шлифовщиков при ХОБЛ I стадии FEV1 составлял от 83,5 до 88,6 % [($86,30 \pm 8,75$) %], FEV1/FVC % — от 64,7 до 69,1 % [($66,90 \pm 6,34$) %], при ХОБЛ II стадии FEV1 составлял от 59,5 до 78,7 % [($62,10 \pm 6,31$) %], FEV1/FVC % — от 56,7 до 63,9 % [($67,50 \pm 6,51$) %]. В группе сварщиков при ХОБЛ I стадии FEV1 колебался от 80,8 до 86,1 % [($83,50 \pm 7,93$) %], FEV1/FVC % — от 60,1 до 67,5 % [($63,80 \pm 6,18$) %], при ХОБЛ II стадии — FEV1 находился в пределах от 51,1 до 71,0 % [($57,80 \pm 5,34$) %], FEV1/FVC % — от 51,7 до 59,8 % [($54,70 \pm 5,21$) %].

Таким образом, клинически обследованный нами контингент имел различия в исследуемых профессиональных группах. Для группы литейщиков были характерны постоянный кашель на протяжении суток и одышка при привычной физической нагрузке наряду с выраженным снижением скоростных спирометрических показателей. В группе шлифовщиков определялось более мягкое течение заболевания: менее частый кашель, меньшая одышка, менее выраженные вентиляционные нарушения на спирограмме. Группа сварщиков характеризовалась более высокой по сравнению с данными больных других профессиональных групп частотой обострения ХОБЛ, степенью тяжести, более частым кашлем, выраженностью одышки и показателей бронхиальной обструкции.

При анализе клеточного звена иммунитета был установлен дефицит НК во всех группах по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Из-

вестно, что НК играют важную роль в регуляции воспалительного процесса и являются главными эффекторами в реакциях неспецифического иммунного ответа. Дефицит НК ассоциируется с хроническим течением воспалительных процессов [4].

Относительное содержание лимфоцитов во всех профессиональных группах было несколько ниже, чем в контроле ($p > 0,05$). В то же время снижение общей популяции Т-лимфоцитов CD3 относительно контроля у всех больных было достоверным ($p < 0,05$) и не имело существенных различий между профессиональными группами. Уменьшение количества иммунокомпетентных клеток, прежде всего субпопуляций Т-лимфоцитов, является одним из проявлений нарушения иммунореактивности. Так, при исследовании характера иммунологических нарушений Т-системы иммунитета обнаружено существенное угнетение супрессорных систем (CD8; $p < 0,05$) и снижение количества CD4 ($p < 0,05$) по сравнению с контролем. Статистически достоверная супрессия CD8 и Th1 относительно контроля отмечена только в группе сварщиков уже при ХОБЛ I стадии и была более выражена при II стадии заболевания ($p < 0,05$). Среднее значение иммунорегуляторного индекса имело тенденцию к понижению во всех профессиональных группах ($p > 0,05$) и не менялось в зависимости от степени тяжести патологии. Этот показатель был несколько выше у сварщиков, что связано с более выраженным дефицитом CD8 в данной профессиональной группе.

Отмечены изменения показателей гуморального иммунитета у всех обследованных больных. Так, установлено снижение содержания В-лимфоцитов CD22 во всех профессиональных группах, более выраженное у литейщиков и шлифовщиков ($p < 0,05$). Показатель IgA уменьшался и имел обратную зависимость от выраженности процесса ($p < 0,05$). Содержание IgM и IgG имело тенденцию к увеличению ($p < 0,1$). Уровень ЦИК в сыворотке крови снижался относительно контроля ($p < 0,01$) и практически не различался у больных различных профессиональных групп.

Для оценки роли цитокинов в выявленных нарушениях клеточного и гуморального иммунитета были изучены особенности цитокинового профиля в различных профессиональных группах. Во всех группах установлено повышение содержания ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-4 ($p < 0,05$). Активность ИЛ-4 была выше в группе сварщиков, чем в группах шлифовщиков и литейщиков ($p < 0,05$). Для понимания патогенеза ХОБЛ и особенностей иммунной регуляции при ней представляет интерес оценка баланса цитокинов с учетом их патогенетической значимости. В этой связи вычис-

лялось соотношение между уровнями про- и противовоспалительных цитокинов. Установлено, что величина соотношения (ФНО- α + ИЛ-1 β) / ИЛ-4 у больных ХОБЛ в периферической крови в 1,42 раза превышает аналогичный показатель у лиц контрольной группы ($p < 0,05$). Большее смещение баланса цитокинов в сторону провоспалительных отмечалось при ХОБЛ II стадии в сравнении с ХОБЛ I стадии ($p < 0,05$). В то же время между профессиональными группами этот показатель достоверно не различался ($p > 0,05$), что можно объяснить относительно равномерным повышением как про-, так и противовоспалительных цитокинов у обследованных больных.

Содержание ИФН- γ во всех профессиональных группах снижалось, более выражено в группе сварщиков ($p < 0,05$). Известно, что ИФН- γ является маркером активности Th1 и его основная функция — активация макрофагов, стимуляция иммунной цитотоксичности, т. е. преимущественное активирующее влияние на клеточное звено иммунитета [5]. Подтверждением этому является как обнаруженная нами супрессия Th1, так и угнетение ФАН относительно контроля на фоне снижения ИФН- γ , причем во всех группах ($p < 0,05$).

Для установления характера связей между показателями легочной вентиляции, иммунного статуса, цитокинового профиля в зависимости от профессиональной группы проведен корреляционный анализ полученных данных. У обследованных больных тесная связь отмечена между FEV1 и CD4 ($r = +0,45$; $p < 0,01$). Особенностью структуры корреляционных отношений в группе сварщиков была тесная связь между FEV1 и Th2 ($r = +0,45$; $p < 0,01$), ИФН- γ и ИЛ-4 ($r = -0,32$; $p < 0,05$).

Обсуждение. Установленные изменения в иммунном статусе носят депрессивный характер у всех больных. Они характеризуются угнетением неспецифического (ФАН, НК), клеточного (субпопуляции Т-лимфоцитов) и гуморального (В-лимфоциты, иммуноглобулины) звеньев иммунитета на фоне повышения концентрации как провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1 β), так и противовоспалительного (ИЛ-4) цитокинов и снижения ИФН- γ . Выраженность этих нарушений была большей в группе сварщиков, чем в группах литейщиков и шлифовщиков. Особый характер иммунологических сдвигов в группе сварщиков выражался в более глубокой супрессии CD8 и Th1 и в дефиците ИФН- γ на фоне большей активности ИЛ-4 по сравнению с другими группами. Известно, что основной функцией Th1 является потенцирование клеточного звена иммунного ответа, прежде всего посредством ИФН- γ . В то же время Th2 — основные продуценты ИЛ-4, по своей физиологической активности являющегося

антагонистом ИФН- γ . Усиливая пролиферацию В-лимфоцитов, ИЛ-4 оказывает регулирующее влияние на гуморальное звено иммунитета. Таким образом, большая выраженность супрессии Th1 у сварщиков с относительным повышением Th2 и соответствующим дисбалансом ИФН- γ и ИЛ-4 отражает повышенную готовность иммунной системы к реакциям гуморального типа. Более того, недавними исследованиями доказано, что при Th2-ответе активация антигенспецифических Т-лимфоцитов может происходить при отсутствии антигена (аллергена) [6, 7]. При этом возрастает роль неспецифических (инфекционных, химических, физических) факторов окружающей среды. Они способны вследствие раздражения клеток эпителия дыхательных путей и макрофагов в просвете бронхов вызывать продукцию цитокинов, выступающих в качестве эндогенных индукторов активации лейкоцитов и формирующих воспалительную реакцию в бронхолегочной ткани. Перестройка иммунной системы на Th2-зависимый путь ответа у сварщиков в ранние сроки развития ХОБЛ может рассматриваться как иммунопатологическая основа дальнейшего прогрессирования заболевания. Так, описанные особенности иммунного статуса и цитокинового профиля ассоциируются с большей частотой и выраженностью обструктивного синдрома. О роли иммуновоспалительного компонента в развитии бронхиальной обструкции у данной категории больных свидетельствует наличие достоверной положительной связи между FEV1 и Th2.

Выводы

При хронической обструктивной болезни легких во всех профессиональных группах имеют место нарушения иммунного статуса с соответствующими сдвигами в цитокиновом профиле.

Группы литейщиков и шлифовщиков характеризовались большей выраженностью подавления гуморального звена иммунитета, чем группа сварщиков. Особенностью нарушений в группе сварщиков было то, что уже на ранних стадиях развития хронической обструктивной болезни легких имело место изменение субпопуляционного состава хелперных Т-лимфоцитов с тесной корреляционной связью между модификацией активности цитокинов, продуцируемых Th1 (интерферона- γ) и Th2 (интерлейкина-4). Как следствие, имеет место нарушение баланса между клеточной и гуморальной составляющими иммунореактивности в пользу последней. Отмеченные изменения коррелируют с показателями легочной вентиляции, прежде всего с объемом форсированного выдоха за 1 с.

В оценке выраженности патологического процесса при хронической обструктивной болезни легких имеет значение определение субпопуляций Т-хелперов, а также уровней интерферона- γ и интерлейкина-4. Указанные

ранние маркеры иммуновоспалительного процесса у больных хронической обструктивной болезнью легких могут быть использованы для совершенствования диагностики заболевания.

Список литературы

1. Кундієв Ю.І., Чернюк В.І. Сучасні проблеми медицини праці в Україні: наука і практика (огляд літератури та власних досліджень). Журн. АМН України 2005; 11, 1: 117–127.
2. Симбирцев А.С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма. Цитокины и воспаление 2002; 1: 9–16.
3. Степанищева Л.А., Игнатова Г.Л. Анализ причин, влияющих на возникновение и развитие хронической обструктивной болезни легких у работников машиностроительного предприятия (предварительное сообщение). Пульмонология 2004; 5: 32–35.
4. Barnes P.J., Shapiro S.D., Pauwels R.A. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. Eur. Respir. J. 2003; 22: 672–688.
5. Balkwill F. Cytokine Cell Biology. Oxford, England: Oxford University Press, 2001. 272 p.
6. Антонов А.Р., Асадуллина Р.Р., Блюм Н.Э., Сафронов И.Д. Особенности цитокинового баланса при хронической обструктивной болезни легких. Русск. мед. журн. 2006; 14, 22: 1620–1621.
7. Cytokine reference; Ed by J. Oppenheim, M. Feldman. London: Academic Press, 2000. 2000 p.

ПРОФЕСІЙНІ АСПЕКТИ ІМУНОЗАПАЛЬНИХ ПОРУШЕНЬ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ОБСТРУКТИВНУ ХВОРОБУ ЛЕГЕНІВ ПИЛОВОЇ ЕТІОЛОГІЇ

О.О. Калмыков

Обстежено 68 чоловіків — робочих машинобудівного виробництва, хворих на хронічне обструктивне захворювання легень, за професією ливарники, шліфувальники, зварювальники. Проаналізовано санітарно-гігієнічну характеристику, імунний статус, цитокиновий профіль у взаємозв'язку з клінічними даними і показниками спірографії. Показано, що в усіх професійних групах мають місце порушення імунного статусу і зрушення у цитокиновому профілі. В професійній групі зварювальників вже на ранніх стадіях розвитку хронічного обструктивного захворювання легень мають місце зміни субпопуляційного складу хелперних Т-лімфоцитів, що асоціюється з модифікацією активності цитокінів, які продукуються Th1 (інтерфероном- γ) і Th2 (інтерлейкіном-4), і призводить до порушення балансу між клітинною та гуморальною складовими імунореактивності на користь останньої. Відмічені зміни корелюють з показниками легеневої вентиляції, перш за все об'ємом форсованого видиху за 1 с. Встановлено, що характер умов праці здійснює значний вплив на реалізацію імунозапальної ланки патогенезу хронічного обструктивного захворювання легень. Оцінка складу пилу, що впливає на організм робочих, поряд із визначенням субпопуляцій Т-хелперів, а також рівнів інтерферону- γ і інтерлейкіну-4 у взаємозв'язку з показниками легеневої вентиляції у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень може бути використана для удосконалення ранньої діагностики і прогнозування перебігу захворювання.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, імунітет, цитокини, професійні групи.

OCCUPATIONAL ASPECTS OF IMMUNE-INFLAMMATORY DISTURBANCES IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE OF DUST ETIOLOGY

O.O. Kalmykov

The investigation has been carried out on 68 male workers of machine-building industry with chronic obstructive pulmonary disease. Main professions were founders, grinders, welders. Sanitary-hygienic characteristics, immunity, cytokines profile in correlation with clinical data and spirometry indexes were analyzed. It was shown, that in all professional groups disturbances of immunity and shifts in cytokines profile were revealed. In welders even at early stages of chronic obstructive pulmonary disease changes in subpopulations of helper T-lymphocytes take place. This is associated with modification of activity of cytokines, produced by Th1 (interferon- γ) and Th2 (interleukin-4) and leads to imbalance between cellular and humoral immunity in favour of last one. These changes correlate with indexes of lung ventilation, first of all with FEV1. It was concluded, that the character of working conditions has affect on realization of immuno-inflammatory component of chronic obstructive pulmonary disease pathogenesis. Evaluation of dust composition, together with investigation of T-helper subpopulations and interferon- γ with interleukin-4 levels in correlation with indexes of lung ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease could be used for development of early diagnosis and prognosis of disease course type.

Key words: chronic obstructive pulmonary disease, immunity, cytokines, occupational groups.

Поступила 19.04.07

ВПЛИВ ДИСЛІПІДЕМІЇ НА ФОРМУВАННЯ ЖИРОВОЇ ДИСТРОФІЇ ПЕЧІНКИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ

А.В. Власенко

Харківський державний медичний університет

У 137 хворих на цукровий діабет, жирову дистрофію печінки та при їх поєднанні визначено вплив дисліпідемії на формування жирової дистрофії печінки. Виявлено зростання атерогенних типів гіперліпідемії у хворих на цукровий діабет при поєднанні з жировою дистрофією печінки, що викликало порушення цілісності гепатоцитів, формування стеатогепатозу та зростання пізніх ускладнень цукрового діабету.

Ключові слова: *жирова дистрофія печінки, дисліпідемія, цукровий діабет.*

Жирова дистрофія печінки (ЖДП) — це етіологічно і патогенетично неоднорідне ураження печінки, для якого типове тривале і значне накопичення жиру в гепатоцитах [1]. Поняття «неалкогольний стеатогепатит» сформулювали Н. Ludvig зі співавт. у 1980 році. Неалкогольний стеатогепатит — хронічне ураження печінки у осіб, які не зловживають алкоголем, для нього характерна наявність у тканині печінки жирової дистрофії та запально-некротичних змін. Розповсюдженість неалкогольного стеатогепатиту достовірно не відома, частота виявлення серед хворих, яким проводилася біопсія печінки, у західних країнах становить 7–9 % [2]. Стеатогепатит (діабетичний гепатит) може виявлятися в усіх вікових групах, але частота його зростає з віком (після 45 років) [3]. Факторами ризику, які сприяють прогресуванню ЖДП, є похилий вік, тучність, цукровий діабет (ЦД), співвідношення АсАТ/АлАТ > 1 [4]. До ендемічних факторів неалкогольного стеатогепатиту належать метаболічний синдром, ожиріння, ЦД II типу, гіперліпідемія, до екогенних — тривале парентеральне харчування, незбалансоване за вмістом вуглеводів і жирів, недостатність білка в раціоні з надлишком вуглеводів, швидке схуднення [5–7].

Гіперінсулінемія та інсулінорезистентність виявляються ключовими факторами розвитку стеатозу печінки при ожирінні та ЦД. Інсулінорезистентність сприяє порушенню балансу циклу Рендла (глюкоза — вільні жирні кислоти). В останні роки доведено, що у жировій тканині утворюється ряд біологічно активних речовин, при порушенні продукції яких може розвиватися інсулінорезистентність [8, 9]. За сучасними уявленнями, у розвитку неалкогольного стеатогепатиту виділяють два етапи. Перший етап пов'язаний з підвищенням надходженням у печінку вільних жирних ки-

слот і розвитком гепатозу («перший поштовх»). Другий етап полягає у тому, що в результаті каскаду реакцій окиснення вільних жирних кислот з утворенням продуктів перекисного окиснення ліпідів та окислювального стресу виникає некроз та апоптоз гепатоцитів з розвитком стеатогепатиту («другий поштовх») [10, 11].

Незважаючи на те, що в останні роки у літературі з'явилося багато публікацій, присвячених даній темі, патогенез неалкогольного стеатогепатиту до кінця не ясний, зв'язок між стеатозом, стеатогепатитом та фіброзом до цього часу остаточно не вивчений. Потребує уточнення роль дисліпідемії при формуванні ЖДП у хворих на ЦД.

Мета роботи — визначення впливу дисліпідемії на формування ЖДП у хворих на ЦД.

Матеріал і методи. Проведено обстеження 137 хворих, які знаходились на лікуванні в ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях Харківської обласної клінічної лікарні.

При постановці діагнозу було використано класифікацію МКХ-10 (1999 рік). Відповідно до класифікації ЦД (1985 рік) усі хворі були розподілені на групи. До першої групи увійшли 22 (16 %) хворих на ЦД I типу без ЖДП, до другої — 18 (13 %) хворих на ЦД II типу без ЖДП, до третьої — 20 (15 %) хворих на ЖДП без ЦД, до четвертої — 34 (25 %) хворих на ЦД I типу з ЖДП і нормальною масою тіла, до п'ятої — 21 (15 %) хворих на ЦД II типу з ЖДП і нормальною масою тіла, до шостої — 22 (16 %) пацієнтів з ЦД, ЖДП і підвищеною масою тіла.

Розподіл хворих за статтю і віком проводився відповідно до Міжнародної класифікації вікових періодів.

Для визначення стану вуглеводного обміну і верифікації діагнозу ЦД досліджували рівень глюкози сироватки крові натщесерце (ГКН) та

після навантаження (ГКП), а також амплітуди добових коливань глюкози сироватки крові (ГКА). Як найінформативніший метод довгострокового глікемічного контролю використовували визначення рівня глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}). Мікроальбумінурію в сечі (ЕМА) діагностували імуноферментним методом. Для верифікації діагнозу стеатогепатозу та стеатогепатиту й визначення функціонального стану печінки використовували комплекс клініко-лабораторних, біохімічних та інструментальних методів дослідження. Про стан ліпідного обміну робили висновок за результатами дослідження рівня загального холестерину (ЗХС), холестерину ліпопротеїдів високої (ХС ЛПВЩ), низької (ХС ЛПНЩ) й дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ), проведеного ензиматичним методом за допомогою біохімічного аналізатора Statfax 1904 plus і тест-наборів фірми Bio Merieux (Франція). Для визначення вмісту тригліцеридів (ТГ) використовували тест-систему Sentinel (Італія). У обстежених хворих визначали коефіцієнт атерогенності (КА). Усім хворим проводили ультразвукове дослідження печінки.

Статистичний аналіз результатів дослідження здійснювали за спеціальними програмами із застосуванням параметричних (t-критерій Стьюдента), методів варіаційної статистики та багатовимірного кореляційного аналізу.

Результати та їх обговорення. У обстежених хворих усіх груп мало місце достовірне підвищення рівня середнього добового вмісту ГКН, але у хворих 6-ї групи цей показник був достовірно вищим, ніж у хворих інших груп. Рівень середньої постпрандіальної глікемії був достовірно підвищеним відносно контролю у хворих всіх груп, але більшою мірою — у хворих 6-ї групи. Показники амплітуди добових коливань глікемії мали тенденцію до підвищення у хворих 2-ї та 3-ї групи, вірогідне підвищення у хворих 1, 4, 5-ї групи та макси-

мальне підвищення у пацієнтів 6-ї групи. Рівень HbA_{1c} був помірно підвищений у хворих 2-ї групи і вірогідно високий у всіх інших групах (табл. 1).

Слід зазначити, що незважаючи на підвищення показників вуглеводного обміну у всіх групах обстежених хворих найгірше досягнення його компенсації мало місце у хворих на ЦД II типу з ЖДП та підвищеною масою тіла, що пов'язано зі збільшенням маси тіла при зниженій фізичній активності, надмірним надходженням глюкози з їжею, вторинно — з інсулінзалежністю в більшості випадків та наявністю пізніх ускладнень.

У обстежених хворих на ЦД, ЖДП та при їх поєднанні були проаналізовані розлади ліпідного обміну, які поглиблювалися в міру прогресування стеатогепатиту (табл. 2). Відмічалось достовірне підвищення рівня ЗХС в сироватці крові у пацієнтів всіх клінічних груп.

Зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну призводить до компенсаторної гіперінсулінемії, а та, в свою чергу, — до посилення ліполізу в жирових депо та викиду в кровообіг великої кількості вільних жирних кислот, внаслідок чого посилюється синтез ТГ та підвищується секреція ХС ЛПДНЩ [11]. В обстежених хворих рівень ТГ в крові був достовірно підвищений у всіх клінічних групах, а також невпинно збільшувався в міру збільшення маси тіла та наявності пізніх ускладнень у хворих 4, 5 і 6-ї групи. А.О. Буєверовим доведено, що у печінці хворих на ожиріння відмічається підвищений вміст вільних жирних кислот, накопичення яких є причиною порушення функції печінки, тому що жирні кислоти здатні пошкоджувати біологічні мембрани.

Накопичення ТГ у гепатоцитах обстежених хворих підтверджує патогенетичні особливості формування стеатозу — теорію «першого поштовху».

Таблиця 1. Показники вуглеводного обміну у хворих на ЦД, ЖДП і при їх поєднанні ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група (n=20)	Група хворих					
		1-ша (n=22)	2-га (n=18)	3-тя (n=20)	4-та (n=34)	5-та (n=21)	6-та (n=22)
ГКН, ммоль/л	3,85±0,18	9,31±0,23	7,90±0,19	5,08±0,16	9,32±0,17	9,45±0,23*	11,50±0,23
ГКП, ммоль/л	4,79±0,24	10,20±0,26	8,90±0,19	6,20±0,16	11,30±0,18	11,40±0,21	13,40±0,26
ГКА, ммоль/л	1,46±0,18	2,20±0,08	1,80±0,15	1,59±0,07	2,40±0,11	2,42±0,08	2,80±0,08
HbA_{1c} , %	4,72±0,04	9,15±0,21	8,90±0,21	5,99±0,16	9,60±0,17	9,32±0,21	9,80±0,21
ЕМА, мг за добу	15,00±0,31	23,10±0,22	22,60±0,17	17,80±0,27	25,60±0,29	24,00±0,27	28,20±0,22

* $p < 0,05$ у порівнянні з контролем. Тут і в табл. 2.

Таблиця 2. Показники ліпідного обміну у хворих на ЦД, ЖДП і при їх поєднанні ($M \pm m$)

Показник	Контроль-на група (n=20)	Група хворих					
		1-ша (n=22)	2-га (n=18)	3-тя (n=20)	4-та (n=34)	5-та (n=21)	6-та (n=22)
ЗХС, ммоль/л	5,19±0,34	6,30±0,19	6,5±0,1	6,20±0,13	6,90±0,17	6,90±0,14	7,05±0,13
ТГ, ммоль/л	1,22±0,15	2,06±0,08	2,12±0,12	1,70±0,06	2,6±0,1	3,00±0,07	3,3±0,1
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,35±0,08	1,14±0,01	1,11±0,07	1,20±0,02	1,09±0,09	1,07±0,09	1,03±0,02
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,30±0,22	4,28±0,17	4,47±0,07	4,23±0,12	4,33±0,15	4,42±0,12	4,51±0,11
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,56±0,01	0,94±0,04	0,98±0,06	0,78±0,03	1,22±0,05	1,39±0,03	1,50±0,04
КА, од.	3,84±0,17	5,50±0,23	5,88±0,14	5,20±0,17	6,4±0,2	6,47±0,19	6,97±0,25

Показники ХС ЛПВЩ достовірно знизилися у хворих 1, 2 і 3-ї групи. У хворих 5-ї і 6-ї клінічних груп рівень ХС ЛПВЩ поступово зменшувався. Рівні ХС ЛПНЩ та ХС ЛПДНЩ в крові, навпаки, були достовірно підвищеними у хворих всіх груп обстежених. КА також був достовірно підвищений у хворих всіх груп обстежених та максимально високий — у хворих на ЦД II типу в поєднанні з ЖДП і підвищеною масою тіла.

Порушення ліпідного обміну проявлялися підвищенням рівня ЗХС в міру прогресування захворювання, який досяг найбільших цифр у хворих на ЦД II типу з ЖДП та підвищеною масою тіла. Концентрація ТГ була достовірно вищою у хворих 6-ї групи порівняно з контрольною.

У обстежених хворих на ЦД і ЖДП проведено аналіз на частоту виявлення різних типів гіперліпідемій (ГЛП). Так, у 1-й групі нормоліпідемію відмічено у 5 (3,65 %) хворих, I тип ГЛП — у 9 (6,57 %), Па тип — у 8 (5,84 %). У 2-й групі нормоліпідемію зафіксовано у 1 (0,73 %) пацієнтів, I тип ГЛП — у 5 (3,65 %), Па тип — у 6 (4,38 %), Пб тип — у 4 (2,92 %), IV тип — у 2 (1,46 %). У 3-й групі нормоліпідемію визначено у 2 (1,46 %) хворих, I тип ГЛП — у 7 (5,1 %), Па тип — у 6 (4,38 %), Пб тип — у 3 (2,19 %), IV тип — у 2 (1,46 %). У 4-й групі нормоліпідемію виявлено у 5 (3,65 %) хворих, I тип ГЛП — у 8 (5,84 %), Па тип — у 9 (6,57 %), Пб тип — у 8 (5,84 %), IV тип — у 4 (2,92 %). У 5-й групі нормоліпідемію визначено у 1 (0,73 %) хворих, I тип ГЛП — у 5 (3,65 %), Па тип — у 8 (5,84 %), Пб тип — у 5 (3,65 %), IV тип — у 2 (1,46 %). У 6-й групі нормоліпідемію відмічено у 1 (0,73 %) хворих, I тип ГЛП — у 3 (2,19 %), Па тип — у 7 (5,1 %), Пб тип — у 6 (4,38 %), IV тип — у 4 (2,92 %).

У хворих 1–4-ї групи відмічено позитивний кореляційний вплив HbA_{1c} на ЗХС ($r=+0,86$; $+0,85$; $+0,71$; $+0,88$), ТГ ($r=+0,87$;

$+0,79$; $+0,67$; $+0,87$), ХС ЛПНЩ ($r=+0,85$; $+0,86$; $+0,65$; $+0,83$), ХС ЛПДНЩ ($r=+0,87$; $+0,30$; $+0,67$; $+0,72$) і КА ($r=+0,91$; $+0,89$; $+0,71$; $+0,90$). У хворих зазначених груп спостерігався потужний негативний кореляційний вплив HbA_{1c} на ХС ЛПВЩ ($r=-0,93$; $-0,90$; $-0,74$; $-0,91$). У хворих 5-ї групи кореляційний зв'язок хоча й мав ту ж спрямованість, але був дуже слабким. У хворих 6-ї групи відмічено повну протилежність кореляційного впливу HbA_{1c} попереднім групам на ЗХС ($r=-0,27$), ТГ ($r=-0,26$), ХС ЛПВЩ ($r=+0,008$), ХС ЛПНЩ ($r=-0,21$), ХС ЛПДНЩ ($r=-0,26$), КА ($r=-0,13$).

Результати дослідження вказують на те, що дисліпідемія у обстежених хворих в цілому характеризувалася підвищенням вмісту загальних ліпідів, ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ і зниженням вмісту ХС ЛПВЩ. Зазначені результати свідчать про те, що дисліпідемія проявляється не лише фактичним зростанням вмісту в крові ХС ЛПНЩ, ЗХС та ТГ, але й зростанням вмісту найбільш агресивних, реакційноздатних окислених ХС ЛПНЩ, які складають патоморфологічну основу стеатозу печінки. Істотне порушення ліпідного обміну у хворих на ЖДП, що розвинувся на тлі ЦД, супроводжувалося високим ступенем ендотеліальної дисфункції. Проведені дослідження вказують на взаємозумовленість порушень процесів ліпідного та вуглеводного обміну, ендотеліальної дисфункції та інсулінорезистентності у розвитку ЖДП у хворих на ЦД. Можливим фактором, що сприяє розвитку дисліпідемії за умов інсулінорезистентності, є гіперінсулінемія, яка індукує синтез печінкою аполіпропротеїнів та зростання активності ліпопротеїніпази, тобто ліполіз у адипоцитах та вивільнення жирних кислот. У результаті зростання транспорту жирних кислот до печінки виникає збільшення секреції ХС ЛПДНЩ, багатих на ТГ. Інсулін також регу-

лює активність транспортного білка, що переносить ефіри холестеролу, гормонзалежної ліпази та обмін жирів у жировій тканині та м'язах.

Таким чином, у патогенезі ЖДП на тлі ЦД істотну роль відіграють внутрішньо- та позаклітинний ліпідний, ліпопротеїновий дисбаланс із переважанням процесів пероксидації ХС ЛПНП, активне депонування ТГ у гепатоцитах та ліпоцитах і являють собою патоморфологічну основу стеатозу печінки та накопичення холестеролу у макрофагах, що є ключовою ланкою ендотеліальної дисфункції та подальшого атерогенезу.

Гіперліпідемія різних типів у хворих на ЦД з ЖДП та підвищеною масою тіла створювала сприятливі умови для розвитку стеатозу печінки.

У механізмі розвитку неалкогольного стеатогепатиту беруть участь такі порушення ліпідного обміну: підвищене надходження жирних кислот до печінки; порушення метаболізму ліпідів у гепатоцитах — посилення синтезу та зменшення окиснення жирних кислот, посилення синтезу та зменшення елімінації ТГ [7].

Особлива роль у розвитку стеатозу печінки належить вільним жирним кислотам, які мають пряму токсичність, що пов'язана з їх детергентними властивостями і токсичністю, котра опосередкована продуктами окиснення ліпідів, які викликають порушення цілісності мембран гепатоцитів, стимулюють колагено-

утворення, пригнічують гліколіз, викликають роз'єднання окислювального фосфорилування [9].

Стеатоз печінки негативно впливав на перебіг ЦД, погіршуючи та ускладнюючи його перебіг, ЦД, у свою чергу, створював сприятливі умови для подальшого прогресування ЖДП.

Визначення дисліпідемії з уточненням атерогенних типів гіперліпідемій є перспективним напрямком у подальшому вивченні захворювань гепатобіліарної системи у хворих на ЦД.

Висновки

1. Жирова дистрофія печінки у хворих на цукровий діабет супроводжувалася підвищеним вмістом загального холестерину, тригліцеридів, холестерину ліпопротеїдів низької і дуже низької щільності, підвищенням коефіцієнта атерогенності, які були найбільш виражені у хворих на цукровий діабет II типу в поєднанні з жировою дистрофією печінки та підвищеною масою тіла.

2. У хворих на цукровий діабет у поєднанні з жировою дистрофією печінки відмічено різні типи гіперліпідемій, позитивний кореляційний вплив глікозильованого гемоглобіну на показники ліпідного обміну, що викликало збільшення атерогенних типів гіперліпідемії, порушення цілісності мембран гепатоцитів, формування стеатогепатозу та зростання пізніх ускладнень цукрового діабету.

Список літератури

1. Опанасюк Н. Неалкогольный стеатогепатит: современные представления, подходы к лечению. Ліки України 2004; 4: 27–31.
2. Степанов Ю.М., Филиппова А.Ю. Современные взгляды на патогенез, диагностику и лечение неалкогольного стеатогепатита. Сучасна гастроентерологія 2004; 1 (15): 17–24.
3. Бабак О.Я. Современные подходы к диагностике и лечению неинфекционных хронических гепатитов. Мистецтво лікування 2003; 2: 14–19.
4. Фадеенко Г.Д., Кравченко Н.А. Стеатогепатит. Биохимические маркеры и проблемы диагностики. Сучасна гастроентерологія 2006; 1 (17): 8–14.
5. Leschner U. Non-alcoholic steatohepatitis. Klinikum der Universität Frankfurt am Main, 2002: 32.
6. Ludwig J., Viggiano T.R., McGill D.B., Oh B.J. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. Mayo Clin. Proc. 1980; 55: 434–438.
7. Powell E.E., Cooksley W.G., Hanson R. et al. The natural history of nonalcoholic steatohepatitis: a follow-up study of forty-two patients for up to 21 years. Hepatology 1990; 11: 74–80.
8. Богомолов П.О., Павлова Т.В. Неалкогольный стеатогепатит: патофизиология, патоморфология, клиника и подходы к лечению. Фарматека 2003; 10: 31–39.
9. Caldwell S.H. Mitochondrial abnormalities in non-alcoholic steatohepatitis. J. Hepatol. 1999; 31: 430–434.
10. Javor E.D., Ghany M.G., Cochran E.K. et al. Leptin reverses nonalcoholic steatohepatitis in patients with severe lipodystrophy. Hepatology 2005; 41, 4: 753–760.
11. Koruk M., Savas M.C., Yilmaz O. et al. Serum lipids, lipoproteins and apolipoproteins levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis. J. Clin. Gastroenterol. 2003; 37, 2: 177–182.

ВЛИЯНИЕ ДИСЛИПИДЕМИИ НА ФОРМИРОВАНИЕ ЖИРОВОЙ ДИСТРОФИИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

А.В. Власенко

У 137 больных сахарным диабетом, жировой дистрофией печени и при их сочетании определено влияние дислипидемии на формирование жировой дистрофии печени. Выявлено возрастание атеро-

генных типов гиперлипидемии у больных сахарным диабетом при сочетании с жировой дистрофией печени, что вызвало нарушение целостности гепатоцитов, формирование стеатогепатоза и увеличение поздних осложнений сахарного диабета.

Ключевые слова: жировая дистрофия печени, дислипидемия, сахарный диабет.

INFLUENCE OF DYSLIPIDEMIA ON FORMING OF FATTY DYSTROPHY OF LIVER AT PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS

A.V. Vlasenko

The influence of dyslipidemia is certain on forming of fatty dystrophy of liver was determined at 137 patients with diabetes mellitus, fatty dystrophy of liver and at their combination. Growth of atherogenic types of hyperlipidemia was exposed at patients with diabetes mellitus at combination with fatty dystrophy of liver, that caused violation of integrity of hepatocytes, forming of steatohepatosis and increase of late complications of diabetes mellitus.

Key words: fatty dystrophy of liver, dyslipidemia, diabetes mellitus.

Поступила 04.04.07

ВПЛИВ ЛІКУВАННЯ НА АКТИВНІСТЬ NO-СИНТАЗ ТА ВМІСТ СТАБІЛЬНИХ МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДУ АЗОТУ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ

**І.І. Топчій, О.Б. Тверетінов*, В.П. Денисенко,
О.М. Кірієнко, Т.М. Бондар, Т.В. Горбач***

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

**Харківський державний медичний університет*

Обстежено 32 пацієнти з гіпертонічною хворобою та діабетичною нефропатією, а також 24 хворих з гіпертонічною хворобою. Вивчено зміни активності NO-синтаз в крові та вміст сталих метаболітів оксиду азоту у плазмі та сечі даних хворих під впливом лікування інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту та блокаторами рецепторів до ангіотензину II. Показано, що ендотелій судин у хворих на цукровий діабет на етапі прогресування діабетичної нефропатії у поєднанні з гіпертонічною хворобою зазнає значних структурних та функціональних змін. Комбіноване лікування у цієї групи хворих інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту та блокаторами рецепторів до ангіотензину II позитивно впливало не тільки на функціональний стан ендотелію судин, а й на агрегаційні властивості тромбоцитів.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, діабетична нефропатія, NO-синтази, оксид азоту, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, блокатори рецепторів до ангіотензину II.

Клітини ендотелію за умов тривалого впливу гіперглікемії та дисліпідемії, притаманних цукровому діабету (ЦД), а також механічного впливу внаслідок високого артеріального тиску (АТ) починають продукувати фактори, які прискорюють атерогенез: знижується синтез ендотеліального фактора релаксації судин оксиду азоту (NO), підвищується секреція потужного вазоконстрикторного фактора — ендотеліну-1, активується експресія адгезивних молекул, посилюється агрегація тромбоцитів, розвивається окислювальний стрес, проліферація гладеньком'язових клітин [1]. Одночасно відбувається процес неферментативного глікозильовання білків судинної стінки, наслідком чого є потовщення, деформація, втрата еластичності та підвищення проникності для білків, ліпідів та інших

компонентів плазми [2]. Ключовою ланкою у розвитку будь-якого судинного ускладнення ЦД є гіперглікемія. При рівні глікозильованого гемоглобіну менш ніж 6,5 % ризик розвитку мікро- та макроангіопатій мінімальний, але приєднання гіпертонічної хвороби (ГХ) прискорює розвиток судинних ускладнень ЦД навіть при досягненні оптимального контролю глікемії. Визнано, що для попередження розвитку ускладнень ЦД усі зусилля повинні бути спрямовані на компенсацію вуглеводного обміну, але за наявності судинних ускладнень та ГХ успіх лікування переважно залежить від ефективного контролю АТ.

У серії експериментальних досліджень на тваринах з індукованим ЦД або на культурі тканин людини встановлено, що за умов діабету запускаються патофізіологічні меха-

нізми, які одночасно стимулюють та пригнічують продукцію NO [3]. Початкові стадії діабетичної нефропатії (ДН) асоціюють з підвищенням внутрішньониркової продукції NO за рахунок конститутивного синтезу: ендотеліальної (eNOS) та нейрональної NO-синтази (nNOS), що зумовлює гіперфільтрацію та мікроальбумінурію. За умов прогресуючої нефропатії виявлено асоціацію між станом зростаючого дефіциту NO та виразною протеїнурією, погіршенням ниркових функцій, гіпертензією. На культурі гломерулярних ендотеліальних клітин людини показано, що підвищений рівень глюкози збільшує експресію eNOS, але знижує продукцію NO, що пов'язують із надлишком супероксиду та дефіцитом L-аргініну [4]. Інгібіторний ефект підвищеного рівня глюкози щодо утворення NO попереджувався при додаванні в інкубаційне середовище супероксиддисмутази або L-аргініну (1 ммоль/л) [4].

Дослідженнями останніх 10–15 років доведено провідну роль активації ренін-ангіотензинової системи (РАС) у розвитку ГХ та судинних ускладнень при ЦД — діабетичної нефропатії, ретинопатії та ішемічної хвороби серця [5]. В експериментальних та клінічних дослідженнях встановлено, що за умов ЦД під впливом гіперглікемії відбувається гіперактивація тканинної РАС із суттєвим підвищенням секреції ангіотензину II (АТ II). АТ II сприяє розвитку фіброзу та склерозу тканини, в якій він локально синтезований, — нирок, серця, судин сітківки або ендотелію судин за рахунок активації комплексу цитокінів. Це обумовлює провідну роль препаратів, які блокують РАС, а саме: інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ) та блокаторів рецепторів до АТ II (БРА), у лікуванні судинних ускладнень при ЦД, зокрема у попередженні прогресування діабетичної патології нирок [6, 7].

Мета роботи — визначити зміни активності NO-синтаз у крові та вмісту стабільних метаболітів оксиду азоту — нітриту (NO_2) та нітрату (NO_3) — у плазмі та сечі хворих на ГХ та ЦД під впливом антигіпертензивної терапії з використанням інгібіторів АПФ та інгібіторів АПФ у поєднанні з БРА.

Матеріал і методи. Обстежено 32 хворих на ГХ з ЦД 2-го типу та ДН і 24 особи з ГХ II–III стадії. Систолічний артеріальний тиск (САТ) становив (164 ± 12) мм рт. ст., діастолічний (ДАТ) — (94 ± 6) мм рт. ст. Середній вік обстежених — (55 ± 8) років, тривалість захворювання на ГХ — (10 ± 2) роки, на ЦД — (12 ± 2) роки. З 32 хворих на ЦД 17 пацієнтів мали протеїнурію. Усі обстеження проводили двічі: у 1–3-й день перебування в стаціонарі та на 16–20-ту добу лікування. Контрольну

групу склали 10 осіб, які були зіставлені за віком та статтю з пацієнтами досліджених груп.

Концентрацію альбуміну в сечі визначали імуноферментним методом з використанням тест-системи «Альбумін-ІФА» (ТОВ НВЛ «Гранум», Україна), вміст глікозильованого гемоглобіну — фотометричним методом з використанням набору реактивів «Реагент» (Україна). Вміст нітриту у плазмі венозної крові визначали фотометричним методом за реакцією Гриса [8], вміст суми метаболітів оксиду азоту — за реакцією Гриса після відновлення нітрату до нітриту цинковим пилом [9]. NO-синтазну активність у сироватці крові визначали за зростанням концентрації нітриту у реакційній суміші, яка містила 50 мМ KH_2PO_4 (рН 7,0), 1 мМ MgCl_2 , 1 мМ NADPH та 2 мМ CaCl_2 (для вимірювання активності конститутивної NOS) або 4 мМ ЕДТА (для зв'язування ендогенного Ca^{2+} при вимірюванні активності індукційної NOS) протягом 15 хв при $t = 37^\circ\text{C}$ [10]. Агрегаційну здатність тромбоцитів оцінювали турбідиметричним методом за Борном [11].

Усі хворі отримували антигіпертензивну терапію, до якої входив інгібітор АПФ моексиприл у дозі 7,5–15,0 мг на добу та БРА лосартан у дозі 50–100 мг на добу. Дозу препаратів підбирали індивідуально в залежності від рівня АТ.

До надходження у стаціонар усі хворі з ЦД отримували гіпоглікемічний препарат «Гліклазид» у дозі 30–90 мг на добу.

Результати та їх обговорення. При надходженні у стаціонар 64 % хворих мали скарги на головні болі, 58 % — на запаморочення, 39 % — на некоронарогенні кардіалгії, 37 % — на збільшення частоти сечовиділення, особливо в нічні години. Під впливом лікування усі хворі відмітили покращання самопочуття, зменшення скарг на головні болі (скарги мали 24 % хворих, сила та тривалість болю значно зменшились), запаморочення (скарги залишились у 36 % пацієнтів), кардіалгії (скарги мали 10 % хворих). Кількість хворих, у яких зберігались скарги на часте нічне сечовиділення, скоротилась до 15 %.

На 16–20-ту добу терапії рівень АТ вірогідно знизився (табл. 1).

Вміст стабільного метаболіту оксиду азоту (нітриту) у плазмі крові хворих на ГХ та ГХ у поєднанні з ЦД був вірогідно нижчим, ніж у контролі, тоді як значення показника в обох групах хворих між собою не розрізнялись (табл. 2).

Концентрація суми нітриту і нітрату у хворих з ГХ та з поєднаною патологією (ГХ та ЦД), навпаки, була вірогідно вище, ніж у контролі ($p < 0,05$), причому у хворих з ГХ та ЦД вона була на 40,5 % вище, ніж у хворих тільки з ГХ ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Вплив терапії на рівень АТ у хворих на ГХ та ЦД, ($M \pm t$) мм рт. ст.

Показник	Термін спостереження	Група хворих	
		на ГХ (n=24)	на ГХ та ЦД (n=32)
САТ	До лікування	166±12	176±14
	Після лікування	134±8 [#]	136±10 [#]
ДАТ	До лікування	94±6	96±6
	Після лікування	80±6 [#]	82±8

[#] $p < 0,05$ порівняно з показником до лікування.

Таблиця 2. Вплив терапії на вміст NO_2 та суми NO_2 і NO_3 у плазмі крові хворих на ГХ та ЦД, ($M \pm t$) мкмоль/л

Показник	Термін спостереження	Контроль (n=10)	Група хворих	
			на ГХ (n=24)	на ГХ та ЦД (n=32)
NO_2	До лікування	3,21±0,13	2,25±0,25 [^]	2,11±0,10 [^]
	Після лікування	—	2,85±0,24 [#]	2,31±0,12 ^{^*}
$NO_2 + NO_3$	До лікування	26,76±2,45	33,03±2,33 [^]	46,39±3,90 ^{^*}
	Після лікування	—	27,11±2,40 [#]	28,95±4,01 [#]

Примітка. $p < 0,05$ у порівнянні з показником: [^] контролю; ^{*} групи хворих на ГХ; [#] до лікування.

Виявлені зміни відбивають напружений режим функціонування системи регуляції судинного тону під впливом зростаючого навантаження на ендотелій у хворих з ЦД та ГХ (порушення ліпідного обміну, окислювальний стрес, метаболічний вплив високих концентрацій глюкози та продуктів її метаболізму, гемодинамічне навантаження підвищенням АТ). При аналізі вмісту окислених метаболітів оксиду азоту у плазмі крові слід зважати на можливість надходження цих сполук з різних джерел, включення у метаболічні перетворення в організмі та перерозподіл між тканинами, клітинами крові та плазмою тощо. Традиційно шляхом визначення у плазмі концентрації NO_3^- або NO_x , тобто суми нітриту та нітрату, оцінювали активність eNOS. Підґрунтям для такого твердження є дані щодо перетворення такого NO, що вдихається або додається до плазми, до нітриту та нітрату, а також щодо подальшого окиснення нітриту до нітрату гемоглобіном еритроцитів. Проте, слід вважати, що на рівень нітрату у плазмі впливає ряд NOS-незалежних факторів, зокрема: надходження нітрату з їжею, утворення слини, бактеріальний синтез нітратів, денітрифікуючі ензими печінки, вдихання атмосферних газуватих оксидів азоту та ниркові функції [12]. Крім того, висока базальна концентрація нітрату та його відносно дов-

гий період напівжиття порівняно з нітритом висуває питання щодо чутливості NO_3^- та NO_x для визначення активності eNOS. Вміст у плазмі NO_3^- та NO_x скоріше може бути маркером системної ендогенної продукції оксиду азоту, тоді як плазматичний рівень нітриту віддзеркалює зміни регіонарної активності eNOS [13].

Відомо, що ниркова екскреція нітратів досить об'єктивно віддзеркалює стан системного синтезу та швидкість метаболізму оксиду азоту, оскільки, з одного боку, нирки є основним органом, який відповідає за екскрецію ендотеліальної та екзогенної нітратів, а з іншого — між величинами канальцевого завантаження та реабсорбцією нітрату існує лінійна залежність [14]. Нирки відіграють важливу роль у виведенні нітриту та нітратів як екзогенного, так і ендогенного походження, причому переважна частина профільтованих у нирковому клубочку ендогенних нітратів та нітриту підлягає зворотному всмоктуванню у проксимальному сегменті нефрону [15]. Крім того, за даними [16], ниркова екскреція нітриту та нітратів зростає пропорційно збільшенню швидкості клубочкової фільтрації.

При аналізі вмісту нітриту, а також суми нітриту і нітрату у сечі хворих обох груп до лікування встановлено, що наведені показники суттєво не розрізнялися (табл. 3).

Таблиця 3. Вплив терапії на вміст NO_2 та суми NO_2 і NO_3 в сечі хворих на ГХ та ЦД, ($M \pm t$) мкмоль/л

Показник	Термін спостереження	Контроль (n=10)	Група хворих	
			на ГХ (n=24)	на ГХ та ЦД (n=32)
NO_2	До лікування	0,12±0,04	0,82±0,12 [@]	0,67±0,22 [@]
	Після лікування	—	0,69±0,24 [@]	0,25±0,07 ^{^*}
$NO_2 + NO_3$	До лікування	345,80±28,40	686,50±43,70 [@]	651,29±78,20 [@]
	Після лікування	—	543,52±52,20 ^{@#}	332,60±34,90 ^{^*}

Примітка. Достовірно щодо контролю: [^] $p < 0,05$; [@] $p < 0,01$; показника хворих на ГХ: ^{*} $p < 0,05$; [^] $p < 0,01$; показника до лікування: [#] $p < 0,05$; [^] $p < 0,01$.

Лікування приводило до зростання вмісту нітриту у плазмі крові хворих з ГХ на 27 % ($p<0,05$), і значення показника наближалось до контролю ($p>0,05$), табл. 2. У групі хворих з поєднаною патологією вірогідних змін показника не відбулось, та він залишився суттєво нижчим, ніж у контролі ($p<0,05$), у хворих на ГХ ($p<0,05$).

У сечі після лікування виявлено суттєве (у 2,68 рази) зниження вмісту нітриту лише у хворих з ГХ та ЦД ($p<0,01$). В той же час концентрація суми нітриту і нітрату після лікування вірогідно знизилась у хворих обох груп — на 26 % у хворих з ГХ ($p<0,05$) та на 96 % у хворих з ГХ та ЦД ($p<0,01$), причому показник у хворих з ГХ та ЦД після лікування виявився суттєво нижчим, ніж у хворих з ГХ ($p<0,01$).

Вірогідно, зниження сумарної концентрації метаболітів оксиду азоту в сечі більш повно відбиває функціональний стан судинирок та зумовлене їх більш виразними змінами при ЦД у поєднанні з ГХ, ніж при ГХ, та залежить переважно від тяжкості та тривалості існування патології.

При аналізі показників, які характеризують АДФ-індуковану агрегацію тромбоцитів, не вдалося виявити суттєвої різниці між двома обстеженими групами хворих до лікування (табл. 4).

Як видно з наведених у табл. 4 результатів, індекс АДФ-індукованої агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ після лікування достовірно знижувався відносно показника до лікування (на 26,7 %; $p<0,05$), в той час як у хворих з ГХ та ЦД зміни не були вірогідними ($p>0,05$).

Отримано попередні дані (табл. 5), які свідчать про більш високу активність eNOS в сироватці

знав змін. Активність eNOS в сироватці крові хворих з ГХ в результаті лікування знизилась на 22 % ($p<0,05$), а в групі хворих з ГХ та ЦД суттєво не змінилась.

Таким чином, при аналізі показників, що характеризують метаболізм оксиду азоту, встановлено, що у крові хворих з ГХ та ЦД відбувається зниження відносно контролю вмісту нітриту та зростання суми нітриту і нітрату, що може бути зумовлено прискоренням перетворення оксиду азоту у нітрат на тлі оксидативного стресу. На підставі результатів дослідження вмісту сталих метаболітів оксиду азоту та показників активності NOS у крові можна зробити припущення, що чинником зростання суми нітрит–нітрат є iNOS.

Зростання вмісту нітриту в крові під впливом терапії інгібітором АПФ і БРА та зменшення вмісту суми нітриту і нітрату, вірогідно, зумовлено як обмеженням активності iNOS, так і відомим антиоксидантним ефектом даного лікування з підвищенням стабільності ендогенного NO [7].

Висновки

1. Порушення метаболізму оксиду азоту у хворих з поєднанням гіпертонічної хвороби та цукрового діабету характеризується зниженням доступності оксиду азоту, про що свідчить зниження нітриту та підвищення суми нітриту і нітрату у крові.

2. Позитивний ефект комбінованої терапії інгібіторами ангіотензинперетворюючого ферменту та блокаторами рецепторів до ангіотензину II щодо метаболізму оксиду азоту проявляється обмеженням активності індукцельної ізоформи NO-синтази.

Таблиця 4. Вплив терапії на сумарний індекс агрегації тромбоцитів у хворих на ГХ та ГХ з ЦД, ($M \pm m$) %

Термін спостереження	Контроль (n=10)	Група хворих	
		на ГХ (n=24)	на ГХ та ЦД (n=32)
До лікування	36,8 \pm 5,2	65,8 \pm 4,7*	69,9 \pm 6,0*
Після лікування	—	48,9 \pm 6,5 [#]	58,5 \pm 4,9 [#]

Примітка. Достовірно щодо контролю: ^ $p<0,05$; * $p<0,01$; показника до лікування: # $p<0,05$.

Таблиця 5. Вплив терапії на активність eNOS та iNOS у хворих на ГХ та ГХ з ЦД, ($M \pm m$) нмоль/хв · мг білка

Група хворих	До лікування		Після лікування	
	eNOS	iNOS	eNOS	iNOS
ГХ (n=8)	0,855 \pm 0,084	0,427 \pm 0,034	0,667 \pm 0,052 [#]	0,419 \pm 0,028
ГХ та ЦД (n=6)	0,704 \pm 0,048*	0,536 \pm 0,052*	0,660 \pm 0,044	0,465 \pm 0,030 [#]

Примітка. $p<0,05$ у порівнянні з показником: * хворих на ГХ; # до лікування.

ватці крові хворих з ГХ ($p<0,05$), тоді як активність індукцельної ізоформи NOS (iNOS) була суттєво вище у групі хворих з ГХ та ЦД ($p<0,05$).

Проведена терапія зумовила вірогідне зниження активності iNOS у хворих з ГХ та ЦД, тоді як цей показник у хворих з ГХ не за-

3. Зростання суми нітриту і нітрату у крові і сечі хворих з гіпертонічною хворобою та цукровим діабетом вірогідно відображає активацію індукцельного синтезу оксиду азоту та може сприяти ураженню ендотелію судин взагалі та судинирок зокрема.

Список літератури

1. Schrijvers B.F., De Vriese A.S., Flyvbjerg A. From hyperglycemia to diabetic kidney disease: the role of metabolic, hemodynamic, intracellular factors and growth factors/cytokines. *Endocr. Rev.* 2004; 25 (6): 971–1010.
2. Wautier J.L., Schmidt A.M. Protein glycation: a firm link to endothelial cell dysfunction. *Circ. Res.* 2004; 95 (3): 233–238.
3. Hoshiyama M., Li B., Yao J. et al. Effect of high glucose on nitric oxide production and endothelial nitric oxide synthase protein expression in human glomerular endothelial cells. *Nephron. Exp. Nephrol.* 2003; 95 (2): 62–68.
4. Dixon L.J., Hughes S.M., Rooney K. et al. Increased superoxide production in hypertensive patients with diabetes mellitus: role of nitric oxide synthase. *Am. J. Hypertens.* 2005; 18 (6): 839–43.
5. Raji L. The pathophysiologic basis for blocking the renin-angiotensin system in hypertensive patients with renal disease. *Am. J. Hypertens.* 2005; 4, 2: 95S–99S.
6. Мухин Н.А., Балкаров И.М., Мусеев С.В. и др. Хронические прогрессирующие нефропатии и образ жизни современного человека. *Тер. архив* 2004; 76, 9: 5–10.
7. Шестакова М.В. Сахарный диабет и артериальная гипертензия: каковы препараты первого ряда выбора? *Consilium Medicus* 2005; 7, 1.
8. Смердова Л.Н., Кишко Т.О. Изучение влияния некоторых метаболитов на синтез оксидов азота перитонеальными макрофагами крыс. *Укр. биохим. журн.* 1999; 7, 1: 128–135.
9. Киселик І.О., Луцук М.Д., Шевченко Л.Ю. Особливості визначення нітратів та нітритів у крові хворих на вірусні гепатити та жовтяниці іншої етіології. *Лаб. діагностика* 2001; 3: 43–45.
10. Зиньковский М.Ф., Гулая Н.М., Косяков Г.В. и др. Особенности образования азота оксида до и после операции при врожденных пороках сердца с легочной гипертензией. *Серце і судини* 2005; 1: 47–52.
11. Приказ МЗ СССР от 15.10.74 г. № 960. Об унификации клинических лабораторных методов исследования. Упрощенный способ определения агрегации и дезагрегации тромбоцитов по Борну в модификации Захария, Кинаха.
12. Tannenbaum S.R., Witter J.P., Gatley S.J., Balish E. Nitrate and nitrite: origin in humans. *Science* 1979; 205: 1333–1337.
13. Bryan N.S., Fernandez B.O., Bauer S.M. et al. Nitrite is a signaling molecule and regulator of gene expression in mammalian tissues. *Not. Chem. Biol.* 2005; 1: 290–297.
14. Godfrey M., Majid D.S. Renal handling of circulating nitrates in anesthetized dogs. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 1998; 275 (1): F68–F73.
15. Majid D.S., Godfrey M., Grishman M.B., Navar L.G. Relation between pressure natriuresis and urinary excretion of nitrate/nitrite in anesthetized dogs. *Hypertension* 1995; 25 (4): 860–865.
16. Tolins J.P., Palmer R.M., Moncada S., Raji L. Role of endothelium-derived relaxing factor in regulation of renal hemodynamic responses. *Am. J. Physiol.* 1990; 258 (3): H655–H662.

ВЛИЯНИЕ ЛЕЧЕНИЯ НА АКТИВНОСТЬ NO-СИНТАЗ И СОДЕРЖАНИЕ СТАБИЛЬНЫХ МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

И.И. Топчий, А.Б. Тверетинов, В.П. Денисенко, О.Н. Кириенко, Т.Н. Бондарь, Т.В. Горбач

Обследовано 32 пациента с гипертонической болезнью и диабетической нефропатией и 24 больных с гипертонической болезнью. Изучены изменение активности NO-синтаз в крови и содержание стабильных метаболитов оксида азота в плазме и моче данных групп больных под влиянием терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов к ангиотензину II. Показано, что эндотелий сосудов больных с сахарным диабетом на этапе прогрессирования диабетической нефропатии, сочетающейся с гипертонической болезнью, претерпевает значительные структурные и функциональные изменения. Комбинированная терапия ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента и блокаторами рецепторов к ангиотензину II положительно влияла не только на функциональное состояние эндотелия сосудов, но и на агрегационные свойства тромбоцитов.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, диабетическая нефропатия, NO-синтазы, оксид азота, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы рецепторов к ангиотензину II.

THE INFLUENCE OF TREATMENT ON NO-SYNTHASE ACTIVITY AND CONTENT OF STABLE NITRIC OXIDE METABOLITES IN PATIENTS WITH DIABETIC NEPHROPATHY

I.I. Topchii, A.B. Tveretynov, V.P. Denisenko, A.N. Kirienko, T.N. Bondar, T.V. Gorbach

32 patients with hypertension and diabetic nephropathy and 24 patients with hypertension were investigated. The influence of the treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors and blockers of receptors to angiotensin II on NO-synthase activity in blood and content of stable nitric oxide metabolites in plasma and urine were assessed. It was shown that the endothelium in diabetic patients at stage of progressing diabetic nephropathy combined with hypertension undergoes significant structural and functional changes. The combined therapy with inhibitors of angiotensin converting enzyme and blockers of receptors to angiotensin II positively influenced not only on endothelial dysfunction, but also on platelets aggregation.

Key words: hypertension, diabetic nephropathy, NO-synthases, nitric oxide, inhibitors of angiotensin converting enzyme, blockers of receptors to angiotensin II.

Поступила 13.02.07

ВИВЧЕННЯ СПЕКТРА ЖИРНИХ КИСЛОТ ЛІПІДІВ ПОТУ ІНЖЕНЕРІВ ЗВ'ЯЗКУ, РАДІОНАВІГАЦІЇ ТА РАДІОЛОКАЦІЇ — ПРОФЕСІЙНОЇ ГРУПИ НАПРУЖЕНОЇ ПРАЦІ

*Г.Ю. Пишинов, Т.С. Брюзгіна**

Інститут медицини праці АМН України, м. Київ

**Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ*

Наведено дані досліджень щодо вивчення особливостей стану ліпідного спектра поту в професійній групі високонапруженої праці, а саме: у інженерно-технічного персоналу зв'язку, радіонавігації та радіолокації системи Украероруху. Виявлено, що хронічний стрес, зумовлений напруженістю праці, впливає на обмін ліпідів і посилює їх перекисне окиснення, що може погіршувати стан здоров'я працюючих. Визначення спектра жирних кислот ліпідів поту може слугувати своєрідним маркером передпатологічних станів при хронічному напруженні для вживання профілактичних заходів на виробництві.

Ключові слова: *напружена праця, інженери-електроніки, обмін ліпідів.*

Стан здоров'я і працездатність людини в екстремальних умовах визначається потужністю адаптаційних резервів організму, тобто механізмами резистентності. Комплекс екологічних факторів впливає на різні рівні інтеграції функціональних систем і призводить до змін у регуляторних гомеостатичних механізмах, передуючи виникненню нозологічних форм патології, визначає її характер і специфіку. Дослідженнями останніх років доведено, що хронічний стрес реалізує ушкоджуючу дію на розвиток органів і систем через активацію симпатoadреналової системи і пов'язану з нею інтенсивність перекисного окиснення ліпідів [1–3].

У зв'язку з цим виправданий інтерес до вивчення особливостей формування резистентності у осіб, що займаються виробничою діяльністю, пов'язаною з високим психоемоційним напруженням. Умови життя і професійної діяльності фахівців висувають серйозні вимоги до психіки і функціональних можливостей людини. Виявлення істотних змін функціональних станів й адаптивності в ході циклу професійної діяльності дозволяє здійснювати ранню діагностику напруги адаптації і дизадаптивних розладів. Це дає можливість своєчасного проведення профілактичних і лікувально-оздоровчих заходів [4, 5].

Зміна ліпідного обміну при різних екстремальних впливах відображає неспецифічну реакцію організму на ушкодження та їхній зв'язок з порушенням нейрогуморальної реакції. Мобілізація ліпідів і переключення метаболізму з вуглеводного типу на ліпідний є досить частою формою відповіді на зовнішній вплив і зміну зовнішнього середовища організму [1, 3].

Матеріал і методи. У дослідженні приймали участь 27 інженерів віком 35–50 років. Контролем слугували показники ліпідного

спектра у людей ненапруженої праці. За результатами аналізу всі обстежені були розподілені на три групи за рівнем поліненасичених жирних кислот (ПНЖК):

I — 9 чоловік, у яких сума ПНЖК приблизно дорівнює контролю;

II — 12 чоловік, у яких сума ПНЖК нижче контролю;

III — 6 чоловік, у яких сума ПНЖК вище контролю.

Методом газорідинної хроматографії проводять аналіз жирнокислотного складу ліпідів поту на газовому хроматографі «Цвет-500» в ізотермічному режимі з полум'яно-іонізаційним детектором за таких умов: для визначення спектра жирних кислот (ЖК) ліпідів використовують скляну колонку (розміром 2 м × 0,3 см), яка заповнена фазою 5 % ПЕГС на хроматоні N-AW-HMDS (зерніння — 0,125–0,160 мм), температура колонки — 180 °С, температура випаровувача — 240 °С, розходження азоту і водню — 35 мл/хв, повітря — 200 мл/хв, швидкість діаграмної стрічки — 240 мм/год, чутливість шкали — 10⁻⁷ А, об'єм проби, що вводиться, — 3–5 мкл, тривалість аналізу — 20 хв [6].

Піки ЖК ідентифікували шляхом порівняння з часом утримання піків стандартних ЖК. Кількісну оцінку ЖК ліпідів поту проводили методом нормування площин піків метилових похідних ЖК та визначення їх складу у відсотках. Результати обробляли методом варіаційної статистики з використанням критерію Стюдента.

Біологічний вік визначали за методом В.П. Войтенко [7]. Артеріальний тиск вимірювали стандартним методом за Коротковим на тонометрі фірми «Omron».

Результати та їх обговорення. Нашими попередніми дослідженнями встановлено, що

інженерно-технічний персонал по забезпеченню зв'язку, радіонавігації та радіолокації (інженери-електронщики) відповідно до критеріїв «Гігієнічної класифікації праці...» № ГН 3.3.5-3.3.8; 6.6.1-083-2001 за показником напруженості віднесений до класу 3.1-3.2 в залежності від конкретного робочого місця [5].

При вивченні у цієї професійної групи жирнокислотного спектра ліпідів поту виявлено, що у всіх обстежених склад ліпідів вірогідно відрізнявся від контролю (табл. 1).

Для обстежених всіх груп характерним є наявність міристинової ЖК, що може свідчи-

них III групи рівень ПНЖК вищий за контроль майже у 2,5 раза, що зумовлено в основному вірогідно високим вмістом лінолевої ЖК. Така зміна рівня есенціальних кислот у ліпідах поту може бути результатом активації перекисного окиснення ліпідів й причиною розвитку патологічного стану.

Всім обстеженим вимірювали артеріальний тиск та проводили тестування на визначення біологічного віку. Виявлено, що найбільш високі значення систолічного та діастолічного тиску були у обстежених III групи з підвищеним вмістом ПНЖК. Крім того, в цій

Таблиця 1. Жирнокислотний спектр ліпідів поту у інженерів, %

ЖК	Контроль (n=55)	I група (n=9)	II група (n=12)	III група (n=6)
C14:0	—	21,10±1,88	14,7±1,4*	16,8±1,0*
C15:0	—	6,3±0,9*	6,6±0,5*	4,6±0,6*
C16:0	49,5±2,5	28,3±2,4*	35,7±2,6*	23,6±2,6*
C16:1	—	8,0±1,3*	10,1±1,1*	2,1±0,5*
C17:0	—	3,0±0,3*	3,3±0,2*	7,3±0,3*
C18:0	9,1±1,0	5,9±0,4*	7,5±0,7	5,6±0,3*
C18:1	28,0±1,8	11,0±0,8*	13,0±1,0*	7,6±0,8*
C18:2	11,6±0,6	11,1±1,2*	4,2±0,6*	29,6±2,0*
C18:3	0,7±0,2	0,50±0,08	0,60±0,06	0,50±0,06
C20:4	1,2±0,2	4,8±0,6*	4,3±0,6*	2,3±0,3*
Сума насич. ЖК	58,6±1,3	64,8±2,6*	67,8±2,8*	57,9±2,9
Сума ненасич. ЖК	41,4±1,3	35,4±2,6*	32,2±2,8*	42,1±2,9
Сума ПНЖК	13,5±0,8	16,4±2,5	9,1±2,7*	32,4±2,5*

* $p < 0,05$ в порівнянні з контролем.

ти про порушення в ендокринній системі організму. Наявність пальмітоолеїнової ЖК (C16:1) може бути критерієм при оцінці ліпідного комплексу поту, який обумовлений активацією перекисного окиснення ліпідів. Наявність маргаринової ЖК може бути результатом інфекційного початку в організмі. Однак провідною відмінністю між групами є рівень ПНЖК — основного субстрату ліпідної пероксидації. Так, у обстежених I групи не має вірогідних відмінностей від контролю по сумі ПНЖК, а згодом по вмісту лінолевої ЖК, хоча рівень арахідонової ЖК вірогідно збільшений майже в 4 рази. У обстежених II групи рівень ПНЖК вірогідно знижений відносно контролю на 33 % в основному за рахунок лінолевої ЖК, вміст якої знижений в 3 рази, хоча рівень арахідонової ЖК вірогідно збільшений у 3 рази. Така зміна есенціальних ЖК у ліпідах поту II групи може свідчити про активацію ліпідної пероксидації. У обстеже-

групі виявився значний темп старіння за показниками біологічного віку — більше 10 років (табл. 2). До речі, підвищений артеріальний тиск деякою мірою може відображати напруженість серцево-судинної системи [2, 5, 8]. В той же час показники біологічного віку та темпу старіння є інтегральним показником виснаження організму під впливом шкідливих факторів. Таким чином, прискорені темпи старіння у обстежених II та III групи та підвищений артеріальний тиск у них можуть свідчити про високу фізіологічну вартість напруженої праці у певної категорії працюючих, а рівень порушення ліпідного обміну — про наслідки хронічного напруження організму.

Таким чином, стресові умови виробничої діяльності можуть стати причиною погіршення здоров'я.

За отриманими результатами можна дати такі профілактичні рекомендації:

Таблиця 2. Фізіологічні показники у групах обстежених

Група	САТ, мм рт. ст.	ДАТ, мм рт. ст.	ЧСС, уд/хв	Біологічний вік, років	Біологічний вік належний, років	Темп старіння, років
I	131,5±5,8	80,7±3,6	75,0±2,3	52,4±1,8	48,1±1,5	4,6±1,1
II	146,8±5,0*	92,3±3,7*	73,4±3,1	52,3±2,9	42,9±2,4	9,3±1,5*
III	152,3±10,3	98,7±6,9*	79,2±7,1	57,3±6,3	46,8±5,6	10,5±2,2*

* $p \leq 0,05$.

- для обстежених I групи — застосування адаптогенів;
- для обстежених II групи — застосування антиоксидантів;
- для обстежених III групи — профобстеження в клініці.

Оскільки ПНЖК ліпідів поту є, з одного боку, структурними елементами біологічних мембран, а з іншого — основними субстратами ліпідної пероксидації, така кількісна зміна цих кислот може бути критерієм оцінки порушення здоров'я. Як показали результати, тільки сума вмісту ПНЖК у обстежених I групи наближається до показників контролю, у обстежених II і III груп рівень ПНЖК ліпідів поту був достовірно відповідно знижений і підвищений відносно контролю.

Список літератури

1. Варус В.І., Соловська С.С., Брюзгіна Т.С., Белов О.А. Оцінка порушень ліпідного метаболізму у поті ліцеїстів у період учбового процесу. Доп. Нац. акад. наук України 2004; 11: 189–192.
2. Косицкий Г.И. Нервное напряжение, эмоции, невроты и сердечно-сосудистая система. Превентивная кардиология; Под ред. Г.И. Косицкого. М.: Медицина, 1987. 147 с.
3. Петрене С.Н., Юшина Л.В. Роль липидов в адаптационных реакциях организма на экстремальное воздействие. Патологическая физиология и экстремальная терапия 1989; 3: 51–53.
4. Ворона А.А., Головкина О.Л., Матюхин В.В., Юшкова О.И. Влияние факторов профессиональной среды на клинко-физиологический статус лиц, работающих с видеодисплейными терминалами. Медицина труда и пром. экология 1999; 7: 25–28.
5. Пышнов Г.Ю., Чуй Т.С., Высоцкая Л.Г. Физиолого-гигиенические исследования работников радиотехнического обеспечения управления воздушным движением. Укр. журн. з проблем медицини праці 2005; 3–4: 39–46.
6. Коляденко В.Г., Степаненко В.И., Брюзгина Т.С. Газохроматографическое определение спектра жирных кислот липидов пота. Клин. диагностика 1993; 6: 9–10.
7. Войтенко В.П., Токарь А.В., Полюхов В.В. Методика определения биологического возраста человека. Геронтология и гериатрия. К., 1984: 133–137.
8. Кундієв Ю.І., Чернюк В.І., Шевцова В.М. Напруженість праці як фактор професійного ризику здоров'я. Укр. журн. з проблем медицини праці 2005; 3–4: 90–98.

ИЗУЧЕНИЕ СПЕКТРА ЖИРНЫХ КИСЛОТ ЛИПИДОВ ПОТА У ИНЖЕНЕРОВ СВЯЗИ, РАДИОНАВИГАЦИИ И РАДИОЛОКАЦИИ — ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ГРУППЫ НАПРЯЖЕННОГО ТРУДА

Г.Ю. Пышнов, Т.С. Брюзгина

Приведены данные исследований по изучению особенностей состояния липидного спектра пота в профессиональной группе высоконапряженного труда, а именно: у инженерно-технического персонала связи, радионавигации и радиолокации системы Украэроруха. Выявлено, что хронический стресс, который обусловлен напряженностью труда, влияет на обмен липидов и усиливает их перекисное окисление, что может ухудшать состояние здоровья работающих. Определение спектра жирных кислот липидов в поте может служить своеобразным маркером предпатологических состояний при хроническом напряжении для принятия профилактических мер на производстве.

Ключевые слова: напряженный труд, инженеры-электронщики, обмен липидов.

STUDY OF THE FATTY ACID SPECTRUM OF SWEAT AT ENGINEERS IN COMMUNICATION, RADIONAVIGATION AND RADIOLOCATION — IN WORKERS OF THE INTENSE WORK

G.Yu. Pyshnov, T.S. Bryuzgina

The data are presented on the study of peculiarities of the lipid spectrum of sweat in the occupational group of high intense work of engineering and technical personnel in radar-location, radionavigation and communication in Ukrainian aviation system. It was found, that chronic stress provided by work strain affects lipid metabolism and strengthens their peroxidation that can likely worsen the state of health of workers. The determination of the fatty acid spectrum in sweat appears to be a peculiar marker of pre-pathological states in a chronic strain for adoption of preventive measures at work.

Key words: work strain, engineers in electronics, lipid metabolism.

Поступила 21.02.07

ПЕДІАТРІЯ

АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗИ
КОЖНЫХ СИМПТОМОВ АТОПИЧЕСКОГО ДЕРМАТИТА
И СОСТОЯНИЯ МИКРОБИОЦЕНОЗА КИШЕЧНИКА
У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

А.С. Романова

Харьковский государственный медицинский университет

Обследовано 55 детей в возрасте от 1 мес до 3 лет, страдающих атопическим дерматитом. Установлена взаимосвязь между выраженностью кожных симптомов атопического дерматита и нарушениями микробиоценоза кишечника. Наибольшая взаимосвязь выявлена при наличии *S. aureus* у детей первого года жизни и при наличии *S. aureus* и *K. рneumoniae* у детей первого и второго года жизни. Выявленные нарушения микробиоценоза кишечника являются одним из патогенетических звеньев атопического дерматита у детей первого и второго года жизни.

Ключевые слова: атопический дерматит, дети, кожные симптомы, микробиоценоз кишечника.

Аллергические заболевания занимают ведущее место в структуре неинфекционных заболеваний у детей. В раннем детском возрасте наиболее частым является атопический дерматит (АД), который принадлежит к мультифакторным заболеваниям [1, 2]. Некоторые из факторов возникновения АД общепризнаны и достаточно хорошо изучены, например, генетическая предрасположенность, другие — активно изучаются в последние годы [1, 3–5]. Особое внимание привлекает роль инфекционных агентов в патогенезе АД, которые могут изменить характер иммунного ответа организма.

Нормальная микрофлора кишечника участвует в индукции пищевой толерантности, формировании и поддержании неспецифического иммунитета, колонизационной резистентности организма. Бифидо- и лактобактерии способствуют созреванию иммунной системы ребенка и переходу от высокой функции Т-хелперов 2-го типа, которая характерна для новорожденных, к преимущественной функции Т-хелперов 1-го типа, в результате этого и происходит развитие пищевой толерантности. При развитии нарушений микробиоценоза кишечника этой девиации в функционировании Th1/Th2 не происходит, и у ребенка по-является высокий риск развития аллергии [1,

3, 5, 6]. Однако из-за сложности патогенеза АД литературные данные о влиянии бактериальных патогенов зачастую противоречивы. В связи с этим изучение взаимосвязи кожных симптомов АД и состояния микробиоценоза кишечника является актуальным.

Цель — изучить взаимосвязь кожных симптомов АД и состояния микробиоценоза кишечника у детей младшего возраста.

Объект и методы. В аллергологическом центре ОДКБ № 1 обследовано 55 детей в возрасте от 1 мес до 3 лет, страдающих АД, в период обострения заболевания. Все обследованные дети не имели острых инфекционных заболеваний на момент обследования и не получали перед исследованием пре- и/или пробиотических и антибактериальных препаратов в течение 6 мес либо вообще в течение жизни.

Диагноз АД устанавливали в соответствии с классификацией, рекомендованной консенсусом «Диагностика и лечение атопического дерматита» (2000 г.) [2, 7] с использованием критериев диагностики J.M. Hanifin, G. Rajka (1980 г.).

Степень распространенности кожных поражений оценивали с помощью EASI (Eczema Area and Severity Index), J.M. Hanifin et al. (2001 г.), который учитывает площадь кожных поражений, эритему, инфильтрацию/па-

пулы/отек, экскориации и лихенификацию в каждой из 4 областей тела отдельно [8]. Содержание иммуноглобулина класса Е в периферической крови исследовали методом иммуноферментного анализа. Исследование фекалий на дисбиоз проводили стандартным методом (метод. рекомендации № 10-13/3114/1У, 1986 г.). Оценку состояния микробиоценоза кишечника проводили, используя нормативы, предложенные И.Б. Куваевой, К.С. Ладодо [3].

Достоверность различий между сравниваемыми данными определяли с помощью критерия У Уилкоксона–Манна–Уитни.

Результаты. Большинство обследованных пациентов — дети первого года жизни (26 детей). У 51 ребенка диагностирована эритематосквамозная форма АД, у 4 детей — эритематосквамозная с лихенификацией.

У большинства пациентов (49 детей) установлен повышенный уровень иммуноглобули-

на Е в периферической крови, который составил у детей в возрасте до 1 года (21 пациент) в среднем $(56,7 \pm 9,3)$ МЕ/мл (норма до 15 МЕ/мл), у детей второго и третьего года жизни (28 пациентов) — $(121,3 \pm 12,4)$ МЕ/мл (норма до 60 МЕ/мл).

При изучении состава кишечной микрофлоры установлено, что у всех детей, страдающих АД, наблюдались изменения в состоянии микробиоценоза кишечника. Характеристика микрофлоры кишечника у детей с АД различных возрастных групп представлена в таблице.

У 50 (90,9 %) пациентов отмечались глубокие изменения в микробиоценозе толстого кишечника в виде снижения содержания бифидо- и лактобактерий, появления в фекалиях *S. aureus* и других условно-патогенных энтеробактерий (*K. pneumoniae*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp., *Clostridium* spp., *P. aureginosa*), грибов рода *Candida*. У 5 (9,1 %) де-

Характеристика микрофлоры толстого кишечника у детей младшего возраста, страдающих АД

Микроорганизм	Менее 1 года		1–2 года (n=18)	2–3 года (n=11)
	естеств. вскармливание (n=5)	искусств. вскармливание (n=21)		
<i>Bifidobacterium</i> , lgКОЕ/г	7,60±0,30	7,40±0,14	7,38±0,12	7,00±0,77
<i>Lactobacillus</i> , lgКОЕ/г	7,40±0,70	6,80±0,33	7,20±0,16	6,30±0,40
Патогенные микробы семейства кишечных, lgКОЕ/г	0	0	0	0
<i>E. coli</i> , lgКОЕ/г	8,20±0,20	7,95±0,24	8,13±0,15	7,60±0,21
<i>E. coli</i> со слабовыраженными ферментативными свойствами, >10 %, частота обнаружения в группе	1 (20,0 %)	3 (14,3 %)	1 (5,5 %)	1 (9,1 %)
Лактозонегативная <i>E. coli</i> , >10 %, частота обнаружения	0	0	0	1 (9,1 %)
<i>Escherichia coli</i> gemolitic, >0 %, частота обнаружения	1 (20 %)	4 (19,0 %)	6 (33,3 %)	2 (18,2 %)
<i>S. aureus</i> , >0 %, частота обнаружения	5 (100,0 %)	16 (76,2 %)	11 (61,1 %)	6 (54,5 %)
Микробы рода <i>Proteus</i> , >10 ³ КОЕ/г, частота обнаружения	2 (40,0 %)	1 (4,8 %)	1 (5,5 %)	0
Условно-патогенные энтеробактерии, >10 ³ КОЕ/г, частота обнаружения				
<i>K. pneumoniae</i>	1 (20,0 %)	14 (66,7 %)	5 (27,8 %)	0
<i>Citrobacter freundii</i>	2 (40,0 %)	3 (14,3 %)	2 (11,0 %)	0
<i>Enterobacter</i> spp.	0	3 (14,3 %)	1 (5,5 %)	0
<i>Clostridium</i> spp.	0	2 (9,5 %)	0	0
<i>P. aureginosa</i>	0	1 (4,8 %)	0	0
Грибы рода <i>Candida</i> , >10 ⁴ КОЕ/г, частота обнаружения	3 (60,0 %)	12 (57,6 %)	7 (38,8 %)	4 (36,4 %)
<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i> , частота обнаружения	0	11 (52,8 %)	4 (22,2 %)	0
<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i> + грибы рода <i>Candida</i> , частота обнаружения	1 (20,0 %)	3 (14,4 %)	1 (5,5 %)	0

тей отмечались изменения микробиоценоза кишечника только в виде снижения содержания облигатной сахаролитической микрофлоры (бифидо- и лактобактерий) на 2–4 порядка.

При изучении выраженности кожных симптомов АД у детей в зависимости от микробного пейзажа кишечника получены следующие данные. У пациентов с нарушениями микробиоценоза кишечника, выразившимися только в изменении содержания бифидо- и лактофлоры, EASI был достоверно ниже, чем у остальных детей ($p < 0,05$).

Учитывая наибольшую частоту встречаемости *S. aureus* в фекалиях, был проведен анализ выраженности кожных симптомов в зависимости от наличия данного микроорганизма изолированно или в сочетании с другими условно-патогенными энтеробактериями (рис. 1). Как видно из представленных данных, при наличии *S. aureus* в фекалиях отмечалась большая выраженность кожных симптомов во всех возрастных группах, однако достоверные различия получены только у детей первого года жизни.

EASI, баллы

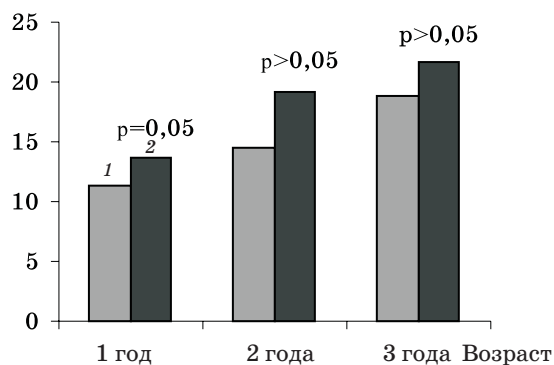


Рис. 1. Выраженность кожных симптомов АД у детей в зависимости от наличия *S. aureus* в фекалиях: 1 — EASI без *S. aureus*; 2 — EASI при *S. aureus*

S. aureus был обнаружен в сочетании с *K. pneumoniae* у половины (13 пациентов) детей первого года жизни, при сочетании этих двух микроорганизмов EASI был больше, чем только при *S. aureus* ($p=0,05$). У детей второго года жизни также наблюдалось увеличение EASI при наличии *S. aureus* ($p>0,05$), достоверное увеличение EASI получено в случае сочетания с *K. pneumoniae* ($p=0,05$). В группе детей третьего года жизни также наблюдалось увеличение EASI при наличии *S. aureus* ($p>0,05$), рис. 2.

Для изучения влияния грибов рода *Candida* на выраженность кожных симптомов АД у детей отбирали пациентов без *S. aureus* ввиду его высокого влияния на показатели EASI. Установлено, что при наличии грибов рода *Cand*

EASI, баллы

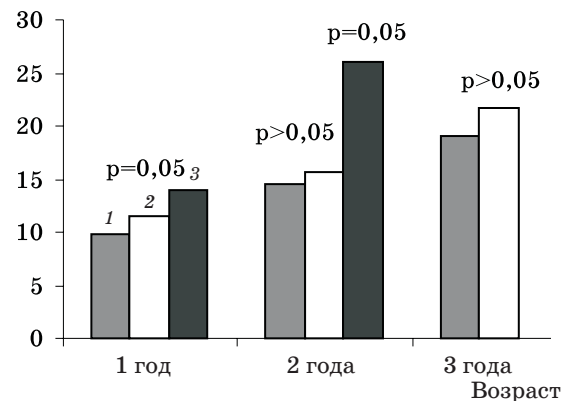


Рис. 2. Выраженность кожных симптомов АД у детей в зависимости от характера микрофлоры толстого кишечника: 1 — EASI без *S. aureus*; 2 — EASI при *S. aureus*; 3 — EASI *S. aureus* + *K. pneumoniae*

ida EASI был выше, чем при их отсутствии ($p>0,05$), у всех обследованных.

Таким образом, нарушения микробиоценоза кишечника оказывают влияние на выраженность кожных симптомов АД у детей младшего возраста. У детей первого года жизни нарушения микробиоценоза кишечника могут быть одним из ведущих факторов в патогенезе АД. В течение первых двух лет жизни прослеживается влияние нарушений микрофлоры толстого кишечника на выраженность кожных симптомов у детей, страдающих АД. Установленные нарушения являются триггерами реализации и развития АД у детей первого и второго года жизни. У детей третьего года жизни снижается влияние микрофлоры кишечника на выраженность кожных поражений и увеличивается роль других механизмов патогенеза АД.

Выводы

1. У всех обследованных детей младшего возраста, страдающих атопическим дерматитом, установлены нарушения микробиоценоза кишечника, влияние выявляемых нарушений на выраженность кожных симптомов атопического дерматита изменяется с увеличением возраста пациентов.

2. При наличии *S. aureus* в фекалиях изолированно или в сочетании с *K. pneumoniae* наблюдается наиболее выраженное увеличение тяжести кожных симптомов атопического дерматита у детей первого и второго года жизни.

3. Нарушения микробиоценоза кишечника являются одними из патогенетических звеньев атопического дерматита у детей первого и второго года жизни.

Список литературы

1. Дранник Г.Н. Клиническая аллергология и иммунология: Пособие для студентов, врачей-интернов, иммунологов, аллергологов, врачей лечебного профиля всех специальностей. К.: Полиграф плюс, 2006. 482 с.
2. Ласиця О.Л., Ласиця Т.С., Недельська С.М. Алергологія дитячого віку. К.: Книга плюс, 2004. 368 с.
3. Куваева И.Б., Ладодо К.С. Микроэкологические и иммунные нарушения у детей: диетическая коррекция. М.: Медицина, 1991. 240 с.
4. Spieckermann G.M., Walker W.A. Oral tolerance and its role in clinical disease. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 2001; 32: 237–255.
5. Watanabe S., Narisawa Y., Arase S. et al. Differences in fecal microflora between patients with atopic dermatitis and healthy control subjects. J. Allergy Clin. Immunol. 2003; 111, 3: 587–591.
6. Nowak-Wegrzyn A. Allergy development and the intestinal microflora during the first year of life. Pediatrics 2002; 2, 110: 431.
7. Ласиця О.Л. Основні положення щодо діагностики і лікування atopічного дерматиту. Матер. до консенсусу «Діагностика і лікування atopічного дерматиту». К., 2000. 10 с.
8. Адашкевич В.П. Диагностические индексы в дерматологии. М.: Мед. книга, 2004. 165 с.

АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ ШКІРНИХ СИМПТОМІВ АТОПІЧНОГО ДЕРМАТИТУ ТА СТАНУ МІКРОБІОЦЕНОЗУ КИШЕЧНИКА У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ**Г.С. Романова**

Обстежено 55 дітей віком від 1 міс до 3 років, які страждають на atopічний дерматит. Встановлено взаємозв'язок між вираженістю шкірних симптомів atopічного дерматиту та порушеннями мікробіоценозу кишечника. Найбільшу вираженість шкірних симптомів виявлено за наявності *S. aureus* у дітей першого року життя та за наявності *S. aureus* та *K. pneumoniae* у дітей першого та другого років життя. Виявлені порушення мікробіоценозу кишечника являють собою одну з патогенетичних ланок atopічного дерматиту у дітей віком 1–2 роки.

Ключові слова: atopічний дерматит, діти, шкірні симптоми, мікробіоценоз кишечника.

THE ANALYSIS OF THE INTERCONNECTION BETWEEN SKIN SYMPTOMS OF ATOPIC DERMATITIS AND THE MICROBIOCENOSIS OF BOWELS STATUS IN YOUNG CHILDREN**A.S. Romanova**

55 children at the age of 1 month to 3 years with atopic dermatitis were investigated. The interconnection between displayed skin symptoms and the microbiocenosis of bowles abnormalities was established. The most straightforward skin symptoms registered in case of presence of *S. aureus* in infancies and in case of presence of *S. aureus* and *K. pneumoniae* in infants and children of second year of life. The established microbiocenosis abnormalities are the one of pathogenic links of atopic dermatitis in infants.

Key words: atopic dermatitis, children, skin symptoms, the microbiocenosis of bowels.

Поступила 22.02.07

ЗНАЧЕНИЕ ВИТАМИНОВ В₂ И В₃ В ФОРМИРОВАНИИ ИММУННОГО ОТВЕТА ПРИ САЛЬМОНЕЛЛЕЗЕ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

С.В. Москаленко

Харьковский государственный медицинский университет

Обследован 71 ребенок, больной сальмонеллезом. Определено значение содержания витаминов В₂ и В₃ в крови детей в формировании иммунного ответа при сальмонеллезе. Установлена прямо пропорциональная связь между дефицитом количественного содержания рибофлавина и пантотеновой кислоты и показателями иммунитета, что особенно наглядно обнаруживалось у детей с тяжелыми формами сальмонеллеза. Показана целесообразность оптимизации комплексной терапии сальмонеллеза у детей с включением в схему лечения препаратов рибофлавина и пантотеновой кислоты.

Ключевые слова: сальмонеллез, дети, рибофлавин, пантотеновая кислота, иммунитет.

Современный сальмонеллез характеризуется тяжестью, склонностью к волнообразному и затяжному течению, высоким процентом летальных исходов, особенно среди детей раннего возраста, в связи с чем исследования отдельных механизмов его патогенеза имеют особую медико-социальную значимость [1–3].

Роль витаминов в поддержании гомеостаза человека велика, однако при инфекционных заболеваниях у больных часто обнаруживается их дефицит. Имеющиеся литературные данные свидетельствуют об огромной роли рибофлавина и пантотеновой кислоты в формировании патологического процесса из-за их участия в иммуногенезе заболевших [1, 4, 5]. В [5, 6] указывается, что дефицит витаминов В₂ и В₃ отрицательно влияет на продукцию антител и процессы клеточного иммунитета. Однако до настоящего времени в открытой печати отсутствуют сведения о значимости указанных витаминов при сальмонеллезе у детей. Необходима систематизация сведений о взаимосвязи адекватности иммунного ответа больных и обеспеченности их организма рибофлавином и пантотеновой кислотой.

Цель — определить значение количественного содержания витаминов В₂ и В₃ в крови детей в формировании иммунного ответа при сальмонеллезе.

Материал и методы. Исследования проводились на базе Харьковской областной дет-

ской инфекционной клинической больницы. Под наблюдением находился 71 ребенок, больной сальмонеллезом. Постановку диагноза сальмонеллеза проводили в соответствии с существующими классификациями. Контрольную группу составили 20 здоровых детей, сопоставимых по возрасту, полу и другим показателям с исследуемыми.

Изучали клиническую картину современного сальмонеллеза у детей; выявляли силу иммунного ответа по отдельным показателям клеточного и гуморального его факторов; обосновали направление совершенствования терапии больных. При обследовании детей использовали общепринятые клинические, лабораторные, а также специальные методы исследования: определение количественного содержания в крови больных витаминов В₂ и В₃ с помощью спектрофотометрии, фагоцитарной активности нейтрофилов путем спонтанного и индуцированного НСТ-теста, уровня иммуноглобулинов А, М и G методом простой радиальной иммунодиффузии [7, 8].

Результаты. Сальмонеллез регистрировался чаще у детей в возрасте 1 мес – 1 года, примерно одинаково часто у мальчиков и девочек (таблица).

У 37 (51,8 %) детей имело место употребление в пищу недоброкачественных продуктов, у 21 (29,4 %) — контакт с бактерионосителями и/или больными сальмонеллезом род-

Распределение больных сальмонеллезом по возрасту и полу

Возраст	Мальчики		Девочки		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 мес – 1 год	24	33,8	25	35,2	49	69
2–3 года	12	16,9	10	14,1	22	31
Всего	36	50,7	35	49,3	71	100

ственниками, и только в 13 (18,2 %) случаев заболевания источник инфекции установить не удалось. Отмечена повышенная заболеваемость в летне-осенний период года.

Этиологическим фактором заболевания у 57 (79,8 %) детей явилась *Salm. enteritidis*, у остальных наблюдаемых (14; 20,2 %) — *Salm. typhimurium*.

По тяжести заболевания превалировали среднетяжелые формы сальмонеллезной инфекции — у 65 (91 %) детей, у остальных наблюдаемых сальмонеллез в тяжелой форме.

При среднетяжелом течении сальмонеллеза гастроэнтероколитическая форма заболевания регистрировалась у 42 (64,7 %) детей, энтероколитическая — у 18 (27,7 %), энтеритическая — у 5 (7,7 %). При тяжелом течении заболевания гастроэнтероколитическая форма отмечена у 4 детей (66,8 %) и энтероколитическая — у 2 (33,2 %).

Волнообразный характер течения сальмонеллеза чаще наблюдался при тяжелых формах заболевания.

У большинства детей при среднетяжелом течении сальмонеллеза (42; 64,7 %) отмечалось повышение температуры тела до субфебрильной. Длительность лихорадочного периода составила $(3,25 \pm 0,97)$ дня. У детей, больных тяжелыми формами сальмонеллеза, температура была фебрильной в течение $(5,2 \pm 1,3)$ сут.

Для среднетяжелого сальмонеллеза была характерна рвота: в 23 (35,4 %) случаев она была однократная, у остальных (19; 29,3 %) — повторяющаяся. Эпизоды рвоты наблюдались $(2,50 \pm 0,77)$ дня. При тяжелом сальмонеллезе рвота отмечалась у 4 (66,8 %) детей, у всех — повторяющаяся, продолжительностью $(4,10 \pm 0,97)$ дня. Обращает на себя внимание тот факт, что у детей грудного возраста рвота чаще всего носила многократный характер и наблюдалась более продолжительно.

Диарейный синдром отмечен у всех обследуемых детей. При среднетяжелом течении заболевания кратность стула в сутки составила $(7,25 \pm 1,90)$ раза, продолжительность диареи — $(6,5 \pm 2,4)$ дня, определялись патологические примеси в виде слизи у 34 (52,7 %) детей, непереваренных комочков пищи — у 12 (19,7 %), крови — у 2 (3,3 %), у 9 (14,75 %) испражнения были обильно обводненными. В случаях тяжелых форм сальмонеллеза частота дефекаций составила $(9,20 \pm 0,98)$ раза в сутки, длительность диарейного синдрома — $(8,1 \pm 1,2)$ дня, у 6 (100 %) детей в стуле имела примесь слизи, у 5 (83,5 %) — крови, у 2 (33,4 %) — непереваренных комочков пищи.

Нарушения водно-электролитного баланса отмечены у 69 (96,6 %) детей. Значительные проявления эксикоза (III степени) были зарегистрированы исключительно при тяже-

лом течении сальмонеллеза. Для среднетяжелых форм характерными были признаки эксикоза I–II степени.

При среднетяжелом сальмонеллезе в клиническом анализе крови у 36 (55,4 %) обследованных детей регистрировался умеренный нейтрофильный лейкоцитоз, у 11 (16,9 %) — лимфоцитоз. У 18 (27,7 %) детей изменений в формуле белой крови не выявлено. Повышение СОЭ отмечено у 39 (60,1 %) детей.

У детей, больных тяжелыми формами сальмонеллеза, чаще всего отмечался выраженный нейтрофильный лейкоцитоз (4; 66,8 %), реже (2; 33,4 %) — лейкопения. У всех отмечены высокие цифры СОЭ.

При тяжелых формах заболевания у 5 (83,5 %) детей выявлены изменения в моче в виде микропротеин-, лейкоцит- и микрогематурии, а также незначительной цилиндрурии, что трактовалось как токсическое раздражение паренхимы почек. При повторном исследовании в динамике заболевания подобные изменения отсутствовали.

При анализе данных копрологического исследования признаки недостаточного пищеварения в тонком кишечнике (появление в кале мышечных волокон, растительной клетчатки, крахмала, нейтральных жиров, жирных кислот, йодофильной флоры) выявлены у 63 (97 %) обследуемых детей со среднетяжелым сальмонеллезом и у 5 (83,5 %) — с тяжелым; изменения, характерные для колита (слизь, значительное количество лейкоцитов, эпителиальных клеток в кале), отмечались у 61 (93,9 %) детей, переносящих сальмонеллез в среднетяжелой форме, и у всех болеющих тяжелыми формами.

Принимая во внимание выявленные изменения в периферической крови, указывающие на наличие воспалительного процесса в организме, а также клинические и лабораторные подтверждения патологического процесса в кишечнике и учитывая, что желудочно-кишечный тракт является органом, регулирующим многие физиологические константы гомеостаза человеческого организма, в том числе витаминов, мы решили установить количественное содержание витаминов B_2 и B_3 в крови больных детей. Согласно современным представлениям, витаминный обмен играет важную роль в определении степени адекватности и силы иммунного ответа [1, 4, 5]. В связи с малочисленностью и противоречивостью литературных сведений по данному вопросу при кишечных инфекциях мы исследовали уровни рибофлавина и пантотеновой кислоты в крови детей, больных сальмонеллезом.

Содержание рибофлавина в сыворотке крови в острый период заболевания было сниженным относительно показателей детей кон-

трольной группы. При среднетяжелом течении сальмонеллеза у детей уровень изучаемого витамина составил ($2,60 \pm 0,88$) мкг/л, при тяжелом — ($2,30 \pm 0,73$) мкг/л, у здоровых детей — ($3,65 \pm 1,22$) мкг/л ($p < 0,05$). Уровень пантотеновой кислоты при среднетяжелом течении сальмонеллеза был равен ($56,0 \pm 1,3$) мкг% ($p < 0,05$), при тяжелом — ($47,0 \pm 1,7$) мкг% ($p < 0,05$), у детей группы контроля — ($72,1 \pm 1,8$) мкг% ($p < 0,05$). Таким образом, в разгар заболевания у детей регистрируется дефицит рибофлавина и пантотеновой кислоты, более значимый при тяжелых формах болезни.

При изучении активности нейтрофилов в НСТ-тесте установлено ее повышение относительно показателей здоровых детей: при среднетяжелом течении сальмонеллезной инфекции — в 1,7 раза, при тяжелом — в 2,3 раза. Дополнительная стимуляция нейтрофилов крови липополисахаридом клеточной стенки *E. coli* приводила к резкому снижению показателей их активности в НСТ-тесте. Эти показатели были значительно ниже показателей спонтанной реакции: у детей со среднетяжелыми формами заболевания — в 2,96 раза, с тяжелыми — в 3,27 раза.

Известно, что спонтанный НСТ-тест с интактными нейтрофилами отражает степень раздражения фагоцитарных клеток *in vivo*, являясь косвенным показателем функционального состояния их, а индуцированный при наличии стимулятора НСТ-тест характеризует потенциальную активность нейтрофилов и рассматривается как биохимический критерий их готовности к завершению фагоцитоза. Увеличение показателей спонтанного НСТ-теста свидетельствует о нарушении постоянства внутренней среды организма и может служить предпосылкой для выявления фактора, обусловившего изменение реактивности клеток [1, 9–11]. Снижение показателей стимулированного НСТ-теста позволяет диагностировать блокаду выработки кислородозависимых бактерицидных факторов (возможность активации кислородозависимой фазы фагоцитоза). Полученные в данном исследовании результаты функциональной активности нейтрофилов в НСТ-тесте в ответ на антигенную стимуляцию свидетельствуют о значительной декомпенсации функции фагоцитирующих клеток у детей, больных сальмонеллезом, и о невозможности формирования адекватного ответа на микробные антигены.

В процессе исследования иммуноглобулинов сыворотки крови у больных сальмонеллезом детей было зарегистрировано низкое их содержание в острый период заболевания.

Уровень иммуноглобулина А при среднетяжелом сальмонеллезе составил ($0,50 \pm 0,07$) г/л ($p < 0,05$), при тяжелом — ($0,46 \pm 0,07$) г/л

($p < 0,05$). Данные показатели относительно таковых у детей группы контроля [($0,690 \pm 0,075$) г/л; $p < 0,05$] являлись сниженными, что особенно было наглядным при тяжелых формах заболевания. Уровень иммуноглобулина М при среднетяжелом течении заболевания составил ($0,68 \pm 0,02$) г/л, что соответствовало приблизительно нижней границе нормы у детей контрольной группы — ($0,696 \pm 0,018$) г/л ($p < 0,05$). При тяжелых формах сальмонеллеза показатели иммуноглобулинов М были сниженными — ($0,542 \pm 0,013$) г/л ($p < 0,05$). Сниженным у обследуемых детей оказался и антителогенез иммуноглобулинов G: в случае среднетяжелого течения заболевания уровень иммуноглобулинов G составил ($6,91 \pm 0,21$) г/л ($p < 0,05$), в случае тяжелого течения — ($6,36 \pm 0,19$) г/л ($p < 0,05$), у детей контрольной группы — ($7,929 \pm 0,310$) г/л ($p < 0,05$).

Недостаточность изучаемых витаминов у обследуемых детей, вероятно, имела большое значение в возникновении сниженной реактивности организма в ответ на внедрение бактериального агента. Подтверждением служит наличие математической связи между показателями содержания рибофлавина, пантотеновой кислоты и показателями иммунного ответа, что особенно наглядно прослеживается у детей, больных тяжелыми формами сальмонеллеза.

Выводы

1. Сальмонеллез чаще всего регистрируется у детей первого года жизни, как правило, в летне-осеннее время.

2. Клиническая картина среднетяжелых форм сальмонеллеза характеризуется острым началом, однократной рвотой, жидким стулом с патологическими примесями (непереваренные комочки пищи, слизь, кровь), эксикозом I–II степени, умеренно выраженным нейтрофильным лейкоцитозом в периферической крови, гладким течением.

3. Тяжелые формы сальмонеллеза сопровождаются острым началом, многократной рвотой, жидким стулом колитического характера, эксикозом III степени, значительным нейтрофильным лейкоцитозом в периферической крови, волнообразным течением.

4. Между дефицитом количественного содержания рибофлавина и пантотеновой кислоты и показателями иммунитета существует прямо пропорциональная связь, что особенно наглядно прослеживается у детей с тяжелыми формами сальмонеллеза.

5. Учитывая выявленные изменения витаминного обмена и иммунного ответа у детей, больных сальмонеллезом, целесообразным является включение в комплексную терапию препаратов рибофлавина и пантотеновой кислоты.

Список литературы

1. Мотавкина Н.С., Чубенко Г.И., Сильчук Н.В. Иммуный статус у детей с кишечной инфекцией различной этиологии. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии 2003; 5: 22–28.
2. Татаркіна А.М., Вовк Т.Г., Копейченко Т.С та ін. Клініко-імунологічна характеристика тяжких форм гострих кишкових інфекцій у дітей перших років життя. Мат. наук.-практ. конференції «Тяжкі форми інфекційних хвороб та невідкладні стани» (16–17 травня 2000 р., м. Дніпропетровськ). Тернопіль: Укрмедкнига, 2002: 194–196.
3. Cheng A.C., McDonald J.R., Thielman N.M. Infectious diarrhea in developed and developing countries. J. of Clin. Gastroenterology 2005; 39, 9: 757–773.
4. Комар В.И. Применение препаратов пантотеновой кислоты в лечении больных вирусным гепатитом А. Тер. архив 1991; 11: 58–60.
5. Плещитый К.Д. Витамины в иммунном ответе. Тер. архив 1980; 2: 131–139.
6. Луцук Н.Б., Васильев Н.В. Витамины и иммунитет. Томск: Изд-во Томск. гос. ун-та, типогр. изд-ва «Красное знамя», 1979. 214 с.
7. Кудяева О.Т., Ненашева Е.В., Козлов В.А. Определение содержания иммуноглобулинов в цельной крови. Иммунология 2005; 3: 189–191.
8. Ярцев М.Н., Яковлева К.П. Иммунная недостаточность: клинико-лабораторная оценка иммунитета у детей. Иммунология 2005; 1: 36–45.
9. Ющук Н.Д., Фролов В.М., Пересадко Н.А. Вторичные иммунодефициты в патогенезе затяжных форм кишечных инфекций и перспективы их иммунокоррекции. Тер. архив 1995; 65, 11: 12–15.
10. Davies E. Graham. Impaired immunity in children. Current pediatrics 2006; 16, 1: 16–28.
11. Малаховский Ю.Е., Педанова Е.А., Манеров Ф.К. О так называемой вторичной иммунологической недостаточности. Педиатрия 1995; 5: 94–97.

ЗНАЧЕННЯ ВІТАМІНІВ В₂ І В₃ У ФОРМУВАННІ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ПРИ САЛЬМОНЕЛЬОЗІ У ДІТЕЙ РАНОГО ВІКУ**С.В. Москаленко**

Обстежено 71 дитину, хвору на сальмонельоз. Визначено значення вмісту вітамінів В₂ і В₃ у крові дітей у формуванні імунної відповіді при сальмонельозі. Встановлено прямо пропорційний зв'язок між дефіцитом кількісного вмісту рибофлавіну та пантотенової кислоти і показниками імунітету, що особливо виразливо спостерігалось у дітей з тяжкими формами сальмонельозу. Показано доречність оптимізації комплексної терапії сальмонельозу у дітей з включенням до схеми лікування препаратів рибофлавіну та пантотенової кислоти.

Ключові слова: сальмонельоз, діти, рибофлавін, пантотенова кислота, імунітет.

SIGNIFICANCE OF VITAMINS B₂ AND B₃ IN FORMATION OF THE IMMUNE ANSWER AT A SALMONELLOSIS AT CHILDREN**S.V. Moskalenko**

71 children with salmonellosis were examined. The importance of vitamins B₂ and B₃ in blood of children in formation of the immune answer at a salmonellosis was determined. Directly proportional connection between deficiency of the quantitative maintenance riboflavin and pantothenic acids and parameters of immunity that was especially evidently found out in children with heavy forms of a salmonellosis is established. The optimization of complex therapy of a salmonellosis at children with inclusion to the plan of treatment of preparations riboflavin and pantothenic acids was expedient.

Key words: salmonellosis, children, riboflavin, pantothenic acid, immunity.

Поступила 21.03.07

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

ЦЕРЕБРАЛЬНИЙ ІШЕМІЧНИЙ ІНСУЛЬТ: ПЕРСПЕКТИВИ ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОФІЛАКТИКИ

С.С. Дубівська

Харківський державний медичний університет

Подано узагальнений аналіз етіологічних факторів ризику розвитку ішемічного інсульту, виділено актуальність діагностики змін ліпідного обміну, особливо його клітинної ланки. Визначено активацію процесів атерогенного характеру, чітку залежність зниження ліпофагоцитів від ступеня тяжкості хворих з ішемічним інсультом. Показано, що в якості додаткових до основних методів доцільно використовувати визначення співвідношення ліпідвміщуючих лейкоцитів з подальшим призначенням відповідних доз ліпідкоригуючих препаратів.

Ключові слова: ішемічний інсульт, ліпідний обмін, метаболічні зміни.

Серед трьох головних неінфекційних причин смертності населення в усьому світі є серцево-судинні, онкологічні та цереброваскулярні захворювання. Вагоме медико-соціальне значення цереброваскулярних захворювань зумовлює великий інтерес до їх вивчення. Цереброваскулярна патологія є моделлю для втілення новітніх методів дослідження, які використовуються в сучасній медицині і які зробили можливим вже при житті людини повноцінно вивчити динаміку патологічного процесу у структурі мозку та судин [1–9].

Мозковий інсульт — найбільш загрозливе з судинних захворювань головного мозку — щорічно вражає близько 6 млн. чоловік у світі, з них 700–750 тис. у Америці, більш ніж 450 тис. у Росії, близько 175 тис. в Україні. Таким чином, в нашій державі кожні 3 хв виявляють новий випадок інсульту. Інсульт у осіб у віці 65–74 роки зустрічається майже у 6 разів частіше, ніж у осіб 45–54 років. Лише близько 20 % хворих, які перенесли цей стан, можуть повернутися до праці, якою займалися. Інсульт накладає важкий тягар матеріальних витрат як на сім'ю хворого, так і на суспільство в цілому. Летальність у гострому періоді інсульту досягає 35 % та збільшується на 12–15 % наприкінці першого року після інсульту. Смертність від інсульту у віці 45–75 років становить 606 випадків на 100 тис. населення серед чоловіків і 408 випадків на 100 тис. населення серед жінок [9–12].

Відновлення працездатності у більшості пацієнтів після інсульту нерідко є проблема-

тичним, а перспектива значного зниження захворюваності цієї групи хворих невелика внаслідок підвищення питомої ваги населення похилого віку, неспроможності повного контролю та профілактики за основними патологічними станами, які є етіологічною основою даної патології [1, 13].

До основних факторів ризику виникнення ішемічного інсульту відносять похилий вік, артеріальну гіпертензію, гіперхолестеринемію, атеросклероз церебральних та прецеребральних артерій, паління, хвороби серця (миготлива аритмія, інфаркт міокарда, аневризма лівого шлуночка, штучний клапан серця, ревматичні ураження клапанів серця, міокардіопатії, бактеріальний ендокардит), цукровий діабет. Ішемічні ураження мозкового кровообігу приблизно у 90–95 % випадків викликані атеросклерозом церебральних та прецеребральних артерій, ураженням дрібних церебральних артерій внаслідок артеріальної гіпертензії, цукрового діабету та кардіогенної емболії. Інколи ішемічні ураження зумовлені васкулітом, гематологічними захворюваннями (еритремія, серпасто-клітинна анемія, тромбоцитоз, лейкемія), імунологічними порушеннями, венозним тромбозом, розшаруванням церебральних або прецеребральних артерій, мігренню, а у жінок ще й прийомом оральних контрацептивів [14–20].

Відповідно до рекомендацій Ради по інсультах Американської асоціації серця сформовані групи факторів ризику виникнення ішемічного інсульту. До першої групи увійш-

ли фактори ризику з доказовою роллю, які підлягають виправленню, а саме фактори, які мають чіткі докази, отримані у епідеміологічних і рандомізованих дослідженнях, про зниження ризику інсульту при їх виправленні або зникненні: артеріальна гіпертензія, паління, цукровий діабет, фібриляція передсердя, серпасто-клітинна анемія, гіперліпідемія. Іншу групу ризику ішемічного інсульту склали фактори ризику з недоказовою роллю, які підлягають виправленню або можуть підлягати виправленню: ожиріння, відсутність фізичної активності, нераціональне вживання їжі, зловживання алкоголем, прийом наркотиків, гормональна замісна терапія, вживання пероральних контрацептивів. Відповідно до даної рекомендації до факторів ризику, які не підлягають виправленню, було віднесено вік, етнічну приналежність, сімейний анамнез, стать [21, 22].

Артеріальна гіпертензія є одним з головних факторів ризику виникнення ішемічного інсульту. Встановлена пряма залежність між рівнем артеріального тиску та ризиком виникнення ішемічного інсульту: збільшення діастолічного артеріального тиску на 7,5 мм рт. ст. поєднується зі збільшенням ризику виникнення інсульту майже у 2 рази. Артеріальна гіпертензія може призвести до виникнення ішемічного ураження головного мозку напряду через викликані у перфорованих артеріях головного мозку ліпогіаліноз та фібриноїдний некроз. Також ці впливи можуть відбуватись опосередковано, призводячи до прогресування атеросклерозу прецеребральних, великих та середніх церебральних артерій [20, 23–25].

Атеросклероз — найчастіше захворювання церебральних та прецеребральних артерій, яке викликає ішемічне ураження головного мозку. До головних факторів ризику виникнення атеросклерозу належать вік, чоловіча стать, паління, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, підвищена концентрація ліпідів (збільшення концентрації загального холестерину, ліпопротеїдів низької щільності при зниженні концентрації ліпопротеїдів високої щільності) та фібриногену в плазмі [20, 26–29].

Все більшого значення набуває дослідження різних ланцюгів обміну речовин при судинній патології, викликаній атеросклерозом. В складних нейрометаболических порушеннях, які призводять до розвитку атеросклерозу, одне з вагомих місць займає порушення ліпідного обміну. Велику увагу приділяють зміні співвідношення окремих ліпоїдних речовин у крові. Однак дисліпопротеїнемії часто вивчали без урахування кореляції з об'ємом та локалізацією мозкової ішемії. Обмін ліпідів у переважній більшості доступних літературних джерел розглядався ізольовано, без урахуван-

ня не менш важливих факторів патогенезу — вуглеводного та білкового обміну, однак обмін цих речовин у організмі відбувається як єдиний процес, і порушення одного з його ланцюгів призведе до порушень обміну в цілому [16, 30–34]. Порушення ліпідного профілю крові традиційно вважалось фактором ризику коронарної хвороби серця, а не судинних захворювань головного мозку [30, 34]. Але результати останніх досліджень допомогли уточнити взаємовідношення між порушеннями ліпідного профілю та ризиком розвитку інсульту, а також вказували на те, що ліпідкоригуюче лікування забезпечує зниження ризику розвитку інсульту [35, 36]. У деяких дослідженнях виявлено слабке взаємовідношення між рівнем холестерину плазми крові та збільшенням ризику виникнення мозкових інфарктів [21, 22, 35, 37]. Так, у дослідженні Multiple Risk Factor Intervention Trial визначалась підвищена смертність чоловіків з високим рівнем холестерину. В дослідженнях Honolulu Heart Program виявлено стійке прогресивне підвищення частоти виникнення ішемічної хвороби серця та тромбоемболічних інсультів при збільшенні рівня холестерину. Дані найновіших досліджень, при проведенні котрих використовували ультрасонографію, свідчать про те, що існує зв'язок між рівнем ліпідів крові та ступенем наявності атеросклерозу, а також товщиною інтими у місцях локалізації атеросклеротичних бляшок у сонних артеріях [21, 22].

Ліпопротеїн за своїм складом є гомологічним плазміногеном, який є відомим фактором ризику розвитку ішемічної хвороби серця [21, 22, 34]. За даними проведеного у Японії дослідження, ліпопротеїди є незалежними факторами ризику виникнення ішемічного інсульту, особливо у осіб молодого віку. Проведеним у США популяційним проспективним дослідженням виявлено, що ліпопротеїди є слабким фактором ризику розвитку судинних захворювань головного мозку у чоловіків і не належать до достовірних прогностичних факторів ішемічного інсульту у жінок. Але у деяких контрольованих дослідженнях не простежувався достовірний зв'язок між концентрацією ліпопротеїдів та виникненням ішемічного інсульту, тоді як у інших дослідженнях виявлено чітке та достовірне співвідношення взаємозв'язку між рівнем ліпопротеїдів у плазмі та виникненням ішемічного інсульту головного мозку, яке не завжди було залежне від інших факторів виникнення церебральної ішемії [21, 22].

Серед доступних літературних джерел немає даних про стан клітинних показників ліпідного обміну у хворих на ішемічний інсульт у гострому періоді. Нові підходи до ви-

вчення цих показників з використанням новітніх методів дослідження допомогли виявити багато нових факторів патогенезу формування ішемічного вогнища, які створили нові концепції у механізмах розвитку цього стану. Таким чином, серед багатьох факторів ризику виникнення ішемічного інсульту питому вагу складають чинники, пов'язані прямо або опосередковано з ланками ліпідного обміну. Так, є багато досліджень, результати яких в цілому вказують та підкреслюють зміни плазмових показників ліпідного обміну, але серед доступних літературних джерел немає даних про зміни клітинної ланки ліпідного обміну у хворих на ішемічний інсульт. У зв'язку з цим для визначення клітинних показників ліпідного обміну у хворих на церебральний ішемічний інсульт, розширення знань про зміни ліпідного обміну при даній патології та для подальшого формування схем лікувальних та профілактичних заходів проведено визначення відсоткового вмісту ліпідвміщуючих лейкоцитів з подальшим розрахунком середнього гістохімічного коефіцієнта.

Матеріал і методи. Обстежено 124 хворих на церебральний ішемічний інсульт (68 чоловіків і 56 жінок) у віці від 45 до 74 років на 1–3-тю та 7–9-ту добу захворювання. Для вивчення клітинних показників ліпідного обміну використано гістохімічний метод визначення відсоткового вмісту ліпідвміщуючих лейкоцитів у крові хворих. Для цього виявляли ліпіди фарбуванням суданом чорним В за Байліффом та Кимброу [38, 39]. Вміст ліпідвміщуючих лейкоцитів оцінювали підрахунком 100 клітинних елементів з урахуванням забарвлення ядра та цитоплазми за чотирьохбальною системою. Середній гістохімічний коефіцієнт (СГК) розраховували за формулою Г. Астальді та Л. Верга: $СГК = 3a + 2b + 1c + 0g / 100$, де 3, 2, 1, 0 — ступінь інтенсивності забарвлення (від +++ до 0); літери а, б, в, г — кількість клітин з тією чи іншою інтенсивністю реакції; 100 у знаменнику — кількість підрахованих клітин. Достовірність різниць між середніми гістохімічними коефіцієнтами та контролем встановлювали методом Стюдента–Фішера після визначення коефіцієнта t за формулою для малої вибірки.

Усі обстежені були розподілені на чотири клінічні групи в залежності від ступеня тяжкості захворювання: 1-ша — 26 хворих у відносно задовільному стані; 2-га — 52 хворих у стані середнього ступеня тяжкості; 3-тя — 32 хворих у тяжкому стані; 4-та — 14 хворих у край тяжкому стані, які потім померли.

Результати. Отримані дані дослідження ліпідного обміну у хворих у гострому періоді церебрального ішемічного інсульту свідчать про те, що в усі періоди спостережень у всіх

клінічних групах відмічались зміни плазмових та клітинних показників ліпідного обміну.

При аналізі отриманих даних клітинних показників ліпідного обміну встановлена чітка залежність між рівнем СГК та ступенем тяжкості обстежених хворих. Так, на 1–3-тю добу дослідження відмічається зниження СГК відносно контролю у хворих 1-ї групи на 11,2 %; 2-ї групи — на 13,0 %; 3-ї групи — на 14,3 %; 4-ї групи — на 16,1 %. На 7–9-ту добу дослідження рівень СГК знизився відповідно на 8,5; 10,7; 11,6; 15,2 % в порівнянні з контролем. Проаналізувавши отримані дані показників клітинної ланки ліпідного обміну у хворих на ішемічний інсульт у досліджувані строки захворювання, ми дійшли висновку, що зниження кількості ліпофагоцитів у обстежених хворих переважно пов'язано з можливою низькою фагоцитарною активністю лейкоцитів та слабкістю метаболізму ліпідів безпосередньо у вигляді погіршення їхнього транспорту. При аналізі та поясненні цих зворотних взаємовідносин треба також враховувати, що стимуляція та блокада клітин ретикуло-ендотеліальної системи, якими є лейкоцити, залежить не тільки від кількості циркулюючого у крові субстрату, спроможного бути фагоцитованим.

Існує ще один шлях пояснення знайдених зворотних відносин між величиною ліпідемії та кількістю ліпофагоцитів. Відомо, що внутрішньоклітинний ліполіз переважно стимулюється вмістом ліпідів у середовищі. За цих умов можливо було б вважати, що чим вище рівень ліпідів, тим вище активність ліполізу і тим, відповідно, менше ліпідів можна визначити у лейкоцитах. Але енергетичний дефіцит у хворих на ішемічний інсульт пов'язаний зі змінами біомембранної проникливості з подальшим порушенням клітинних функцій, як наслідок оксидантного стресу, напевно, впливає на характер компенсаторної та захисної ліпофагоцитарної активності. Все це примушує сумніватися у тому, що вказані компенсаторні механізми ще продовжують у хворих цих груп повноцінно функціонувати, та зворотна залежність між гіперліпідемією та числом ліпофагоцитів пояснюється активним ліполізом.

Опираючись на найсуттєвіші зміни та порівняльний аналіз ланок ліпідного обміну, ми сформулювали деякі, на нашу думку, важливі положення. Важливе діагностично-прогностичне значення має зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності та збільшення коефіцієнта атерогенності, які залежать від тяжкості перебігу та виходу захворювання. У обстежених хворих відмічається активація процесів атерогенного характеру.

Ці зміни можуть ускладнювати перебіг атеросклерозу, зокрема бути фактором ризику виникнення повторних гострих порушень мозкового кровообігу. Зниження рівня ліпідвміщуючих лейкоцитів, виявлене при дослідженні клітинної ланки ліпідного обміну, у крові хворих у гострому періоді церебрального ішемічного інсульту свідчить про порушення біоенергетичних процесів та стійке порушення гомеостазу.

Метод вивчення клітинної ланки ліпідного обміну на підставі визначення вмісту ліпід-

вміщуючих лейкоцитів, доцільно використовувати як додатковий до клінічних тестів для діагностики ступеня тяжкості та виходу даного захворювання, а також для оцінки адекватності методів лікування хворих з ішемічним інсультом у гострому періоді. Виявлені в ході дослідження у хворих у гострому періоді церебрального ішемічного інсульту стійкі порушення плазмових та клітинних показників ліпідного обміну вказують на необхідність використання ліпідкоригуючої терапії у адекватних дозах відповідно до тяжкості стану хворого.

Список літератури

1. *Верецагин Н.В., Пирадов М.А.* Инсульт: состояние проблемы. Неотложные состояния в неврологии: Сб. трудов Всерос. общества неврологов России. Орел, 2002: 5–12.
2. *Виничук С.М., Черенько Т.М.* Ишемический инсульт: эволюция взглядов на стратегию лечения. К.: Комполис, 2003. 120 с.
3. *Виничук С.М.* Мозковий інсульт (клініко-діагностичні, терапевтичні та прогностичні алгоритми): Навч. посібник. К.: Вища школа, 1998. 52 с.
4. *Волошин П.В., Мищенко Т.С.* К вопросу о классификации сосудистых заболеваний головного мозга. Укр. вісник психоневрології 2002; 10, 2 (31): 12–17.
5. *Де Фритас Г.Р., Богуславский Дж.* Первичная профилактика инсульта. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт (прилож.) 2001; 1: 7–17.
6. *Горбань Є.М., Волошин П.В., Мищенко Т.С., Волошина Н.П.* Нові теоретичні та організаційні передумови боротьби з цереброваскулярною патологією. Укр. вісн. психоневрології 1998; 6, 2 (17): 1–6.
7. *Мищенко Т.С.* Вторичная профилактика ишемического мозгового инсульта. Укр. мед. часопис 2001; 5 (25): 9–17.
8. *Москаленко В.Ф., Волошин П.В., Петрашенко П.Р.* Стратегія боротьби з судинними захворюваннями головного мозку. Укр. вісн. психоневрології 2001; 9, 1 (26): 5–7.
9. *Верецагин П.В.* Инсульт: увидим ли свет в конце тоннеля? Врач 1998; 3: 2–4.
10. *Виберс Д.О., Фейгин В.Л., Браун Р.Д.* Руководство по цереброваскулярным заболеваниям. М.: Бино, 1999. 671 с.
11. Национальная ассоциация по борьбе с инсультом: история создания, настоящее и будущее. Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Инсульт (прилож.) 2001; 1: 3–6.
12. *Полищук Н.Е., Гуляев Д.В.* Что делать? Или необходимость организационных изменений в борьбе с инсультом в Украине. Доктор 2003; 3: 7–9.
13. *Мищенко Т.С.* Лечение ишемического инсульта. Медицина неотложных состояний 2006; 4 (5): 7–15.
14. *Вейн А.М.* Заболевания вегетативной нервной системы: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1990. 560 с.
15. *Верецагин Н.В., Моргунов В.А., Гулевская Т.С.* Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертензии. М.: Медицина, 1997. 288 с.
16. *Виленский Б.С.* Инсульт: профилактика, диагностика и лечение. СПб., 1999. 336 с.
17. *Гусев Е.И., Бурд Г.С., Некифоров А.С.* Неврологические симптомы, синдромы, симптомокомплексы и болезни. М.: Медицина, 1999. 240 с.
18. *Гусев Е.И., Скворцова В.И.* Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001. 327 с.
19. *Одинак М.М., Михайленко А.А., Иванов Ю.С.* Сосудистые заболевания головного мозга. СПб.: Гиппократ, 1997. 156 с.
20. *Яхно Н.Н., Штульман Д.Р.* Болезни нервной системы: Руководство для врачей; В 2 т. М.: Медицина, 2001. 512 с.
21. Primary Prevention of Ischemic Stroke. A statement for healthcare professionals from the stroke council of the American Heart Association. Stroke 2001; 32: 280–299.
22. Primary Prevention of Ischemic Stroke. A statement for healthcare professionals from the stroke council of the American Heart Association. Circulation 2001; 103: 163–182.
23. *Акимов Г.А.* Начальные проявления сосудистых заболеваний головного мозга. Л.: Медицина, 1983. 224 с.
24. *Варакин Ю.Я., Верецагин Н.В.* Артериальная гипертензия и профилактика инсультов. М.: Универсум Паблишинг, 1996. 31 с.
25. *Шевченко О.П., Праскурничий Е.А., Яхно Н.Н., Парфенов В.А.* Артериальная гипертензия и церебральный инсульт. М., 2001. 192 с.
26. *Аронов Д.М.* Лечение и профилактика атеросклероза. М.: Триада-Х, 2000. 410 с.
27. *Ворлоу Г.П., Деннис М.С., Гейн Ж. и др.* Инсульт: Практическое руководство для ведения больных; Пер. с англ. СПб.: Политехника, 1998. 630 с.
28. *Дубенко Е.Г.* Атеросклероз сосудов головного мозга (начальные формы). Харьков: Изд-во ХГМУ, 1989. 168 с.

29. Карпов Р.С., Дудко В.А. Атеросклероз (патогенез, клиника, функциональная диагностика, лечение). Томск: СТТ, 1998. 655 с.
30. Бархатова В.П., Суслина З.А., Ионова В.Г. и др. Изменения содержания липидов, липопротеинов и аполипопротеинов плазмы крови при ишемическом инсульте. Журн. неврологии и психиатрии 1998; 8: 34–38.
31. Винничук С.М. Мозговое и системное кровообращение при ишемическом инсульте: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. К., 1987. 40 с.
32. Григорова И.А. Диагностическая ценность биофизических методов обследования в остром периоде церебрального ишемического инсульта. Медицина сегодня и завтра: Сб. научн. ст. Харьков: ХМИ, 1996: 57–59.
33. Григорова И.А. Острый церебральный ишемический инсульт и плазменно-клеточные показатели липидного обмена. Укр. вісн. психоневрології 1996; 4, 2 (9): 276–280.
34. Томпсон Г.Р. Руководство по гиперлипидемии; Пер. с англ. Лондон, 1990: 85–101.
35. Мігалко В.В., Смолянко В.І., Булеца Б.А та ін. Рівень холестерину та тригліцеридів крові у хворих з гострим порушенням мозкового кровообігу. Укр. мед. часопис 2000; 6 (20): 103–106.
36. Яворская В.А., Чернышева Т.И. Сопоставление факторов риска развития ишемического инсульта у молодых больных с показателями гомеостаза и липидного обмена. Укр. вісн. психоневрології 2004; 12, 1 (38): 83–85.
37. Сидоренко А.П. Новые патогенетические концепции атеросклероза. Кремлевская медицина 1998; 6: 24–36.
38. Глузман Д.Ф., Бутенко З.А., Зак К.П. Цитохимия и электронная микроскопия клеток крови и кроветворных органов. К.: Наукова думка, 1974. 248 с.
39. Раскин И.М. Липидсодержащие лейкоциты при ишемической болезни сердца. М.: Медицина, 1977. 155 с.

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ИШЕМИЧЕСКИЙ ИНСУЛЬТ: ПЕРСПЕКТИВЫ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ

С.С. Дубовская

Представлен обобщенный анализ этиологических факторов риска развития ишемического инсульта, выделена актуальность диагностики изменений липидного обмена, особенно его клеточного звена. Определена активация процессов атерогенного характера, четкая зависимость снижения липофагоцитов от степени тяжести больных с ишемическим инсультом. Показано, что в качестве дополнительного к основным методам целесообразно использовать определение соотношения липидсодержащих лейкоцитов с последующим назначением адекватных доз липидкорректирующих препаратов.

Ключевые слова: ишемический инсульт, липидный обмен, метаболические изменения.

CEREBRAL ISCHEMIC STROKE: PERSPECTIVES OF DIAGNOSTICS AND PROPHYLAXIS

S.S. Dubovskaya

The generalized analysis of etiological risk factors of development of cerebral ischemic stroke is given, actuality of diagnostics of changes of lipid metabolism, especially its cell component, is stressed. Activation of the atherogenic processes, clear dependence of lipophagocytes reduction on the condition severity of the patients with ischemic stroke was determined. It is expedient to use determination of lipid-containing leucocytes ratio as an additional to the basic methods, with further prescription of adequate doses of lipid-correcting preparations.

Key words: ischemic stroke, lipid metabolism, metabolic changes.

Поступила 12.02.07

МАКРО- ТА МІКРОЦИРКУЛЯЦІЯ У ХВОРИХ З ПІСЛЯГІПОГЛІКЕМІЧНОЮ ЕНЦЕФАЛОПАТІЄЮ

А.В. Паєнок

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Проведено комплексне вивчення макроциркуляції (методом транскраніальної доплерографії) та мікроциркуляції (методом кон'юнктивальної біомікроскопії) у 19 хворих з ранньою післягіпоглікемічною енцефалопатією. Виявлено значні порушення мікроциркуляції та зниження лінійної швидкості кровотоку по задніх мозкових артеріях. Вказані зміни дозволяють рекомендувати застосування судинноактивної терапії вже на початкових етапах захворювання.

Ключові слова: післягіпоглікемічна енцефалопатія, інсулінзалежний цукровий діабет, транскраніальна доплерографія, кон'юнктивальна біомікроскопія.

Цукровий діабет сьогодні зустрічається з частотою від 4 до 5 % [1]. До цього часу мають місце труднощі при підборі відповідної цукрознижувальної терапії та досягнення бажаного ступеня компенсації захворювання [2]. При неадекватності лікування (передозування інсуліну чи несвоєчасне його застосування) виникають гіпоглікемічні стани, які зумовлюють ураження центральної нервової системи. Відповідно до Міжнародної класифікації захворювань нервової системи таке ураження носить назву післягіпоглікемічної енцефалопатії [3]. У вітчизняній літературі частіше за все застосовується термін діабетична енцефалопатія, яким позначають цереброваскулярну патологію, котра розвивається при множинних вогнищевих або дифузних ураженнях головного мозку. Діабетична енцефалопатія виникає при тривалому перебігу цукрового діабету з частими явищами гіпоглікемії, при незадовільних показниках вуглеводного обміну, а також внаслідок ішемічної гіпоксії в результаті звуження магістральних артерій голови [4], у зв'язку з тим що цукровий діабет характеризується генералізованим ураженням дрібних судин (мікроангіопатією) та судин середнього та значного калібру (макроангіопатією) [5, 6]. Наявність та вираженість ангіопатії при цукровому діабеті визначають прогноз захворювання та долю хворого [7, 8], а отже, чим скоріше буде виявлена ця патологія, тим своєчасніше можна буде призначити її адекватне лікування. У доступній вітчизняній літературі немає відомостей про вивчення стану церебральної гемодинаміки та мікроциркуляції у хворих з післягіпоглікемічною енцефалопатією.

Мета роботи — вивчити доплерографічні особливості стану магістральних артерій голови методом транскраніальної доплерографії та мікроциркуляції методом кон'юнктивальної

біомікроскопії у хворих з післягіпоглікемічною енцефалопатією.

Матеріал і методи. Обстежено 19 хворих з інсулінзалежним цукровим діабетом (І тип), які в анамнезі захворювання мали часті гіпоглікемічні кризи. Здебільшого обстежені — особи молодого віку: від 17 до 46 років, середній вік — $(34,11 \pm 2,93)$ року, з тривалістю захворювання від 6 до 26 років і клінічною картиною післягіпоглікемічної енцефалопатії. Контрольну групу склали 22 здорові особи відповідного віку, середній вік — $(36,46 \pm 1,75)$ року.

Церебральну гемодинаміку вивчали на доплерографі MULTIGON-500 (США). Досліджували артерії каротидного басейну: передні (ІМА), середні (СМА) мозкові — та артерії вертебробазиллярного басейну: задні мозкові (ЗМА), хребтові (ХА), основну (ОА). Реєстрували систолічну та діастолічну швидкість кровотоку, на основі яких вираховували середню швидкість кровотоку (СПШК; у вітчизняній літературі — лінійну швидкість кровотоку) [9]. Оскільки наявна певна фізіологічна міжпівкульна різниця кровотоку, запис СПШК проводили за принципом півкульної домінантності.

Стан мікроциркуляції вивчали методом біомікроскопії кон'юнктивальних судин. Обстеження проводили за допомогою щільної лампи ШЛ-2 Б. Пацієнту, який знаходився в сидячому положенні, пропонували направити погляд доверху, до носу, доверху та назовні, що давало можливість оглянути значну частину зовнішнього та внутрішнього кута ока.

Отримані результати оброблені по бальній шкалі В.С. Волкова та ін. [10], що дозволило провести якісно-кількісну характеристику мікроциркуляторного русла. До уваги брали периваскулярні, судинні та внутрішньосудинні мікроциркуляторні порушення. Ступінь вираженості вказаних ознак оцінювали по системі: відсутність ознаки — 0 балів, наявність

в декількох мікросудинах — 1 бал і в більшості мікросудин — 2 бали. Шляхом додавання балів вираховували кон'юнктивальні індекси: периваскулярний (KI_1), судинний (KI_2), внутрішньосудинний (KI_3) та загальний (KI_0), котрий дорівнював сумі трьох попередніх індексів.

Результати та їх обговорення. Всі обстежені хворі скаржились на болі голови. У 14 (73,7 %) хворих болі голови були як в період гіпоглікемії, так і протягом деякого часу після її купування. 3 (15,8 %) хворих скаржились на болі в період гіпоглікемії, а 2 (10,5 %) — на болі тільки в позагіпоглікемічному періоді. За характером болі голови були стискальними, тупими, пульсуючими та пекучими з локалізацією в потилиці, скронях, чолі, тім'яні чи по всій голові. Тривалість болю голови була різною — від 30 хв до 2 год і більше.

Неврологічно у обстежених хворих були виявлені: порушення конвергенції, ністагм, нерізко виражені координаторні розлади, гіпорексія, незначна гемігіпестезія.

При вивченні внутрішньомозкової гемодинаміки у хворих з післягіпоглікемічною енцефалопатією не виявлено вірогідних змін СШК по досліджуваних судинах каротидного басейну відносно показника контрольної групи (табл. 1).

При дослідженні судин вертебробазиллярного басейну встановлено, що вірогідним було тільки зниження кровотоку по двох ЗМА. Очевидно, дані судини, у яких найменший серед магістральних артерій голови діаметр, є найбільш чутливими до ангіопатичних процесів, які розвиваються при частих метаболічних порушеннях у хворих даної категорії (табл. 1).

Вивчення особливостей стану мікрогемодинаміки за допомогою кон'юнктивальної біомікроскопії (табл. 2) дало такі результати. У осіб контрольної групи візуально визначався гомогенний, швидкий, ламінарний кон'юнктивальний кровоток. Ознак внутрішньосудинної агрегації еритроцитів (KI_3) та периваскулярного набряку (KI_1) практично не виявлено. Капілярна сітка утворена послідовним розгалуженням артеріол. Загальний кон'юнктивальний індекс для даної групи становив $(1,191 \pm 0,035)$ бала.

Спостереження за кон'юнктивальною мікрогемодинамікою у хворих з післягіпоглікемічною енцефалопатією показали, що для даного захворювання характерно поєднання дегенеративних змін з боку судинної стінки та внутрішньосудинної патології. У обстежених хворих спостерігався периваскулярний набряк, про що свідчить вірогідне ($p < 0,05$) у порівнянні з групою контролю збільшення KI_1 до $(0,961 \pm 0,051)$ бала. З боку судинної стінки мали місце нерівномірність калібру судин, м'якочисельність, венозний застій та утворення судинних клубочків: KI_2 вірогідно ($p < 0,05$) збільшується до $(3,85 \pm 0,091)$ бала у порівнянні з контролем. По відношенню до контролю вірогідно ($p < 0,05$) збільшилась і внутрішньосудинна агрегація еритроцитів у венозному секторі мікроциркуляції: KI_3 дорівнював $(1,32 \pm 0,051)$, $p < 0,05$. Загальний кон'юнктивальний показник достовірно ($p < 0,05$) підвищився до $(6,163 \pm 0,261)$ бала (табл. 2).

Отримані дані показали, що зміни в дрібних судинах наявні вже на початкових стадіях формування післягіпоглікемічної енцефалопатії на ґрунті частих метаболічно-ішемічних

Таблиця 1. Показники СШК в каротидному і вертебробазиллярному басейні у здорових осіб та у хворих з післягіпоглікемічною енцефалопатією, см/с

Судина	Півкуля	Група	
		контролю	хворих з післягіпоглікемічною енцефалопатією
<i>Каротидний басейн</i>			
СМА	Домінантна	55,98±1,63	56,75±2,83*
	Недомінантна	53,10±1,69	53,78±2,74*
ПМА	Домінантна	44,61±1,62	46,43±2,62*
	Недомінантна	41,70±1,15	42,69±2,50*
<i>Вертебробазиллярний басейн</i>			
ЗМА	Домінантна	27,14±0,93	22,72±1,54 [#]
	Недомінантна	29,21±0,73	24,88±1,63 [#]
ХА	Домінантна	39,67±1,43	32,19±2,07*
	Недомінантна	45,27±2,30	30,68±1,51*
ОА		39,17±1,34	31,56±1,80*

Примітка. Достовірно в порівнянні з контролем: * $p > 0,05$; $^{\#}$ $p < 0,05$.

Таблиця 2. Показники кон'юнктивальної біомікроскопії у здорових осіб та хворих з післягіпоглікемічною енцефалопатією, бали

Показник мікроциркуляторного русла	Група	
	контролю	хворих з післягіпоглікемічною енцефалопатією
KI ₁	0,238±0,042	0,961±0,051*
KI ₂	0,810±0,035	3,850±0,091*
KI ₃	0,143±0,028	1,320±0,051*
KI ₀	1,191±0,035	6,130±0,241*

* p<0,05 у порівнянні з контролем.

змін, які сприяють судинним порушенням. Вивчивши стан магістральних артерій голови, ми дійшли висновку, що порушення макроциркуляції не є чільною патогномонічною ознакою розвитку даної енцефалопатії, оскільки виявлено лише ураження дрібних судин — ЗМА. Ймовірно, поєднання недостатності кровоплину по вказаних судинах у хворих з діабетичною ретинопатією сприяють раннім зоровим розладам.

Таким чином, на підставі дослідження макро- та мікроциркуляції у хворих з частими гіпоглікеміями можна стверджувати про негативний вплив останніх на стан циркуляції крові по судинах дрібного та середнього калібру, що, в свою чергу, повинно спонукати до призначення даній категорії хворих судинно-активних середників, особливо тих, які покращують реологічні властивості крові та мікроциркуляцію.

Список літератури

1. Паньків В.І. Епидемиология сахарного диабета. Проблемы эндокринологии 1995; 41, 3: 44–46.
2. Скоромец А.А., Баранцевич Е.Р., Петрова Н.Н., Мельникова Е.В. Комплексная оценка эффективности лечения диабетической энцефалопатии. Журн. неврологии и психиатрии 2002; 102, 3: 30–32.
3. World Health Organization. Application of the International Classification of Diseases to Neurology Second Edition. Geneva, 1997. 574 p.
4. Шпрах В.В., Фалилеева Л.А., Акулова Е.М. и др. Дисциркуляторная энцефалопатия у больных сахарным диабетом. Неврол. журн. 1998; 3, 6: 32–34.
5. Мищенко Т.С., Перцева Т.Г., Мищенко В.Н. Сахарный диабет и цереброваскулярные заболевания. Междунар. неврол. журн. 2005; 4: 29–34.
6. Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group I: Epidemiology. Circulation 2002; 105: 132–137.
7. Ефимов А., Зуева Н., Скробонская Н. Диабетические ангиопатии: этиология и патогенез. Ліки України 2004; Листопад: 36–38.
8. Mayaudon H., Dupuy O., Bordier L., Bauduceau B. Risque cardiovasculaire absolu chez le diabétique. Press Med. 2000; 29, 25: 1397–1400.
9. Никитин Ю.М. Ультразвуковая доплерография в диагностике поражений магистральных артерий головы и основания мозга. М.: Спектрмед, 1995. 45 с.
10. Волков В.С., Цикулин А.Е. Динамика микроциркуляции у больных гипертонической болезнью. Микроциркуляторные аспекты сердечно-сосудистых заболеваний. Казань, 1982: 37–39.

МАКРО- И МИКРОЦИРКУЛЯЦИЯ У БОЛЬНЫХ С ПОСЛЕГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ А.В. Паенок

Проведено комплексное изучение макроциркуляции (методом транскраниальной доплерографии) и микроциркуляции (методом конъюнктивальной биомикроскопии) у 19 больных с ранней послегипоглицемической энцефалопатией. Выявлены значительные нарушения микроциркуляции и снижение линейной скорости кровотока по задним мозговым артериям. Указанные изменения разрешают рекомендовать применение сосудистоактивной терапии уже на начальных этапах заболевания.

Ключевые слова: послегипоглицемическая энцефалопатия, инсулинзависимый сахарный диабет, транскраниальная доплерография, конъюнктивальная биомикроскопия.

MACRO- AND MICROCIRCULATION AT PATIENTS WITH POSTHYPOGLYCEMIC ENCEPHALOPATHY A.V. Payenok

Complex studying macrocirculation (by a transcranial dopplerographic method) and microcirculation (by a conjunctivae biomicroscopy method) at 19 patients with early posthypoglycemic encephalopathy is lead. Significant infringements of microcirculation and decrease in linear speed of a blood-groove on back brain arteries are revealed. The specified changes allow recommending application vasoactive therapy already at the initial stages of disease.

Key words: posthypoglycemic encephalopathy, insulin-dependent diabetes, transcranial dopplerographic, conjunctivae biomicroscopy.

Поступила 12.03.07

СОСТОЯНИЕ ВЕГЕТАТИВНОГО ТОНУСА У ПОДРОСТКОВ С ГИПЕРКИНЕТИЧЕСКИМИ И ПОВЕДЕНЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

В.Л. Гавенко, Т.П. Мозговая

Харьковский государственный медицинский университет

Проведена оценка функционирования вегетативной нервной системы у «проблемных» школьников и подростков с гиперкинетическими и поведенческими расстройствами. Изучено исходное состояние вегетативного тонуса с определением вегетативного индекса Кердо, коэффициента Хильдебранта и показателя минутного объема крови. Выявлены особенности вегетативной дисфункции у подростков исследуемых групп. Установлена взаимосвязь поведенческих расстройств у подростков с нарушениями регуляции на уровне надсегментарных вегетативных механизмов.

Ключевые слова: *подростки, поведенческие расстройства, вегетативный тонус, патогенез.*

Вегетативная нервная система (ВНС) является одним из основных регуляторов по поддержанию гомеостаза и приспособления организма к изменениям внешней среды [1]. Нарушение гомеостаза проявляется не только множеством разнообразных вегетативных расстройств, но и существенно меняет поведение человека. Кроме того, вегетативная нервная система обеспечивает различные формы психической и физической деятельности, необходимой для осуществления конкретных форм поведения, в том числе и в экстремальных состояниях [2, 3]. В настоящее время состояние ВНС у детей и подростков широко изучается [4–7], однако особенности вегетативной регуляции у подростков с гиперкинетическими и поведенческими расстройствами изучены недостаточно.

Цель исследования — изучение исходного состояния вегетативного тонуса подростков и его роль в формировании гиперкинетических и поведенческих расстройств.

Материал и методы. Обследовано 307 подростков мужского пола в возрасте 11–15 лет. Первую группу составили 202 подростка, госпитализированных в детское отделение психиатрической больницы по поводу гиперкинетических и поведенческих расстройств (клиническая группа). Наибольшая часть подростков этой группы была госпитализирована в связи с двигательной расторможенностью, дефицитом внимания и возникающими в связи с этим проблемами с обучением, эмоционально-волевой неустойчивостью и диссоциальным поведением. Последнее проявлялось в противоречии моральным, социальным, а иногда и законодательным установкам общества. Наиболее характерными проявлениями

асоциального поведения были брутальность и эксплозивность как вербального, так и физического характера по отношению к окружающим, особенно детям младшего возраста или более слабым физически. Многие подростки имели токсикоманические наклонности (вдыхание паров клея, ацетона, непредписанное употребление лекарственных препаратов); некоторые занимались воровством, грабежом киосков, угоном и разбиванием легковых автомобилей, избиванием пожилых людей, своих родителей. Один из подростков находился под следствием за убийство. Подростки с делинквентными формами поведения состояли на учете в детской комнате милиции, на них были заведены уголовные дела; они проходили процедуру оформления в спецучреждение закрытого типа.

Кроме того, в первой же группе была выделена подгруппа подростков (1а), которую составили 128 воспитанников интерната, в течение многих лет пребывающих в условиях психической депривации. Данная подгруппа была образована в связи с тем, что в процессе исследования актуализировалась необходимость изучения роли психической депривации в формировании гиперкинетических и поведенческих расстройств. Часть детей являлись сиротами, потерявшими своих родителей в результате болезни, несчастных случаев, криминальных эксцессов. Большинство подростков воспитывалось в государственном учреждении в связи с лишением родителей родительских прав из-за асоциального образа жизни: злоупотребления психоактивными веществами, изживенческого образа жизни, отсутствия должного ухода, обучения, воспитания своих детей и жестокого с ними обращения.

Вторую группу обследованных составили 56 подростков — «проблемные» школьники, которые обучались в общеобразовательной школе и представляли собой контингент «трудных» подростков из-за своего дезорганизующего поведения. Во время занятий такие подростки вели себя шумно, отвлекались на посторонние малозначимые предметы, мешали педагогам вести урок, а окружающим ученикам — полноценно заниматься. Обучение в школе для них было существенно затруднено. Кроме того, у подростков не складывались взаимоотношения с родителями, педагогами и со сверстниками.

Третью группу (сравнения) составили 49 подростков, которые кроме обучения в общеобразовательной школе занимались различными видами спорта в спортивной школе. Главным критерием отбора подростков этой группы было наличие у них высокой степени социальной адаптации, соблюдение моральных и социальных установок поведения в условиях коллектива и общества. Эти дети не создавали проблем во взаимоотношениях с педагогами и родителями; их взаимоотношения со сверстниками отличались живостью и искренностью эмоциональных проявлений. Им свойственны такие качества, как организованность и обязательность. Подростки этой группы проявляли самостоятельность, собранность и высокую приспособляемость: без сопровождения взрослых передвигались по городу для проведения тренировок и участия в соревнованиях, были пунктуальны. Однако со свойственной им подростковой живостью многие из обследованных подростков группы сравнения были достаточно отвлекаемы, подвижны, а некоторые даже гипердинамичны.

При проведении исследования использовали клинический метод оценки состояния вегетативной нервной системы, в частности исходного уровня вегетативного тонуса с определением показателя вегетативного индекса (ВИ) Кердо, коэффициента Хильдебранта (Q), свидетельствующего о согласованности или рассогласованности функционирования некоторых систем организма, в данном случае дыхательной и сердечно-сосудистой, и определением минутного объема крови (МО) [2]. Полученные данные статистически обработаны. Достоверность различий сравниваемых показателей определяли с использованием t-критерия Стьюдента с достоверностью не ниже 95 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. При анализе результатов оценки вегетативного тонуса с определением ВИ Кердо было выявлено разнообразие показателей ВИ как положительного, так и отрицательного значения. Было решено провести структурирование полученной

базы данных. Кроме общепринятого нулевого значения ВИ Кердо [2], свидетельствующего о полном вегетативном равновесии (эйтонии) в сердечно-сосудистой системе, показатели были сгруппированы следующим образом: 1–3 — уровень значений, предполагающий незначительную склонность к симпатикотонии; 4–20 — умеренная симпатикотония; 21–40 — высокая симпатикотония; 41–60 — гиперсимпатикотония. Отрицательные значения показателей имели соответствующую градацию и отражали уровень парасимпатикотонии: -1–-3 — незначительная склонность к парасимпатикотонии; -4–-20 — умеренная парасимпатикотония; -21–-40 — высокая парасимпатикотония; -41–-60 — гиперпарасимпатикотония. Проанализировав результаты исследования, мы выявили, что подростков с эитонией было крайне мало во всех трех группах обследованных: ($1,49 \pm 0,84$) % ($p > 0,05$) в 1-й группе, ($1,56 \pm 1,07$) % ($p > 0,05$) в подгруппе 1а; ($2,04 \pm 1,98$) % в группе сравнения (таблица). Во 2-й группе подростков с эитонией не было, а незначительная склонность к симпатикотонии в наибольшей степени была распространена именно среди них — ($8,93 \pm 3,73$) % ($p > 0,05$). В ($6,12 \pm 3,36$) % случаев этот показатель проявился у подростков группы сравнения; у ($5,47 \pm 1,97$) % подростков 2-й группы ($p > 0,05$) и у ($4,46 \pm 1,42$) % подростков 1-й группы с незначительной склонностью к симпатикотонии ($p > 0,05$). Наименее часто умеренно выраженная симпатикотония отмечалась в группе сравнения — у ($44,90 \pm 6,96$) % подростков, несколько реже в подгруппе 1а — ($41,41 \pm 4,27$) % ($p > 0,05$) и в 1-й группе — ($36,63 \pm 3,32$) % подростков ($p > 0,05$); во 2-й группе — ($28,57 \pm 5,92$) % случаев ($p < 0,05$). Высокая симпатическая напряженность проявилась у подростков 2-й группы — ($42,86 \pm 6,48$) % случаев; в ($26,73 \pm 3,05$) % случаев ($p < 0,05$) в 1-й группе и в ($24,22 \pm 3,71$) % ($p < 0,05$) — в подгруппе 1а. Немного меньше таких подростков в группе сравнения — ($20,41 \pm 5,64$) %. Гиперсимпатическая напряженность чаще всего наблюдалась во 2-й группе — ($8,93 \pm 3,73$) %, вдвое меньше в группе сравнения — ($4,08 \pm 2,77$) % ($p > 0,05$) и достоверно меньше в 1-й группе подростков — ($1,49 \pm 0,84$) % ($p < 0,05$), включая воспитанников интерната — ($0,78 \pm 0,76$) % ($p < 0,05$). Оценив склонность вегетативной нервной системы подростков к парасимпатикотонии, мы выявили, что в 1-й группе и в подгруппе 1а было наибольшее количество подростков с незначительными проявлениями парасимпатической активности — ($8,42 \pm 1,91$) % и ($7,03 \pm 2,21$) % ($p < 0,05$) соответственно; вдвое меньше подростков с незначительным превалированием парасимпатических влияний выявлено

Частота встречаемости показателей вегетативного тонуса у обследованных подростков, %

Составляющая ВНС	Оценочные интервалы в баллах	1-я группа (клиническая)		2-я группа («проблемных» школьников)	3-я группа (сравнения)
		в целом	воспитанники интерната		
ВИ	0	1,49±0,84; p _{1,3} >0,05	1,56±1,07; p _{1a,3} >0,05	0	2,04±1,98
	1–3	4,46±1,42; p _{1,3} >0,05	5,47±1,97; p _{1a,3} >0,05	8,93±3,73; p _{2,3} >0,05	6,12±3,36
	4–20	36,63±3,32; p _{1,3} >0,05	41,41±4,27; p _{1a,3} >0,05	28,57±5,92; p _{2,3} <0,05	44,90±6,96
	21–40	26,73±5,05; p _{1,2} <0,05	24,22±3,71; p _{1a,2} <0,05	42,86±6,48	20,41±5,64; p _{2,3} <0,05
	41–60	1,49±0,84; p _{1,2} <0,05	0,78±0,76; p _{1a,2} <0,05	8,93±3,73	4,08±2,77; p _{2,3} >0,05
	-1–-3	8,42±1,91; p _{1,2} <0,05	7,03±2,21; p _{1a,2} <0,05	1,79±1,74	4,08±2,77; p _{2,3} >0,05
	-4–-20	17,82±2,64; p _{1,2} <0,05	17,19±3,27; p _{1a,2} <0,05	8,93±3,73	14,29±4,90; p _{2,3} >0,05
	-21–-40	2,97±1,17; p _{1,3} >0,05	2,34±1,31; p _{1a,3} >0,05	0	4,08±2,77
	-41–-60	0	0	0	0
Q	Норма	88,61±2,19; p _{1,3} >0,05	89,06±2,70; p _{1a,3} >0,05	92,86±3,37; p _{2,3} >0,05	93,88±3,36
	4,9	2,97±1,17; p _{1,3} >0,05	1,56±1,07; p _{1a,3} >0,05	3,57±2,43; p _{2,3} >0,05	4,08±2,77
	< 2,8	8,42±1,91; p _{1,3} <0,05	9,38±2,53; p _{1a,3} <0,05	3,57±2,43; p _{2,3} >0,05	2,04±1,98
МО	Норма (3,0–4,5)	59,90±3,38; p _{1,3} >0,05	57,81±4,28; p _{1a,3} >0,05	66,07±6,20; p _{2,3} >0,05	65,31±6,66
	>4,5	8,42±1,91; p _{1,2} <0,05	7,81±2,32; p _{1a,2} <0,05	19,64±5,20	8,16±3,83; p _{2,3} <0,05
	<3,0	31,68±3,21; p _{1,2} <0,05	34,38±4,11; p _{1a,2} <0,05	14,29±4,58	26,53±6,18; p _{2,3} >0,05

Примечание. Достоверность различий между показателями: p_{1,2} — 1-й и 2-й группы; p_{1a,2} — подгруппы 1а и 2-й группы; p_{1,3} — 1-й и 3-й группы; p_{1a,3} — подгруппы 1а и 3-й группы; p_{2,3} — 2-й и 3-й группы.

в группе сравнения — (4,08±2,77) % (p>0,05), и меньше всего они проявились у подростков 2-й группы — в (1,79±1,74) % случаев. Умеренная склонность к парасимпатикотонии чаще всего наблюдалась у подростков с гиперкинетическими и поведенческими расстройствами — (17,82±2,64) % (p<0,05) в 1-й группе и (17,19±3,27) % (p<0,05) в подгруппе 1а. В группе сравнения данная выраженность парасимпатической активности отмечалась в (14,29±4,90) % случаев (p>0,05) и у подростков 2-й группы — в (8,93±3,73) % . Подростков с высокой парасимпатической напряженностью в клинической группе было выявлено минимальное количество — (2,97±1,17) % (p>0,05) в 1-й группе и (2,34±1,31) % (p>0,05)

в подгруппе 1а. У школьников 2-й группы данный вид активности не наблюдался. Он проявился у (4,08±2,77) % подростков группы сравнения. Гиперпарасимпатическая напряженность у обследованных подростков выявлена не была. Кроме того, в оценку показателей функционирования ВНС обследованных подростков было включено изучение межсистемных отношений, которое определяется с помощью Q. Отклонения Q от нормы свидетельствуют о степени рассогласованности в деятельности отдельных висцеральных систем, в частности дыхательной и сердечно-сосудистой. В процессе исследования выявлено, что у (93,88±3,36) % подростков группы сравнения Q варьировал в пределах нормы, отра-

жая тем самым согласованное функционирование висцеральных систем организма; эта же тенденция наблюдалась у подростков с гиперкинетическими и поведенческими расстройствами — в $(88,61 \pm 2,19) \%$ ($p > 0,05$) в 1-й группе, в $(89,06 \pm 2,70) \%$ ($p > 0,05$) в подгруппе 1а и в $(92,86 \pm 3,37) \%$ ($p > 0,05$) у подростков 2-й группы. Увеличение Q, свидетельствующее о преобладании симпатической активности в дисрегуляции дыхательной и сердечно-сосудистой систем, отмечалось у небольшого числа обследованных подростков ($p > 0,05$), что позволяет расценить незначительность данных результатов, а значит, отсутствие симпатических влияний. Наибольшая частота встречаемости низкого Q у подростков была в подгруппе 1а — $(9,38 \pm 2,53) \%$ ($p < 0,05$) и у подростков клинической группы — $(8,42 \pm 1,91) \%$ ($p < 0,05$). Достоверно реже показатели низкого Q отмечались у подростков 2-й группы — $(3,57 \pm 2,43) \%$ ($p > 0,05$) и группы сравнения — $(2,04 \pm 1,98) \%$, что свидетельствует о преобладании парасимпатического отдела ВНС в структуре межсистемной дисрегуляции.

Одним из показателей состояния вегетативного тонуса является МО. Его исследовали непрямым способом Лиле–Штрандера и Цандера; для оценки полученных результатов использовали стандартную схему расчета [2]. Показатели МО крови, которые варьировали в пределах нормы, отмечались более чем у половины подростков: в $(59,90 \pm 3,38) \%$ случаев ($p > 0,05$) в 1-й группе, в том числе $(57,81 \pm 4,28) \%$ ($p > 0,05$) в подгруппе 1а; $(66,07 \pm 6,20) \%$ ($p > 0,05$) у подростков 2-й группы и в $(65,31 \pm 6,66) \%$ случаев у подростков группы сравнения, что совпадало с данными [1]. Повышение МО как свидетельство преобладания симпатического тонуса чаще всего встречалось у подростков 2-й группы: в $(19,64 \pm 5,20) \%$ — и вдвое реже у подростков других групп: в $(8,42 \pm 1,91) \%$ ($p < 0,05$) — в 1-й; в $(7,81 \pm 2,32) \%$ ($p < 0,05$) — в подгруппе 1а и в $(8,16 \pm 3,83) \%$ случаев ($p < 0,05$) — в группе сравнения. Снижение показателя МО, свидетельствующее в пользу парасимпатикотонии, преобладало у подростков подгруппы 1а — $(34,38 \pm 4,11) \%$ ($p < 0,05$) и у подростков 1-й группы — $(31,68 \pm 3,21) \%$ ($p < 0,05$). В группе сравнения и во 2-й группе парасимпатикотония наблюдалась в $(26,53 \pm 6,18) \%$ и $(14,29 \pm 4,58) \%$ случаев ($p < 0,05$) соответственно.

Таким образом, вегетативное реагирование обследованных подростков всех групп представляло собой разнородную картину ответных реакций ВНС, однако в процессе исследования удалось определить общие и частные характеристики этого реагирования. Вегетативное равновесие имело очень низкую распространенность у всех обследованных

подростков, в то время как по данным [1] оно наблюдается у половины здоровых подростков мужского пола. Кроме того, у подростков всех групп отсутствовала гиперпарасимпатикотония и у минимума проявилась высокая склонность к парасимпатикотонии, что является признаком достаточных компенсаторных возможностей ВНС. Межсистемное функционирование дыхательной и сердечно-сосудистой систем у большинства подростков не нарушалось. Показатели МО крови у значительной части подростков отображали вегетативное равновесие, у остальных преобладали парасимпатикотонические влияния. У подростков 1-й группы и подгруппы 1а отмечен широкий спектр вегетативных нарушений от незначительной вегетативной лабильности до вегетативной дисфункции. По показателю ВИ Кердо у двух третей подростков установлен умеренно выраженный и высокий уровень симпатикотонической направленности, и лишь у пятой части подростков имела место парасимпатикотоническая активность вегетативной дисрегуляции. Показатели МО крови и межсистемной регуляции у подростков с гиперкинетическими и поведенческими расстройствами в основном отражали сбалансированное функционирование ВНС и частично — проявления парасимпатикотонической активности. В структуре вегетативной лабильности по показателю ВИ Кердо подростки 2-й группы отличались от подростков 1-й группы тем, что симпатикотоническая активность преобладала у них как в количественном, так и в качественном выражении. Кроме того, преобладание симпатического звена ВНС у подростков 2-й группы было подтверждено значениями показателя МО крови. При этом удельный вес парасимпатических влияний у них значительно уступал симпатикотоническим, межсистемная регуляция имела более гармоничный вариант вегетативного баланса. У подростков группы сравнения в общей структуре вегетативной лабильности также преобладала симпатикотоническая активность, как и у подростков 2-й группы, однако качественные характеристики отличались более низким уровнем проявления и распространенности. Межсистемное равновесие у подростков 3-й группы по сравнению с подростками 1-й и 2-й групп было более стабильным, а парасимпатические влияния носили умеренный характер.

Выводы

1. В состоянии исходного вегетативного тонуса обследованных подростков выявлен полиморфизм вегетативных нарушений функционирования вегетативной нервной системы, имеющий общие закономерности. У всех подростков отмечалось смещение общего ис-

ходного тонуса в виде низкой распространенности вегетативного равновесия, отсутствие гиперпарасимпатикотонии и преобладающее влияние симпатического отдела вегетативной нервной системы. Превалирование симпатикотонии свидетельствует о том, что в организации исходных вегетативных нарушений ведущая роль принадлежит эрготропным механизмам, а значит, существует нарушение регуляции на уровне надсегментарных вегетативных аппаратов, которые взаимосвязаны с центрами поведения и могут рассматриваться как один из механизмов формирования поведенческих расстройств у подростков.

2. В структуре вегетативной дисрегуляции у подростков с гиперкинетическими и поведенческими расстройствами отмечалось соче-

тание умеренно выраженного и высокого уровней симпатикотонической активности и парасимпатикотонической направленности вегетативной дисрегуляции. У «проблемных» школьников доминировали проявления высокой симпатико- и гиперсимпатикотонии на фоне незначительной активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы. Преобладающие у социально адаптированных подростков симпатикотонические влияния качественно отличались от таковых у «проблемных» школьников и подростков с гиперкинетическими и поведенческими расстройствами более низким уровнем выраженности; межсистемное равновесие было более стабильно, парасимпатические влияния носили умеренный характер.

Список литературы

1. Сборник методик и тестов исследования вегетативного отдела нервной системы; Под общей ред. Ю.Л. Курако. Одесса, 1999: 68–81.
2. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение; Под ред. А.М. Вейна. М.: Мед. информ. агентство, 2000. 752 с.
3. *Макієнко Т.С.* Особливості клінічного перебігу вегетативних дисфункцій у підлітків Українського полісся. Укр. мед. часопис 2001; 3 (23): 66–69.
4. *Лоук Е.В.* Вегетативный гомеостаз у детей с перинатальным гипоксическим поражением мозга до и после лечения нимотопом. Укр. вісн. психоневрології 2002; 10, 3 (32): 12–14.
5. *Шамансуров Ш.Ш., Рубина С.М.* Синдром вегетативной дистонии у детей, больных первично- и вторично-генерализованной эпилепсией (клинико-энцефалографические данные). Журн. невропатологии и психиатрии 1991; 91, 8: 23–26.
6. *Прохоров Е.В., Бурак В.Н.* Взаимосвязь некоторых показателей эндокринной и простаноидной активности при вегетососудистой дисфункции по гипотензивному типу у подростков. Укр. мед. часопис 2002; 3 (29): 132–135.
7. *Мачерет Е.Л., Мурашко Н.К., Писарчук А.В.* Методы диагностики вегетативной дисфункции. Укр. мед. часопис 2000; 2 (16): 89–93.

СТАН ВЕГЕТАТИВНОГО ТОНУСУ У ПІДЛІТКІВ З ГІПЕРКІНЕТИЧНИМИ І ПОВЕДІНКОВИМИ РОЗЛАДАМИ *В.Л. Гавенко, Т.П. Мозгова*

Проведена оцінка функціонування вегетативної нервової системи у «проблемних» школярів і підлітків з гіперкінетичними і поведінковими розладами. Вивчено початковий стан вегетативного тонусу з визначенням вегетативного індексу Кердо, коефіцієнта Хільдебранта і показника хвилинного об'єму крові. Виявлено особливості вегетативної дисфункції у підлітків досліджуваних груп. Встановлено взаємозв'язок поведінкових розладів у підлітків з порушенням регуляції на рівні надсегментарних вегетативних механізмів.

Ключові слова: підлітки, поведінкові розлади, вегетативний тонус, патогенез.

STATE OF VEGETATIVE TONUS IN ADOLESCENTS WITH HYPERKINETIC AND BEHAVIORAL DISORDERS *V.L. Gavenko, T.P. Mozgovaya*

Research of functioning of vegetative nervous system in «problem» schoolchildren and adolescents with hyperkinetic and behavioral disorders was performed. The original state of vegetative tonus with obvious estimation of vegetative index of Kerdo, coefficient of Hilderbrandt and cardiac output was studied. Features of vegetative dysfunction in adolescents of examined groups were revealed. The correlations between behavioral disorders in adolescents with disorders of suprasegmentary vegetative mechanisms were established.

Key words: adolescents, behavioral disorders, vegetative tonus, pathogenesis.

Поступила 14.02.07

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ТЕРАПИИ НЕПСИХОТИЧЕСКИХ ДЕПРЕССИВНЫХ РАССТРОЙСТВ, СОПРОВОЖДАЮЩИХСЯ СУИЦИДАЛЬНЫМ ПОВЕДЕНИЕМ

А.М. Кожина, Е.Д. Головки

Харьковский государственный медицинский университет

Для оптимизации терапевтических подходов к коррекции непсихотических депрессивных расстройств, которые сопровождаются суицидальным поведением лиц молодого возраста, проведено комплексное обследование 75 больных обоих полов с непсихотическими депрессивными расстройствами, которые совершили суицидальную попытку. Выделены тревожный, неврастенический и тревожно-тоскливый варианты психопатологической симптоматики. Разработана патогенетически обоснованная система коррекции депрессивных расстройств, сопровождающихся суицидальным поведением, которая включает в себя применение комплексных психокоррекционных программ в сочетании с медикаментозной коррекцией.

Ключевые слова: суицид, непсихотические депрессивные расстройства, психокоррекционные программы.

Проблема депрессивных расстройств является одной из актуальных в теории и практике современной медицины. Депрессивные и ассоциированные с ними (коморбидные) тревожные, фобические, обсессивные и соматоформные расстройства относятся к числу самых распространенных форм психической патологии. Так, по данным Всемирной организации здравоохранения к началу XXI века удельный вес депрессивных и тревожных расстройств составил около 40 % в общей структуре зарегистрированной в мире психической патологии [1, 2].

В настоящее время Украина вошла в группу стран с высоким уровнем суицидальной активности — более 5,2 самоубийств на 1 тыс. населения в год. Ежегодно около 15 тыс. человек заканчивают жизнь самоубийством, что превышает количество случаев гибели вследствие насильственной смерти более чем на 30 % [3].

На протяжении последнего десятилетия во всем мире депрессивные состояния приобретают угрожающие масштабы, наносят экономический вред обществу. Повышение риска осуществления аутоагрессивных действий у больных с депрессивными расстройствами свидетельствует о несомненной актуальности проблемы эффективного и адекватного лечения лиц с депрессивными расстройствами, имеющей как медицинское, так и социальное значение [2, 3].

Изложенное определило актуальность настоящего исследования, целью которого являлась оптимизация терапевтических подходов к коррекции непсихотических депрессивных расстройств, сопровождающихся суицидальным поведением, у лиц молодого возраста.

Материал и методы. С позиций системного подхода проведено комплексное обследова-

ние 75 больных обоего пола в возрасте 17–35 лет, совершивших суицидальную попытку и находящихся на обследовании и лечении в психиатрических отделениях Харьковской областной клинической психиатрической больницы № 3 с диагнозами смешанное тревожно-депрессивное расстройство F41.2 (29,5 % обследованных), острая реакция на стресс F43.0 (33,4 %), кратковременная депрессивная реакция F43.20 (20,5 %) и пролонгированная депрессивная реакция F43.21 (16,6 %).

Обследованные пациенты не имели психических заболеваний в анамнезе и ранее у психиатра не наблюдались, а психопатологические реакции в период совершения суицида носили характер преходящих ситуационных расстройств и депрессивных реакций.

Использовали следующие методы исследования: клинико-психопатологический, включающий в себя изучение жалоб, оценку психического статуса больных с выделением основных психопатологических синдромов и их динамики, в качестве диагностических критериев — критерии МКБ-10; клинико-анамнестический; катамнестический; психодиагностический с использованием шкал тревоги и депрессии Гамильтона (М. Hamilton, 1967 г.), адаптированных к МКБ-10 (Г.Л. Пантелеева, 1988 г.); шкалы Монтгомери–Айсберга (S.A. Montgomery, M. Asberg, 1979 г.), адаптированной к МКБ-10 (G.D. Guelfi, 1993 г.), больничной шкалы тревоги и депрессии (HADS; A.S. Zigmond, R.P. Snaith, 1983 г.); клинико-биохимический с использованием флуориметрических методов, включающих оценку концентрации серотонина в крови по интенсивности флуоресценции флуорофора при конденсации с нингидрином (Л.С. Костюковская, 1993 г.), изуче-

ние концентрации мелатонина в плазме крови по реакции с ортофталевым альдегидом (Т.П. Бойко, Л.С. Костюковская, 2001 г.); методы математической статистики.

Результаты и их обсуждение. Как показали результаты исследования, для клинической картины депрессивных расстройств характерны предъявляемые больными жалобы на сниженный фон настроения — у $(79,5 \pm 2,8) \%$ обследованных, подавленность — у $(46,2 \pm 3,4) \%$, плаксивость — у $(37,4 \pm 3,3) \%$, чувство грусти, тоски — у $(39,5 \pm 3,3) \%$ опрошенных, чувство тревоги, постоянного внутреннего напряжения — у $(44,6 \pm 3,4) \%$, нежелание общаться со сверстниками — у $(42,3 \pm 3,4) \%$, плохую переносимость шума и яркого света $(35,6 \pm 3,3) \%$, головные боли — у $(45,2 \pm 3,4) \%$, головокружения — у $(33,7 \pm 3,2) \%$, тошноту — у $(25,7 \pm 3,1) \%$, чувство нехватки воздуха — у $(25,9 \pm 3,1) \%$, мышечное напряжение — у $(37,4 \pm 3,3) \%$, мышечные боли — у $(22,4 \pm 2,8) \%$, парестезии — у $(33,1 \pm 3,2) \%$, нарушения цикла сон-бодрствование — у $(76,2 \pm 2,9) \%$, общую слабость, вялость и быструю утомляемость — у $(56,2 \pm 3,4) \%$. У $(64,7 \pm 3,3) \%$ обследованных возникают состояния растерянности, у $(73,2 \pm 3,1) \%$ — явления повышенной восприимчивости к ранее нейтральным раздражителям ($p < 0,05$).

Обследованные отмечают у себя периоды нетерпимости к себе — в $(47,3 \pm 3,4) \%$, неспособность к самоконтролю — в $(45,2 \pm 3,4) \%$ и адекватной оценки последствий своих поступков — в $(36,1 \pm 3,3) \%$ ($p < 0,05$).

Нарушение запоминания текущих событий отметили у себя $(47,7 \pm 3,4) \%$ обследованных больных. Довольно часто встречаются навязчивые воспоминания пережитого — в $(20,3 \pm 4,3) \%$ случаев, возникающие внезапно, независимо от желания. Жалобы на повышенную истощаемость внимания предъявляли $(41,8 \pm 3,4) \%$ больных. $(45,1 \pm 3,4) \%$ обследованных отмечали трудности в понимании смысла полученной информации, а $(41,7 \pm 3,4) \%$ жаловались на наличие навязчивых мыслей и опасений ($p < 0,05$).

В клинической картине депрессивных расстройств наиболее часто наблюдаются подавленность настроения — у $79,5 \%$ обследованных и аффект тоски (скука, уныние, грусть, печаль) — у $44,6 \%$, астенические симптомы (повышенная утомляемость, слабость, вялость, раздражительность при напряжении и утомлении, повышенная восприимчивость к ранее нейтральным раздражителям, трудность в концентрации внимания, повышенная истощаемость внимания, трудность в запоминании текущих событий) — у $35,7 \%$, а также различные тревожные проявления (внутреннее напряжение с невозможностью рассла-

биться, различного рода страхи, немотивированное беспокойство, тревога) — у $68,9 \%$. В ряде случаев отмечались кратковременные бурные реакции на незначительные эмоциональные события ($36,9 \%$), несоответствие эмоциональных реакций ситуации ($25,1 \%$).

У большинства ($72,4 \%$) больных были выявлены различные нарушения цикла сон-бодрствование. Наиболее распространенными были трудности засыпания с частыми пробуждениями и кошмарными сновидениями, ранние пробуждения с отсутствием свежести после сна. При этом нередким было сочетание нарушений засыпания, поверхностный сон и ранние пробуждения.

Особенностью депрессивных расстройств явилась их массивная соматизация, характеризующаяся полиморфными вегетовисцеральными расстройствами — у $68,7 \%$ обследованных.

На основе данных анамнеза, клинико-психопатологического исследования и показателей по шкалам Гамильтона, Монтгомери-Айсберга и больничной шкале тревоги и депрессии выделены следующие варианты психопатологической симптоматики: тревожный — в $44,3 \%$ случаев, неврастенический — в $38,9 \%$ и тревожно-тоскливый — в $16,8 \%$ случаев.

Тревожный вариант, как правило, развивался в результате кратковременной, внезапной и индивидуально значимой психогении. Для него характерны тяжелая либо умеренно выраженная тревога и депрессия по шкале Гамильтона, клинические либо субклинические проявления тревоги и депрессии по больничной шкале тревоги и депрессии, большой либо умеренный депрессивный эпизод по шкале Монтгомери-Айсберга. Доминирование общего тревожного фона настроения, подавленности, раздражительности, гиперестезии, чувство тоски, тревоги, ожидания несчастья, внутреннего напряжения, беспокойства с невозможностью расслабиться, усиление тревоги на фоне оживления воспоминаний о психотравмирующей ситуации. Характерными были нарушения цикла сон-бодрствование. Отмечалась концентрация внимания на состоянии соматического неблагополучия, чему способствовали вегетососудистые пароксизмы, преимущественно кардиоваскулярного типа.

Неврастенический вариант формировался постепенно на фоне массивной психогении с длительными, непрогнозируемыми последствиями. Он характеризовался тяжелой либо умеренно выраженной тревогой и депрессией по шкале Гамильтона, клиническими и субклиническими проявлениями тревоги и депрессии по больничной шкале, большим либо умеренным депрессивным эпизодом по шкале Монтгомери-Айсберга. Неврастенический вариант включал в себя наряду с аффектом тос-

ки и тревоги разнообразные страхи и опасения, астенические проявления. Для этого варианта характерным является наличие в клинической картине вегетативных расстройств (сухость во рту, тахикардия, профузный пот, тремор, одышка, удушье, боли в груди, тошнота, дискомфорт в желудочно-кишечном тракте), имеющих симпатoadреналовую, вагоинсулярную или смешанную направленность.

Тревожно-тоскливый вариант развивался при длительном подостром психогенном воздействии и отличался депрессивными и тревожными расстройствами в рамках легкого эпизода по шкале Гамильтона, субклиническими проявлениями по больничной шкале тревоги и депрессии, малым депрессивным эпизодом по шкале Монтгомери–Айсберга. Характерными для данного варианта были относительно выраженная тревога, проявления слабовыраженной тоски, не проецирующейся в будущее, изменения структуры суточных колебаний настроения с выраженными проявлениями тоски именно в утренние часы в сочетании с грустью, подавленностью, апатией, отмечались ипохондрические и истерические включения.

Результаты проведенных биохимических исследований показали, что у обследованных наблюдается повышение концентрации серотонина в крови и уменьшение уровня мелатонина в плазме крови. У лиц с высокими значениями балла депрессии по диагностическим шкалам отмечено наибольшее повышение концентрации серотонина в крови и самый низкий уровень мелатонина в плазме крови. Показательным было значительное снижение соотношения мелатонин/серотонин в группе пациентов с высоким уровнем депрессии, которое статистически достоверно отличалось от аналогичного показателя у здоровых лиц и у пациентов с баллом депрессии менее 13 по шкале Гамильтона (таблица).

Базируясь на полученных данных, мы разработали патогенетически обоснованную систему коррекции депрессивных расстройств, сопровождающихся суицидальным поведением, включающую в себя применение комплексных психокоррекционных программ в сочетании с медикаментозной коррекцией.

Поскольку как депрессивные расстройства, так и связанное с ними суицидальное поведение ассоциированы в рамках моноамино-

вой теории депрессии, согласно которой торможение метаболического оборота серотонина в некоторых отделах мозга, в частности, в стволовых структурах и префронтальной коре, представляет собой один из нейробиологических механизмов формирования депрессии, оптимальными для терапии депрессивных расстройств являются ингибиторы обратного захвата серотонина, что обусловило применение в нашей работе препарата «Стимулотон».

Стимулотон является мощным ингибитором обратного захвата серотонина. Увеличивает синаптическую концентрацию серотонина и стимулирует серотонинергические эффекты в ЦНС. Активный ингредиент препарата сертралин избирательно угнетает обратный захват серотонина синапсами в головном мозге.

1 таблетка стимулотона содержит 50 либо 100 мг сертралина. Максимальная концентрация препарата в крови достигается на протяжении 4,5–8,5 ч после приема. В ходе проводимой фармакологической монотерапии применяли стимулотон в дозе 50 мг 1–2 раза в сутки на протяжении от 1 до 6 мес.

К преимуществам использования стимулотона в нашем исследовании следует отнести: широкий спектр эффективности в отношении всех видов депрессивных расстройств; создание стабильной концентрации препарата в крови (отсутствие «провалов» и «пиков») в течение 24 ч; удобство при применении высоких доз; назначение 1 или 2 раза в сутки, что, минимально обременяя пациента, обеспечивает соблюдение им режима лечения более надежно, чем при многократных приемах; отсутствие рецидивов при однократном пропуске приема препаратов.

Как показали результаты исследования, начальный антидепрессивный эффект препарата достигался через 2 нед регулярного приема, максимальный — на 6-й неделе лечения.

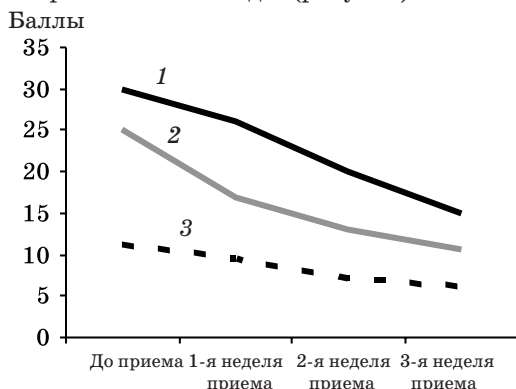
В целом стимулотон оказался эффективным у 87,9 % больных, у 68,1 % больных отмечалось полное, а у 23,8 % — частичное купирование депрессивной симптоматики. При оценке динамики показателей по психодиагностическим шкалам на 3-й неделе приема стимулотона отмечено снижение показателей до 13 баллов и меньше по шкале Гамильтона, 15 баллов и меньше по шкале Монтгомери–Айсберга, 7 баллов и менее по больничной шкале тревоги и депрессии,

Содержание биогенных аминов в крови обследованных, мкмоль/л

Показатель	Группа сравнения (практически здоровые)	Суицидальная попытка	
		истинная	аффективная
Серотонин	1,49±0,11 0,98–1,87	1,96±0,24	2,68±0,33*
Мелатонин	0,76±0,08 0,52–0,94 (м/с=0,51)	0,68±0,08 (м/с=0,35)	0,73±0,12 (м/с=0,27)

* $p < 0,05$ в сравнении с группой практически здоровых.

что свидетельствует об отсутствии депрессивно-го и тревожного эпизодов (рисунок).



Динамика показателей психодиагностических шкал: Монтгомери–Айсберга (1), Гамильтона (2) и больничной шкалы тревоги и депрессии (3) — на фоне применения препарата «Стимулотон»

После применения стимулотона происходит редукция тревожно-депрессивной симптоматики, исчезновение чувства грусти, тоски, внутреннего напряжения, нормализация фона настроения. Характерным было улучшение когнитивных показателей больных, исчезновение навязчивых воспоминаний пережитого и фобической симптоматики. Отмечалась стабилизация вегетативного статуса. Повысилась психофизическая активность, увеличилась уверенность в собственных силах и возможность, что позволило расширить контакты с окружающими и возобновить привычный двигательный режим. Эта особенность терапии

стимулотоном в полной мере соответствовала цели скорейшего купирования депрессивных расстройств (в течение 1–2 мес) и позволяла сократить сроки стабилизации состояния.

В результате исследования выявлена хорошая переносимость препарата, меньшая выраженность и частота побочных эффектов, особенно в отношении высших психических функций. Побочные действия препарата (сонливость, тахикардия, легкое подташнивание) отмечены у 9,7 % больных и являлись дозозависимыми.

Катамнестическим исследованием показана высокая эффективность предлагаемой монотерапии препаратом «Стимулотон». Так, у 83,8 % больных повторных суицидальных попыток не отмечалось, 16,2 % прошли повторные курсы комплекса терапевтических мероприятий в связи с дополнительными психотравмирующими обстоятельствами, при этом у данной категории больных суицидального поведения не отмечалось, а в клинической картине доминировала астеническая и тревожно-депрессивная симптоматика.

Выводы

1. Стимулотон хорошо переносится больными, достаточно безопасен и эффективен для купирования депрессивных нарушений в виде монотерапии.

2. «Стимулотон» — высокоэффективный препарат, используемый для коррекции депрессивных состояний психогенного происхождения, суицидальной активности и предотвращения аутоагрессивных намерений.

Список литературы

1. Марута Н.О. Сучасні депресивні розлади (клініко-психопатологічні особливості, діагностика, терапія). Укр. вісн. психоневрології 2001; 9, 4 (29): 79–83.
2. Подкорытов В.С., Чайка Ю.Ю. Депрессии. Современная терапия. Харьков: Торнадо, 2003: 9.
3. Юрева Л.Н. Клиническая суицидология. Днепрпетровск, 2006. 742 с.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ТЕРАПІЇ НЕПСИХОТИЧНИХ ДЕПРЕСИВНИХ РОЗЛАДІВ, ЩО СУПРОВОДЖУЮТЬСЯ СУЇЦИДАЛЬНОЮ ПОВЕДІНКОЮ

Г.М. Кожина, О.Д. Головка

З метою оптимізації терапевтичних підходів до корекції непсихотичних депресивних розладів, що супроводжуються суїцидальною поведінкою осіб молодого віку, проведено комплексне обстеження 75 хворих обох статей з непсихотичними депресивними розладами, які скоїли суїцидальну спробу. Виділено тривожний, неврастенічний і тривожно-тужливий варіанти психопатологічної симптоматики. Розроблено патогенетично обґрунтовану систему корекції депресивних розладів, що супроводжуються суїцидальною поведінкою. Дана система складається із поєднання комплексних психокорекційних програм і медикаментозної корекції.

Ключові слова: суїцид, непсихотичні депресивні розлади, психокорекційні програми.

THE MODERN APPROACH TO THERAPY OF NON-PSYCHOTIC DEPRESSIVE DISORDERS, ACCOMPANIED BY SUICIDAL BEHAVIOUR

A.M. Kozhina, O.D. Golovko

For optimization of therapeutic approaches for the correction of non-psychotic depressive disorders, accompanied by suicidal behaviour in young people the complex investigation of 75 patients, male and female with non-psychotic depressive disorders, who committed suicide, was carried out. The anxious, neurasthenic, and anxious-melancholy variants of psychopathological symptoms were described. The pathogenetically grounded system of correction for depressive disorders with suicidal behaviour was developed. It includes the usage of complex psychocorrection programs in combination with drug therapy.

Key words: suicide, non-psychotic depressive disorders, psychocorrection programs.

Поступила 26.04.07

УРОЛОГІЯ

ОЦІНКА АДЕКВАТНОСТІ
ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ТРАНСПОРТУ У ХВОРИХ
З ТЕРМІНАЛЬНОЮ ХРОНІЧНОЮ НИРКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ,
ЩО ЗНАХОДЯТЬСЯ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ ДІАЛІЗІ*Н.М. Андон'єва**Харківський державний медичний університет**Харківський обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала*

Досліджено оцінку адекватності перитонеального транспорту у хворих з хронічними хворобами нирок у стадії термінальної хронічної ниркової недостатності, що знаходяться на замісній нирковій терапії методом перитонеального діалізу. В залежності від транспортних властивостей очеревини хворі були розподілені на чотири групи транспортерів: високі, середньовисокі, середньонизькі і низькі. В міру тривання процедури відмічено зниження ультрафільтрації в групі високих транспортерів. Погіршення транспортних властивостей очеревини відмічено в групі пацієнтів, що перенесли діалізні перитоніти.

Ключові слова: перитонеальний транспорт, термінальна хронічна ниркова недостатність, транспортні властивості очеревини, перитонеальний діаліз.

Перитонеальний діаліз є методом замісної ниркової терапії, який в останні роки активно розвивається в Україні. Поєднання простої перитонеального діалізу, його відносної дешевизни, незалежності хворого від діалізного устаткування робить цей метод найбільш популярним видом хронічного діалізу. Він забезпечує безперервну терапію і фізіологічно стабільний стан хворого. Як правило, можна досягти необхідного контролю за станом водного обміну, а у більшості пацієнтів — нормалізації артеріального тиску. Прийнятний контроль глікемії може бути досягнутий у хворих на цукровий діабет введенням інсуліну внутрішньоперитонеально.

Результати застосування перитонеального діалізу в нефрологічній клініці в комплексі з теоретичними дослідженнями підтверджують ефективність даного виду спеціалізованої допомоги, що дозволяє замінити втрачену функцію нирок і коригувати грубі зміни гуморального гомеостазу, а також надавати допомогу гемодинамічно нестабільним пацієнтам.

Ключовим питанням у виборі дози перитонеального діалізу є потреби пацієнта у достатньому кліренсі. Оптимальний кліренс можна визначити як такий рівень, перевищення якого не приводить до подальшого клінічно значущого поліпшення результатів лі-

кування. Мінімальний цільовий кліренс найкраще визначити як величину, що дозволяє підтримувати стан здоров'я пацієнта на прийнятно доброму рівні без значущої уремичної симптоматики. Ці цільові величини усе ще визначені нечітко, і існують протиріччя через великий внесок залишкового ниркового кліренсу, який, можливо, не є еквівалентним перитонеальному.

Перитонеальний транспорт, як відомо, являє собою три процеси, які протікають одночасно: дифузія, ультрафільтрація і абсорбція рідини [1, 2]. У клінічній практиці перитонеальний транспорт оцінюють за допомогою рівноважних відносин між концентраціями в діалізаті і плазмі для сечовини (D/P Ur), креатиніну (D/P Cr), натрію (D/P Na) тощо. Рівноважні відносини характеризують комбінований ефект дифузії та ультрафільтрації. На рівноважні відносини сильно впливає молекулярна вага сольвентів, а також проникність мембрани та ефективна площа поверхні очеревини [3, 4].

Звичайно рівноважні відносини вимірюють в стандартизованому РЕТ-тесті, що являє собою заповнення черевної порожнини 2 л 2,5 % декстрази з узяттям проб діалізату через 0–2–4 год і проби крові через 2 год [5]. Перитонеальний транспорт класифікується го-

ловним чином на основі 4-годинного D/P Cr на 4 категорії: високий, середньовисокий, середньонизький і низький. Протокол РЕТ-тесту використовують для оцінки неспроможності ультрафільтрації і призначення режиму діалізу.

Метою дослідження була оцінка адекватності транспортних властивостей очеревини у хворих з термінальною хронічною нирковою недостатністю, що одержують замісну ниркову терапію методом перитонеального діалізу.

Матеріал і методи. На базі нефрологічного відділення Обласного клінічного центру урології і нефрології ім В.І. Шаповала обстежено 53 хворих із хронічною хворобою нирок V стадії у віці від 24 до 67 років, середній вік — $(43,6 \pm 5,4)$ року. Серед обстежених було 29 жінок, 24 чоловіки. Причинами термінальної хронічної ниркової недостатності були: цукровий діабет — 10 (18,9 %) пацієнтів, гіпертонічний нефросклероз — 4 (7,5 %) пацієнтів, хронічний гломерулонефрит — 24 (45,3 %) пацієнтів, полікістоз нирок — 11 (20,8 %) пацієнтів, хронічний пієлонефрит — 3 (5,7 %) пацієнтів.

У комплекс обстеження хворих були включені стандартні клініко-лабораторні дослідження, що входять до протоколу обстеження пацієнтів з хронічною хворобою нирок, ультразвукове дослідження нирок і серця, електрокардіографія, рентгенографія органів грудної клітки.

Розподіл хворих на постійному амбулаторному перитонеальному діалізі за нозологічними формами хронічної хвороби нирок, віком, статтю подано у табл. 1.

Оцінку адекватності перитонеального діалізу проводили протягом 14 днів після імплантації катетера в черевну порожнину хірургічним способом в умовах операційної. При підборі адекватної процедури визначали частоту заливань діалізного розчину в черевну порожнину і його концентрацію.

Як перший етап оцінки адекватності перитонеального діалізу використовували РЕТ-тест (Peritoneal Equilibration Test) — тест

перитонеальної рівноваги, що дозволяв визначити транспортні властивості очеревини як біологічної мембрани в системі пацієнт — очеревина — діалізний розчин.

У дослідженні використовували стандартну схему прогнозування на підставі результатів РЕТ-тесту, запропоновану Z.J. Twardowski та ін. [5].

Другим етапом оцінки адекватності перитонеального діалізу було визначення відношення загального кліренсу сечовини до часу лікування та обсягу розподілу сечовини — тижневий індекс KT/V за формулою

$$KT/V = \frac{U_{r_u} \times U_{24} + U_{r_d} \times D_{24}}{U_{r_p} \times W \times K} \times 7,$$

де U_{r_u} — сечовина сечі, ммоль/л; U_{24} — добовий діурез, л; U_{r_d} — сечовина діалізату, ммоль/л; D_{24} — добовий об'єм діалізату, л; U_{r_p} — сечовина плазми, ммоль/л; W — маса пацієнта, кг; K — коефіцієнт: 0,6 — для чоловіків, 0,55 — для жінок.

Ми намагалися дотримуватися хоча б мінімального значення тижневого KT/V , а саме 1,9. Оптимальним вважали лікування, коли KT/V становив 2,1 на тиждень. До того ж в першу добу обов'язково розраховували добовий індекс KT/V , що становив відповідно: мінімальний — 0,27; оптимальний — 0,30.

Лікування перитонеальним діалізом починали відповідно до стандартної формули Z.J. Twardowski після визначення РЕТ-тесту. Через добу визначали добовий об'єм діалізату і досліджували концентрацію сечовини і креатиніну в ультрафільтраті. Після визначення добового індексу KT/V приймали рішення про посилення програми перитонеального діалізу, якщо значення його було нижче 0,27. Обчислення ж бажаного об'єму діалізату проводили по тій самій формулі, вводячи в неї бажаний індекс KT/V , що у групі із середньонизьким транспортом становив 2,6, у групі із середньовисоким транспортом — 2,4, у групі високих транспортерів — 2,2.

Результати обробляли методами варіаційної статистики. Оцінку вірогідності відхилень середніх величин і відносних показників про-

Таблиця 1. Розподіл хворих на постійному амбулаторному перитонеальному діалізі за нозологічними формами хронічної хвороби нирок, віком, статтю

Нозологія	Кількість хворих			Вік, років
	чоловіки	жінки	усього	
Хронічний гломерулонефрит	10	14	24	20–62; $42,7 \pm 6,0$
Цукровий діабет	8	2	10	25–55; $37,3 \pm 4,5$
Гіпертонічна хвороба	2	2	4	33–55; $43,5 \pm 3,7$
Полікістоз	2	9	11	42–67; $52,7 \pm 3,3$
Хронічний пієлонефрит	2	1	3	25–56; $44,3 \pm 4,4$
Гранульоматоз Вегенера	—	1	1	39

водили з використанням непараметричного t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. В ході дослідження за результатами РЕТ-тесту отримано такий розподіл хворих (табл. 2). Найбільшу групу (45,2 % усіх випадків) склали 24 хворих із середньовисоким результатом РЕТ-тесту. Ця категорія хворих характеризувалася достатньою ультрафільтрацією, адекватним кліренсом креатиніну і сечовини. У зв'язку з цим нами була обрана стандартна експозиція діалізного розчину в черевну порожнину, а саме 6 год. В усіх випадках нам вдалося забезпечити адекватний добовий кліренс креатиніну і сечовини у хворих з відсутністю залишкової функції нирок і навіть помірно знизити концентрацію низькомолекулярних уремичних токсинів у хворих із залишковою функцією нирок. Загальний об'єм діалізуючого розчину за добу у 19 (35,8 %) хворих із залишковою функцією нирок становив ($9,12 \pm 0,24$) л за добу і у 5 (9,4 %) хворих без залишкової функції нирок — ($13,5 \pm 0,5$) л за добу.

перитонеальний діаліз. Так, 3 (5,7 %) хворих цієї групи з відсутністю залишкової функції нирок одержували форсовану програму перитонеального діалізу (від 10 до 15 л за добу), що становило в середньому ($13,72 \pm 0,34$) л за добу, тоді як хворі з залишковою функцією нирок — стандартну програму перитонеального діалізу з витратою діалізуючого розчину ($9,05 \pm 0,39$) л за добу.

Групу з низьким результатом РЕТ-тесту склали 2 (3,8 %) хворих, для яких була характерна висока ультрафільтрація — ($3,08 \pm 0,18$) л за добу і низький кліренс креатиніну і сечовини, що вимагало застосування великих об'ємів діалізуючого розчину — ($13,76 \pm 0,32$) л за добу.

У результаті дослідження транспортних властивостей очередини хворі розподілилися на високих (6 пацієнтів), середньовисоких (24), середньонизьких (21) і низьких транспортерів (2). Найбільшу групу склали середньовисокі транспортери (табл. 3). Як видно з поданих даних, транспортні властивості очередини корелюють з рівнем ультрафільтрації

Таблиця 2. Розподіл хворих за результатами РЕТ-тесту Twardowski

Результат РЕТ-тесту	Кількість хворих		Об'єм діалізного розчину, л за добу
	абс.	%	
Високий	5 з ЗФН	9,4	$8,26 \pm 0,33$
	1 без ЗФН	1,9	$13,50 \pm 0,50$
Середньовисокий	19 з ЗФН	35,8	$9,12 \pm 0,24$
	5 без ЗФН	9,4	$13,50 \pm 0,50$
Середньонизький	18 з ЗФН	34,0	$9,05 \pm 0,39$
	3 без ЗФН	5,7	$13,72 \pm 0,34$
Низький	1 з ЗФН	1,9	$13,76 \pm 0,32$
	1 без ЗФН	1,9	$15,00 \pm 0,77$

Примітка. ЗФН — залишкова функція нирок.

До групи із середньонизьким результатом РЕТ-тесту увійшов 21 (39,6 %) хворих. Особливістю цієї групи було те, що стандартна програма перитонеального діалізу була адекватною тільки у хворих з залишковою функцією нирок, тоді як у хворих з відсутністю залишкової функції нирок ефективною була тільки програма з великою витратою діалізуючого розчину (> 15 л за добу) чи автоматизований

і сумарним тижневим кліренсом креатиніну. При цьому статистично достовірні розбіжності спостерігалися між високими і низькими транспортерами. У низьких транспортерів (n=2) через зниження кліренсу креатиніну відмічений неадекватний діаліз, що вимагало збільшення діалісної дози до 5 разів на добу.

Показано, що в групі високих транспортерів (n=6) незважаючи на показники ефектив-

Таблиця 3. Розподіл хворих по транспортних властивостях очередини

Транспортна властивість очередини	КТ/V	Ультрафільтрація	Сумарний тижневий кліренс креатиніну
Висока (n=6)	2,1	0,8–1,4	82,1
Середньовисока (n=24)	2,3	1,2–1,8	74,6
Середньонизька (n=21)	2,4	1,7–2,7	67,8
Низька (n=2)	2,7	2,0–3,2	62,4

ності й адекватності діалісної дози знижується рівень ультрафільтрації. При цьому епізодично у пацієнтів цієї групи відмічалася гіпертонія і тенденція до гіпергідратації, що важливо для хворих з відсутністю залишкової функції нирок, у яких екскреція натрію і води через 1–2 роки від початку перитонеального діалізу практично не впливає на корекцію водно-електролітного балансу. Протягом 1,5–2,5 року значущих змін транспортних властивостей очеревини не відмічено. Зміна транспортних властивостей очеревини відбулася у хворих, що перенесли діалізні перитоніти.

Список літератури

1. Flessner M.F. Peritoneal transport physiology: insights from basic reseach. J. Am. Soc. Nephrol. 1991; 2: 122–135.
2. Krediet R.T. The peritoneal membrane in chronic peritoneal dialysis. Kidney Int. 1999; 55: 341–356.
3. Heimbürger O. et al. A quantitative description of solute and fluid transport during peritoneal dialysis. Kidney Int. 1992; 41: 1320–1332.
4. Rippl B. et al. A three-pore model of peritoneal transport. Perit. Dial. Int. 1993; 13 (Suppl 2): 35–38.
5. Twardowski Z.J., Nolph K.D., Kanna R. et al. Peritoneal equilibration test. Peritoneal Dialysis Bulletin Inc. 1987; 7: 138–147.

ОЦЕНКА АДЕКВАТНОСТИ ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ТРАНСПОРТА У БОЛЬНЫХ С ТЕРМИНАЛЬНОЙ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, НАХОДЯЩИХСЯ НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ДИАЛИЗЕ

Н.М. Андоньева

Исследована оценка адекватности перитонеального транспорта у больных с хроническими болезнями почек в стадии терминальной хронической почечной недостаточности, находящихся на заместительной почечной терапии методом перитонеального диализа. В зависимости от транспортных свойств брюшины больные были разделены на четыре группы транспортеров: высокие, средневысокие, средненизкие и низкие. По мере продолжительности процедуры отмечено снижение ультрафильтрации в группе высоких транспортеров. Ухудшение транспортных свойств брюшины отмечено в группе пациентов, перенесших диализные перитониты.

Ключевые слова: перитонеальный транспорт, терминальная хроническая почечная недостаточность, транспортные свойства брюшины, перитонеальный диализ.

THE ESTIMATION OF PERITONEAL TRANSPORT ADEQUACY IN PATIENTS WITH TERMINAL CHRONIC RENAL INSUFFICIENCY TREATED WITH PERITONEAL DIALYSIS

N.M. Andon'eva

The estimation of adequacy of peritoneal transport was investigated in patients with chronic kidney diseases in a stage of terminal renal insufficiency who receives replacement renal therapy by a method of peritoneal dialysis. The patients were divided on 4 groups of transporters depending on transport properties of peritoneum: high, medium-high, medium-low and low. Increase in duration of procedure provoked the decrease in an ultrafiltration in group of high transporters. Deterioration of transport properties of peritoneum were found in patients who had dialysis peritonitis.

Key words: peritoneal transport, terminal chronic renal insufficiency, transport properties of peritoneum, peritoneal dialysis.

Поступила 27.02.07

Висновки

Перитонеальний діаліз є ефективним методом замісної ниркової терапії, при якому очеревина виконує роль діалісної мембрани. Показниками адекватності процедури перитонеального діалізу є РЕТ-тест, KT/V , рівень ультрафільтрації й сумарний тижневий кліренс креатиніну. Транспортна функція очеревини, що зумовлює видалення рідини з організму, впливає на пацієнтів більше, ніж ефективність перитонеального діалізу, розрахована за сумарним тижневим кліренсом креатиніну чи KT/V .

ОНКОЛОГІЯ

ИНТЕРФЕРОНЫ В ТЕРАПИИ ЦЕРВИКАЛЬНОГО РАКА

П.П. Сорочан, Е.Н. Сухина, И.А. Громакова, Н.Э. Прохач, В.С. Сухин

Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева АМН Украины, г. Харьков

Суммированы результаты клинического применения интерферона- α в лечении цервикального рака. Рассмотрены новые экспериментальные подходы к интерферонотерапии, основанные на изучении молекулярных механизмов действия данных цитокинов.

Ключевые слова: интерфероны, цервикальный рак, радиотерапия, химиотерапия.

В последнее десятилетие большое внимание уделяется роли цитокинов, в том числе интерферонов (ИФ), в терапии онкологических заболеваний. Способность ИФ ингибировать пролиферацию опухолевых клеток позволила им войти в схемы лечения определенной группы онкологических заболеваний. Наиболее широко терапевтический эффект ИФ исследован при лечении гематологических опухолей, почечно-клеточной карциномы и меланомы. Их терапевтический потенциал при лечении других злокачественных новообразований изучен в меньшей степени, и исследования находятся главным образом в экспериментальной области.

Целью исследования явился обзор накопленных к настоящему времени результатов клинического применения интерферона- α (ИФ- α) при лечении цервикальной карциномы. Рассматриваются новые экспериментальные подходы к применению интерферонотерапии, основанные на изучении молекулярных механизмов действия данных цитокинов.

Интерферон в качестве самостоятельного агента при лечении цервикальной карциномы.

Клинические испытания интерферонсодержащих режимов при лечении цервикальной карциномы проводили главным образом с использованием ИФ- α 2а.

В ранних клинических испытаниях показана эффективность применения ИФ- α в качестве самостоятельного агента лишь при лечении предопухолевых заболеваний шейки матки. Так, Vasilyev et al. [1] наблюдали ремиссию у 29 из 69 пациенток с интраэпителиальной неоплазией при лечении ИФ- α , тогда как ни у одной пациентки с инвазивной карциномой стадии IV ответа на лечение не наблюдалось. В [2] сообщалось о частичной ре-

грессии опухолевого процесса при карциномах стадий IA и IB и отсутствии результатов лечения у пациенток со стадией заболевания IIB. При лечении 31 пациентки с распространенной, рецидивной цервикальной карциномой ИФ- α 2в клинический ответ наблюдали лишь у 3 [3].

Внимания заслуживают результаты предоперационного применения ИФ у больных с ранними стадиями цервикальной карциномы. По данным [4], у пациенток, которым проводили локальное лечение природным лейкоцитарным ИФ в течение 21 дня до операции, 20-летняя выживаемость достигла 74,07 %, тогда как в контрольной группе, получавшей только хирургическое лечение, этот показатель составил лишь 46,67 %.

Комбинированное действие интерферонов и ретиноевой кислоты.

Результаты экспериментальных работ продемонстрировали более высокую противоопухолевую эффективность комбинации ИФ с ретиноевой кислотой, чем каждого агента в отдельности [5–8]. Публикации последних лет свидетельствуют о том, что в основе синергичного противоопухолевого эффекта ИФ и ретиноевой кислоты лежит конвергенция их сигнальных путей. В экспериментах на различных типах опухолевых клеток, включая клетки цервикального рака, показано, что подавление роста клеток под влиянием ретиноевой кислоты связано с повышением экспрессии интерферонового регуляторного фактора-1 (ИРФ-1), вызывающего активацию интерферониндуцибельных генов, вовлеченных в контроль клеточного роста и индукцию апоптоза [9, 10]. Согласно данным [11], полученным на линии клеток цервикального рака ME 180, ретиноевая кислота оказывает потенцирующее

действие на интерферониндуцированное повышение экспрессии 2', 5'-олигоденилат-синтазы — таргетного гена ИРФ-1, вовлеченного в противовирусное действие цитокина. В клетках линии SiHa дозозависимое увеличение экспрессии p21WAF1, ингибитора циклинзависимой киназы, под влиянием all-trans-ретиноевой кислоты также зависело от ИРФ-1 и транскрипционного фактора STAT1 [12].

При клиническом исследовании комбинированного действия ретиноевой кислоты и ИФ- α терапевтический эффект отмечали главным образом у нелеченных ранее пациенток и у пациенток с небольшими размерами опухолей. Так, Lippman et al. [13] при исследовании комбинированного действия 13-цис-ретиноевой кислоты и ИФ- α 2а у 26 первичных пациенток с локально распространенной цервикальной карциномой преимущественно II–III стадий заболевания клинический ответ наблюдали у 13 (50 %) больных. Величина регрессии опухоли при этом составила 50 % и более. Полную регрессию опухоли наблюдали лишь у 1 пациентки. У 9 из 13 не отвечавших на лечение пациенток констатировали стабилизацию заболевания, а у 4 — прогрессирование опухолевого процесса. Данный терапевтический режим характеризовался минимальным токсическим эффектом. В [14] представлены результаты 2-месячного лечения, сочетающего оральный прием 13-цис-ретиноевой кислоты с подкожными инъекциями ИФ- α 2а. Этот курс был проведен 32 нелеченным ранее пациенткам, имеющим, как правило, низкодифференцированную карциному различных стадий. Ответ на лечение наблюдали у 16 (50 %) пациенток, включая 4, у которых отмечалась полная регрессия опухоли. Величина ответов составляла 100 % (у 4 из 4) при стадии заболевания IVA, 36 % (у 4 из 11) при стадии PIB, 50 % (у 4 из 8) при стадии IIB, 50 % (у 1 из 2) при стадии IIA и 43 % (у 3 из 7) при стадии IB цервикальной карциномы. У 15 пациенток ремиссия наблюдалась только после завершения 2-месячного курса лечения, и лишь у 1 больной эффект отмечали в течение первого месяца лечения. Увеличение дозы препаратов после 2-месячного курса у не отвечавших на лечение пациентов не приводило к положительному клиническому результату. Piamsomboon et al. [15] при комбинированном применении ИФ- α и ретиноевой кислоты у 2 пациенток с рецидивирующей плоскоклеточной цервикальной карциномой небольшого размера (у одной с метастазами в брюшные лимфатические узлы, у другой — в легкие) наблюдали продолжительную, в течение 3 и 4 лет, стабилизацию заболевания при сохранении хороших показателей качества жизни.

Применение комбинации данных препаратов на поздних стадиях заболевания у пациенток, ранее подвергавшихся интенсивному лечению, не оказывало противоопухолевого воздействия. В клинических исследованиях II фазы у пациенток с локально рецидивирующей или метастатической карциномой, получавших ранее радиотерапию, величина ответов составляла 5 % при комбинировании ИФ- α с all-trans-ретиноевой кислотой и 8 % при комбинировании цитокина с 13-цис-ретиноевой кислотой. Все ответы были частичными, максимальная продолжительность ответа составляла 24 нед [16]. При комбинировании ИФ- α 2а с 13-цис-ретиноевой кислотой частичный ответ у 2 пациенток и стабилизация заболевания у 5 были отмечены в исследовании 18 пациенток, получавших ранее радиотерапию, а при дальнейшем прогрессировании заболевания — дополнительно химиотерапию (6 пациенток). Клинический эффект наблюдали у пациенток, подвергшихся ранее только радиотерапии [17]. По данным [18], комбинированная терапия не приводила к регрессии опухоли у 13 ранее леченных пациенток с плоскоклеточной цервикальной карциномой. У 10 пациенток наблюдали прогрессирование заболевания, а у остальных — его стабилизацию. В качестве основных токсических осложнений отмечали слабость, тошноту, рвоту.

Применение 13-цис-ретиноевой кислоты в комбинации с ИФ- α 2а в качестве паллиативной терапии у больных с локально рецидивирующей или метастатической цервикальной карциномой, ранее подвергавшихся лечению, также признано авторами [19] неэффективным.

Комбинированное действие интерферонов и химиотерапевтических агентов.

Доказательства способности ИФ потенцировать действие химиотерапевтических препаратов получены в экспериментальных работах. Усиление цитотоксического действия цисплатина при его комбинировании с ИФ- α и ИФ- γ показано Verma et al. [20] на линиях клеток цервикального рака SiHa, ME 180 и C33A. Значительное усиление цитотоксического действия химиотерапевтического агента регистрировали при использовании низких доз цитокинов. Brickelmaier et al. [21] установлена способность ИФ- β существенно усиливать цитотоксичность цисплатина, 5-фторурацила, паклитаксела и гемцитабина. Отмечают, что для проявления потенцирующего эффекта не требуется постоянное присутствие цитокина: усиление цитотоксического действия наблюдалось при предварительной обработке клеток ИФ- β . Кроме того, в [21] показана способность химиотерапевтических препаратов потенцировать цитотоксичность ИФ- β . Способность цитокина усиливать цитотоксическое действие химио-

препаратов, по мнению авторов, не связана с его влиянием на регуляцию клеточного цикла. Исследованием потенцирующего действия ИФ- γ при его сочетании с этопозитом, митомицином С, адриамицином, эпирубицином и винбластином, для которых был определен ингибирующий эффект в отношении 5 различных линий клеток цервикального рака, показано, что наибольший цитотоксический эффект проявляется при комбинации данного цитокина с этопозитом и митомицином С [22].

Оценка эффективности противоопухолевого действия ИФ- α в сочетании с химиотерапевтическими препаратами была предпринята в клинических исследованиях. Испытания проводили у пациенток с распространенной формой заболевания.

Welander et al. [23] при комбинировании доксорубина с внутримышечными и внутривенными инъекциями ИФ частичный ответ наблюдали у 6 из 17 больных с распространенной или рецидивирующей цервикальной карциномой. У 2 из 6 отвечавших на лечение пациенток выживаемость превысила 5 лет. Основными токсическими проявлениями данного терапевтического режима были лихорадка и общая слабость.

В работе Gonzales-deLeon et al. [24] проанализированы эффективность и переносимость ИФ- α в сочетании с цисплатином и 5-фторурацилом у 26 пациенток с рецидивной карциномой, 21 из которых была проведена ранее лишь радиотерапия, а 5 — радио- и химиотерапия. Ответ на лечение был отмечен у 31 % пациенток. Величина полных ответов составляла 19 %. Средняя продолжительность ответа достигала 6 мес (2–34 мес), а средняя выживаемость — 9 мес (2–38 мес). Режим относительно хорошо переносился, а его токсичность была сопоставима с отмеченной при действии комбинации химиотерапевтических агентов.

Braud et al. [25] в исследовании II фазы у 33 женщин с рецидивирующим или метастатическим цервикальным раком, подвергавшихся ранее агрессивному лечению, оценили величину ответа и переносимость 3-месячного лечения, включающего цисплатин в комбинации с ИФ- α и ретиновыми кислотами. В качестве основных осложнений отмечена тошнота 3–4-й степени (54 %) и астения (54 %). Лечение было прекращено или проводилось не в полном объеме у 52 % пациенток вследствие токсичности режима или прогрессирования заболевания. Ответ наблюдался у 18 % пациенток, при этом ни у одной из них не было зарегистрировано полной регрессии опухоли.

Комбинированное действие интерферонов и лучевой терапии.

Радиосенсибилизирующее действие ИФ- α , ИФ- β и ИФ- γ , а также их сочетания с произ-

водными ретиноидов, продемонстрированное на различных линиях клеток цервикального рака [26–30], положило начало проведению ряда клинических исследований комбинированного действия интерферонов и радиотерапии (часто с сопутствующим применением ретиновой кислоты) у больных с цервикальным раком. В исследовании I фазы результатом комбинирования ИФ- α и радиотерапии явилась полная регрессия опухолей у 11 из 17 больных цервикальным раком (стадии IIB–IV). У 4 пациенток выживаемость превысила 10 лет. Отличительной чертой этого наблюдения является высокая частота проктитов, зарегистрированная у 13 из 17 пациенток, 3 из которых потребовалось проведение колостомии [31]. В рандомизированном исследовании III фазы при сравнении эффективности лечения в группах, получавших комбинированное лечение или стандартную радиотерапию, лучшие результаты как по величине полного локального ответа (67 % против 55 %), так и по выживаемости (50 % против 39,5 %) были выявлены при комбинированной терапии. В данном исследовании не отмечали повышения частоты ректальных осложнений. Наиболее частым побочным эффектом была лихорадка [32].

При радиотерапии в комбинации с ИФ- α 2а и 13-цис-ретиновой кислотой Park et al. был отмечен ответ у 47 % пациенток с местно-распространенным цервикальным раком. У 33 % больных наблюдали полную ремиссию. В контрольной группе, получавшей химиорадиотерапию, этот показатель составил 17 %. Основным побочным эффектом была лихорадка, отмечавшаяся у 60 % пациенток [33]. По данным [34], у пациентов со стадиями заболевания IB–IVA величина полных ответов составила 52 % при применении ИФ- α 2а и 13-цис-ретиновой кислоты до облучения и параллельно с облучением. Высокая кишечная токсичность отмечена в качестве основного побочного эффекта данной схемы лечения.

По данным [35], одним из возможных механизмов радиосенсибилизирующего действия комбинации производных ретиноидов и ИФ-2 является усиление этими агентами индуцированной облучением оксигенации опухолевых тканей. У больных с цервикальной карциномой (стадии IIB–IV) отмечали больший прирост парциального давления кислорода в опухолях при комбинировании облучения с обоими агентами. Степень оксигенации опухолей коррелировала с терапевтической эффективностью использованных схем лечения.

Положительный противоопухолевый эффект комбинации ИФ с химио- и радиотерапией показан в другой серии исследований. Stock et al. [36] в фазе I–II клинических испытаний при лечении 21 пациентки с цервикаль-

ным раком (стадии IB–IIIB) применили комплекс ИФ- α , цисплатин и радиотерапию и получили 100 % 2-годичный локальный контроль. Лечение, однако, сопровождалось значительными побочными эффектами. У 49 % пациенток были отмечены ректосигмоидные осложнения 4-й степени. Поражения мочевого пузыря и тонкого кишечника 4-й степени наблюдались соответственно у 18 и 23 % пациенток. Wilailak et al. [37] представлены результаты лечения больных цервикальным раком (стадия IIIB) по схеме, сочетающей химиоиммунотерапию (цисплатин + 5-фторурацил + ИФ- α + ретиноевая кислота) с радиотерапией. У 6 из 8 пациенток, получавших лечение, безрецидивный период до дня последнего обследования составил 12–48 мес (в среднем 24 мес). Рецидивирование заболевания отметили у 2 больных, имевших плохое общее состояние до начала лечения. Дозолимитирующим осложнением режима явилась лейкопения. Аналогичная схема использована еще в одном клиническом исследовании 16 пациенток с цервикальным раком стадии IIIB. Первые результаты свидетельствуют о повышении показателей выживаемости у этой группы больных. В качестве дозолимитирующего осложнения также отмечали лейкопению [38].

Новые подходы к разработке интерферон-включающих стратегий.

Несмотря на то что клинические испытания ИФ в различных схемах противоопухолевого лечения при цервикальной карциноме проводятся в течение нескольких десятилетий, к настоящему времени не удалось добиться значительного улучшения эффективности лечения при включении ИФ в схемы стандартной терапии. Выяснение молекулярных механизмов действия ИФ дает основание предположить, что отсутствие улучшения показателей лечения может быть обусловлено развитием резистентности опухолевых клеток к действию биологического агента.

Полагают, что механизмы, связанные со снижением чувствительности опухолевых клеток к биологическим эффектам ИФ, реализуются с участием компонентов JAK-STAT-сигнальной системы. В первую очередь, внимание экспериментаторов было обращено на семейство STAT-белков — транскрипционных факторов, опосредующих различные биологические эффекты ИФ, включая клеточный рост, дифференцировку, апоптоз, трансформацию, воспаление и иммунный ответ. В экспериментах, выполненных на различных линиях опухолевых клеток, показано, что нарушение экспрессии STAT-белков коррелирует с нарушением чувствительности опухолевых клеток к действию ИФ- α [39–42]. Вместе с тем в клетках интерферончувствительных и ин-

терферонрезистентных линий меланомы отсутствуют различия экспрессии белков STAT1 и STAT3, что предполагает возможность вовлечения других сигнальных молекул в блокирование передачи интерферонового сигнала [43]. При изучении генных профилей Т-клеточных линий лимфомы (резистентной и чувствительной к ИФ- α) показано, что резистентность к ИФ- α связана с изменением экспрессии 39 генов, вовлеченных в сигнальную трансдукцию, апоптоз, регуляцию транскрипции и клеточный рост [44]. Это свидетельствует о гетерогенности механизмов, приводящих к резистентности как линий опухолевых клеток, так и опухолей к действию цитокина.

При цервикальной карциноме существенную роль в нарушении сигнальной трансдукции могут играть онкогены вирусов папилломы человека (ВПЧ), являющихся основным фактором риска развития цервикальной карциномы. Феномен резистентности ВПЧ-инфицированных клеток к действию ИФ исследован в работе Р. Barnard et al. [45]. Показано, что резистентность опухолевых клеток зависит от уровня экспрессии онкобелка E7. Установлено, что белок E7 нейтрализует противовирусную и противоопухолевую активность ИФ- α 2. При этом ингибирование функциональных эффектов ИФ- α наблюдалось при экспрессии онкопротеина E7 субтипов вирусов папилломы человека как высокого, так и низкого риска развития рака.

По данным [46], онкопротеины E6 и E7 обладают способностью избирательно блокировать большинство генов, индуцируемых ИФ. В цервикальных кератиноцитах E6 подавлял экспрессию генов ИФ- α и ИФ- β , приводил к снижению ядерного содержания белка STAT1 и снижал связывание STAT1 с ИФ-зависимыми респонсивными элементами. При этом коэкспрессия E6 и E7 приводила к более эффективному подавлению ИФ-зависимых генов. Обнаружено также, что онкопротеины E6 и E7 вызывают инактивацию фактора регуляции активности ИФ (IRF — interferon regulatory factor), внутриклеточного фактора транскрипции, который активируется в клетках при действии на них ИФ. IRF «включает» транскрипцию генов, которые кодируют синтез противовирусных белков [47].

В связи с этим следует ожидать, что терапия, направленная на снижение экспрессии онкогенов вируса папилломы человека, может способствовать повышению чувствительности опухолевых клеток к действию ИФ.

Наряду с блокированием сигнальных путей, связанных с противоопухолевой активностью ИФ- α , устойчивость опухолевых клеток к действию цитокина может быть обусловлена запуском или гиперактивацией сигналь-

ных путей, обеспечивающих выживание опухолевых клеток. В [48, 49] продемонстрировано, что выживание опухолевых клеток при индукции ИФ- α может опосредоваться, в частности, активацией Ras/MEK1/ERK сигнального пути. Приводятся экспериментальные доказательства того, что селективное ингибирующее действие на сигналпередающие молекулы, такие как рецептор эпидермального фактора роста (EGF-R), онкопротеин Ras и MEK1/ERK, способно усиливать противоопухолевое действие ИФ. При цервикальной карциноме особое внимание, очевидно, должно быть обращено на блокирование функции рецептора EGF-R. Клетки цервикальной карциномы, как известно, характеризуются повышенной экспрессией данного рецептора [50–53]. В [54] приводятся данные об активации рецептора EGF-R под влиянием онкогена E5 вируса папилломы человека 16. Сообщается также об интерферониндуцируемом повышении экспрессии рецептора EGF в клетках карциномы [55]. Таким образом, есть основания предполагать, что применение ингибиторов рецептора EGF или других сигнальных молекул, вовлеченных в зависимые от EGF сигнальные пути, в комбинации с интерферонотерапией будет способствовать преодолению нежелательных эффектов цитокина. В работе

Woodworth et al. [56], выполненной на культурах клеток человека, взятых из биоптатов предопухолевых заболеваний шейки матки и цервикальной карциномы, установлено, что ингибитор рецептора EGF PD153035 регулирует экспрессию многочисленных генов, причастных к стимуляции клеточной адгезии, апоптозу и блокированию клеточного цикла. Установленная способность ингибитора EGF-R активировать ядерный фактор-kB (NF-kB) и стимулировать экспрессию генов, вовлеченных в воспаление и реализацию врожденного иммунитета, по мнению авторов, может представлять новый механизм, посредством которого ингибиторы EGF-R способны предотвращать персистирующую ВПЧ-инфекцию и элиминировать предопухолевые и опухолевые цервикальные клетки.

Таким образом, дальнейшее выяснение молекулярных механизмов, регулирующих пути сигнальной трансдукции, опосредующих действие ИФ- α , а также механизмов, приводящих к резистентности опухолевых клеток к их действию, будет способствовать созданию новых терапевтических стратегий, направленных на модификацию биологической активности цитокина путем усиления положительного действия последнего и ослабления или устранения его негативного влияния.

Список литературы

1. Vasilyev R.V., Bokhman J.V., Smorodintsev A.A. et al. An experience with application of human leucocyte interferon for cervical cancer treatment. Eur. J. Gynecol. Oncol. 1990; 11, 4: 313–317.
2. Krusic J., Kirhmajer V., Knezevic M. et al. Influence of human leukocyte interferon on squamous cell carcinoma of uterine cervix: clinical, histological, and histochemical observations. III. Communication. J. Cancer Res. Clin. Oncol. 1981; 101, 3: 309–315.
3. Wadler S., Burk R.D., Neuberg D. et al. Lack of efficacy of interferon-alpha therapy in recurrent, advanced cervical cancer. J. Interferon Cytokine Res. 1995; 15, 12: 1011–1016.
4. Ikic D., Krusic J., Ivankovic D. Interferon treatment of uterine cervical carcinoma: 20 years of follow-up. Cancer Lett. 2000; 158, 1: 99–102.
5. Giandomenico V., Lancillotti F., Fiorucci G. et al. Retinoic acid and IFN inhibition of cell proliferation is associated with apoptosis in squamous carcinoma cell lines: role of IRF-1 and TGase II-dependent pathways. Cell Growth Differ. 1997; 8, 1: 91–100.
6. Kolla V., Weihua X., Kalvakolanu D.V. Modulation of interferon action by retinoids. Induction of murine STAT1 gene expression by retinoic acid. J. Biol. Chem. 1997; 272, 15: 9742–9748.
7. Wahlberg P., Einarsdottir M., Fex G., Rydell R. The additive antiproliferative effect of all-trans retinoic acid and interferon-alpha-2a on human cervical carcinoma cell lines is not associated with increased expression of retinoid receptors. Anticancer Drugs 1997; 8, 5: 522–528.
8. Giandomenico V., Vaccari G., Fiorucci G. et al. Apoptosis and growth inhibition of squamous carcinoma cells treated with interferon-alpha, interferon-beta and retinoic acid are associated with induction of the cyclin-dependent kinase inhibitor p21. Eur. Cytokine Netw. 1998; 9, 4: 619–631.
9. Kim E.J., Hwang E.S., Kim S.J. et al. Antiproliferative effects of retinoic acid/interferon in cervical carcinoma cell lines: cooperative growth suppression of IRF-1 and p53. Int. J. Cancer 2000; 85, 3: 416–423.
10. Percario Z.A., Giandomenico V., Fiorucci G. et al. Retinoic acid is able to induce interferon regulatory factor 1 in squamous carcinoma cells via a STAT1 independent signalling pathway. Cell Growth Differ. 1999; 10, 4: 263–270.
11. Lancillotti F., Giandomenico V., Affabris E. et al. Interferon-alpha-2b and retinoic acid combined treatment affects proliferation and gene expression of human cervical carcinoma cells. Cancer Res. 1995; 55, 14: 3158–3164.
12. Arany I., Whitehead W.E., Ember I.A., Tying S.K. Dose-dependent activation of p21WAF1 transcription by all-trans-acid in cervical squamous carcinoma cells. Anticancer Res. 2003; 23, 1A: 495–497.
13. Lippman S.M., Kavanagh J.J., Paredes-Espinoza M. et al. 13-cis-retinoic acid plus interferon-alpha-2a: highly active systemic therapy for squamous cell carcinoma of the cervix. J. Natl. Cancer Inst. 1992; 84, 4: 241–245.

14. Paredes-Espinoza M., Lippman S.M., Kavanagh J.J. *et al.* Treatment of 32 cervico-uterine cancer patients with 13-cis-retinoic acid and interferon-alpha. *Rev. Invest. Clin.* 1994; 46, 2: 105–111.
15. Piamsomboon S., Termrungruanglert W., Kudelka A.P. *et al.* Prolonged stabilization of progressive squamous cell cancer of the cervix with interferon-alpha and 13-cis-retinoic acid: report of two cases and review of the literature. *Anticancer Drugs* 1996; 7, 7: 800–804.
16. Weiss G.R., Liu P.Y., Alberts D.S. *et al.* 13-cis-retinoic acid or all-trans-retinoic acid plus interferon-alpha in recurrent cervical cancer: a Southwest Oncology Group phase II randomized trial. *Gynecol. Oncol.* 1998; 71, 3: 386–390.
17. Murad A.M., Oliveira M., Saldanha T.M. Phase II trial of isotretinoin and interferon-alpha-2a in the treatment of advanced recurrent cervical carcinoma. *Int. J. Gynecol. Cancer* 1994; 4, 6: 414–418.
18. Hallum A.V., Alberts D.S., Lippman S.M. *et al.* Phase II study of 13-cis-retinoic acid plus interferon-alpha-2a in heavily pretreated squamous carcinoma of the cervix. *Gynecol. Oncol.* 1995; 56, 3: 382–386.
19. Romisch M., Meier W., Kimmig R., Hepp H. 13-cis-retinoic acid and interferon-alpha-2a as palliative therapy in pretreated, recurrent squamous epithelial carcinoma of the cervix uteri and vulva. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 1996; 56, 10: 520–524.
20. Verma V.N., Shenoy C.N., Nadkarni J.J. Augmentation of cisplatin cytotoxicity using cytokines on cervical carcinoma cell lines. *Cancer Biother. Radiopharm.* 1996; 11, 6: 349–354.
21. Brickelmaier M., Carmillo A., Goelz S. *et al.* Cytotoxicity of combinations of IFN-beta and chemotherapeutic drugs. *J. Interferon Cytokine Res.* 2002; 22, 8: 873–880.
22. Hara K., Iwasaka T., Matsuo N. *et al.* Effects of single and combined application of anti-cancer drugs on cervical adenocarcinoma. I. Antitumor activity in vitro. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1995; 74, 5: 330–335.
23. Welander C.E., Homesley H.D., Barrett R.J. Combined interferon alfa and doxorubicin in the treatment of advanced cervical cancer. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1991; 165, 2: 284–290.
24. Gonzales-deLeon C., Lippman S.M., Kudelka A.P. *et al.* Phase II study of cisplatin, 5-fluorouracil and interferon-alpha in recurrent carcinoma of the cervix. *Invest. New Drugs* 1995; 13, 1: 73–76.
25. Braud A.C., Gonzague L., Bertucci F. *et al.* Retinoids, cisplatin and interferon-alpha in recurrent or metastatic cervical squamous cell carcinoma: clinical results of 2 phase II trials. *Eur. Cytokine Netw.* 2002; 13, 1: 115–120.
26. Dritschilo A., Mossman K., Gray M., Sreevalsan T. Potentiation of radiation injury by interferon. *Am. J. Clin. Oncol.* 1982; 5, 1: 79–82.
27. Angioli R., Sevin B.U., Perras J.P. *et al.* In vitro potentiation of radiation cytotoxicity by recombinant interferons in cervical cancer cell lines. *Cancer* 1993; 71, 11: 3717–3725.
28. Gerweck L.E., Zaidi S.T., Delaney T.F. Enhancement of fractionated-dose irradiation by retinoic acid plus interferon. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 42, 3: 611–615.
29. Gruninger L., Cottin E., Li Y.X. *et al.* Sensitizing human cervical cancer cells in vitro to ionizing radiation with interferon beta or gamma. *Radiat. Res.* 1999; 152, 5: 493–498.
30. Ryu S., Stein J.P., Chung C.T. *et al.* Enhanced apoptosis and radiosensitization by combined 13-cis-retinoic acid and interferon-alpha-2a; role of RAR-beta gene. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2001; 51, 3: 785–790.
31. Verastegui-Aviles E., Mohar A., Mota A. *et al.* Combination of radiation therapy and interferon-alpha-2b in patients with advanced cervical carcinoma: a pilot study. *Int. J. Gynecol. Cancer* 1999; 9, 5: 401–405.
32. Yazigi R., Aliste G., Torres R. *et al.* Phase III randomized pilot study comparing interferon-alpha-2b in combination with radiation therapy versus radiation therapy alone in patients with stage IIIB carcinoma of the cervix. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2003; 13, 2: 164–169.
33. Park T.K., Lee J.P., Kim S.N. *et al.* Interferon-alpha-2a, 13-cis-retinoic acid and radiotherapy for locally advanced carcinoma of the cervix: a pilot study. *Eur. J. Gynecol. Oncol.* 1998; 9, 1: 35–38.
34. Kavanagh J.J., Liffman S.M., Paredes-Espinoza M. *et al.* The combination of 13-cis-retinoic acid and interferon-alpha-2a with radiation therapy in squamous cell carcinoma of the cervix. *Int. J. Gyn. Cancer* 1996; 6, 6: 439–444.
35. Dunst J., Hansgen G., Krause U. *et al.* A 2-week pretreatment with 13-cis-retinoic acid + interferon-alpha-2a prior to definitive radiation improves tumor tissue oxygenation in cervical cancers. *Strahlenther. Onkol.* 1998; 174, 11: 571–574.
36. Stock R.G., Dottino P., Jennings T.S. *et al.* Enhanced radiosensitization with interferon-alpha-2b and cisplatin in the treatment of locally advanced cervical carcinoma. *Gynecol. Oncol.* 1997; 67, 3: 309–315.
37. Wilailak S., Dangprasert S., Srisupundit S. Phase I clinical trial of chemimmunotherapy in combination with radiotherapy in stage IIIB cervical cancer patients. *Int. J. Gynecol. Cancer* 2003; 13: 652–656.
38. Ivanov S., Ivanov S. Chemimmunotherapy in combination with radiotherapy for treatment of stage IIIB cervical cancer. *Akush. Ginekolog.* 2005; 44, 2: 17–19.
39. Wong H., Krauer K.G., Hatzinisiiriou I. *et al.* Interferon-resistant human melanoma cells are deficient in ISGF3 components, STAT1, STAT2, and p48-ISGF3gamma. *J. Biol. Chem.* 1997; 272, 45: 28779–28785.
40. Landolfo S., Guarini A., Riera L. *et al.* Chronic myeloid leukemia cells resistant to interferon-alpha lack STAT1 expression. *Hematol. J.* 2000; 1, 1: 7–14.
41. Brinckmann A., Axer S., Jakschies D. *et al.* Interferon-alpha resistance in renal carcinoma cells is associated with defective induction of signal transducer and activator of transcription 1 which can be restored by a supernatant of phorbol 12-myristate 13-acetate stimulated peripheral blood mononuclear cells. *Br. J. Cancer* 2002; 86, 3: 449–455.

42. Lesinski G.B., Anghelina M., Zimmerer J. et al. The antitumor effects of IFN- α are abrogated in a STAT1-deficient mouse. *J. Clin. Invest.* 2003; 112, 2: 170–180.
43. Jackson D.P., Watling D., Rogers N.C. et al. The JAK/STAT pathway is not sufficient to sustain the antiproliferative response in an interferon-resistant human melanoma cell line. *Melanoma Res.* 2003; 13, 3: 219–229.
44. Tracey L., Villuendas R., Ortiz P. et al. Identification of genes involved in resistance to interferon- α in cutaneous T-cell lymphoma. *Am. J. Pathol.* 2002; 161, 5: 1825–1837.
45. Barnard P., Payne E., McMillan N.A. The human papillomavirus E7 protein is able to inhibit the antiviral and anti-growth functions of interferon- α . *Virology* 2000; 277, 2: 411–419.
46. Nees M., Geoghegan J.M., Hyman T. et al. Papillomavirus type 16 oncogenes downregulate expression of interferon-responsive genes and upregulate proliferation-associated and NF- κ B-responsive genes in cervical keratinocytes. *J. Virol.* 2001; 75, 9: 4283–4296.
47. Um S.J., Rhyu J.W., Kim E.J. et al. Abrogation of IRF-1 response by high-risk HPV E7 protein in vivo. *Cancer Lett.* 2002; 179, 2: 205–212.
48. Caraglia M., Tagliaferri P., Marra M. et al. EGF activates an inducible survival response via the RAS-> Erk-1/2 pathway to counteract interferon- α -mediated apoptosis in epidermoid cancer cells. *Cell Death Differ.* 2003; 10, 2: 218–229.
49. Caraglia M., Marra M., Pelaia G. et al. Alpha-interferon and its effect on signal transduction pathways. *J. Cell Phys.* 2005; 202: 323–335.
50. Tervahauta A., Syrjanen S., Syrjanen K. Epidermal growth factor receptor, c-erbB-2 proto-oncogene and estrogen receptor expression in human papillomavirus lesions of the uterine cervix. *Int. J. Gynecol. Pathol.* 1994; 13, 3: 234–240.
51. Lakshmi S., Nair M.B., Jayaprakash P.G. et al. C-erbB-2 oncoprotein and epidermal growth factor receptor in cervical lesions. *Pathobiology* 1997; 65, 3: 163–168.
52. Biesterfeld S., Schuh S., Muys L. et al. Absence of epidermal growth factor receptor expression in squamous cell carcinoma of the uterine cervix is an indicator of limited tumor disease. *Oncol. Rep.* 1999; 6, 1: 205–209.
53. Vaidya A.P., Parnes A.D., Seiden M.V. Rationale and clinical experience with epidermal growth factor receptor inhibitors in gynecologic malignancies. *Curr. Treat. Options Oncol.* 2005; 6, 2: 103–114.
54. Kim S.H., Juhnn Y.S., Kang S. et al. Human papillomavirus 16 E5 up-regulates the expression of vascular endothelial growth factor through the activation of epidermal growth factor receptor, MEK/ERK1,2 and PI3K/Akt. *Cell Mol. Life Sci.* 2006; 63, 7–8: 930–938.
55. Scambia G., Panici P.B., Ferrandina G. et al. Effect of recombinant human interferon- α /2b on epidermal-growth-factor, estrogen- and progesterone-receptor expression in primary cervical cancer. *Int. J. Cancer* 1994; 58, 6: 769–773.
56. Woodworth C.D., Michael E., Marker D. et al. Inhibition of the epidermal growth factor receptor increases expression of genes that stimulate inflammation, apoptosis, and cell attachment. *Mol. Cancer Ther.* 2005; 4, 4: 650–658.

ІНТЕРФЕРОНИ У ТЕРАПІЇ ЦЕРВІКАЛЬНОГО РАКУ

П.П. Сорочан, О.М. Сухіна, І.А. Громакова, Н.Е. Прохач, В.С. Сухін

Подано результати клінічного застосування інтерферону- α в лікуванні цервікального раку. Розглянуто нові експериментальні підходи до інтерферонотерапії, що базуються на вивченні молекулярних механізмів дії даних цитокінів.

Ключові слова: інтерферони, цервікальний рак, радіотерапія, хіміотерапія.

INTERFERONS IN CERVICAL CANCER TREATMENT

P.P. Sorochan, E.N. Suhina, I.A. Gromakova, N.E. Prohach, V.S. Suhin

The results of interferon- α clinical application under cervical cancer treatment are summarized. New experimental ways to interferon therapy based on molecular mechanisms of these cytokines action are discussed.

Key words: interferons, cervical cancer, radiotherapy, chemotherapy.

Поступила 22.01.07

АБЛАСТИКА ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ТЕЛА МАТКИ С РАДИОМОДИФИКАЦИЕЙ ПРЕДОПЕРАЦИОННОГО КУРСА ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ

А.А. Михановский, О.В. Слободянюк, С.В. Чеканова, А.В. Овчаренко

Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева АМН Украины, г. Харьков

Изучено влияние предоперационного курса лучевой терапии с радиомодификацией на абластику хирургических вмешательств у больных раком тела матки. Радиомодификация предоперационного курса лучевой терапии улучшает абластику хирургических вмешательств.

Ключевые слова: рак тела матки, лучевая терапия, 5-фторурацил, опухолевые клетки.

В последнее время наблюдается неуклонный рост заболеваемости раком тела матки (РТМ), который выходит на первое место среди злокачественных опухолей гениталий. В Украине за 1992–2001 годы заболеваемость РТМ увеличилась почти на 54 % и составила 25,6 человека на 100 тыс. населения [1]. Напряжение частоты заболеваемости непосредственно связано с прогрессирующим ростом болезней цивилизации (сахарный диабет, гиперэстрогения, гиперхолестеринемия).

Несмотря на широкое применение различных методов лечения больных РТМ существенного улучшения результатов лечения достичь не удается. Возникновение рецидивов и метастазов, в первую очередь, обусловлено диссеминацией опухолевых клеток во время хирургического вмешательства [2].

Считают, что одним из наиболее эффективных методов повышения абластики у больных РТМ является предоперационная лучевая терапия, которая приводит к значительному снижению способности опухолевых клеток к метастазированию и уменьшению их имплантационной способности, в связи с чем уменьшается опасность их местной и общей диссеминации во время последующего оперативного вмешательства [3].

Цель работы — изучить влияние предоперационного курса лучевой терапии с радиомодификацией на абластику хирургических вмешательств.

Материал и методы. Обследовано 158 больных РТМ T1–3N0M0, леченных комбинированным методом с предоперационным курсом лучевой терапии и без него. Средний возраст пациенток составил 58,5 лет. Больные были разделены на пять групп: 1-я (контрольная) — 58 пациенток, леченных традиционным комбинированным методом (операция и лучевая терапия); 2-я — 36 больных, проходивших предоперационный курс лучевой терапии,

суммарная общая доза (СОД) на точки А/В — 20 Гр; 3-я — 27 пациенток с радиомодификацией 5-фторурацилом (суммарная доза — 2,5 г) предоперационного курса лучевой терапии, СОД — 20 Гр; 4-я — 20 больных, проходивших предоперационный курс лучевой терапии, СОД на точки А/В — 30 Гр; 5-я — 17 пациенток с радиомодификацией 5-фторурацилом (суммарная доза — 3,75 г) предоперационного курса лучевой терапии, СОД — 30 Гр.

Дистанционную гамма-терапию (ДГТ) у больных РТМ проводили на аппарате РОКУС-М в режиме классического дробного фракционирования на область малого таза и зоны регионарного метастазирования (СОД — 44–46 Гр). Раствор 5-фторурацила вводили внутривенно струйно за 30 мин до начала облучения в разовой дозе 250 мг. Пациенткам с T1a–1cN0M0 РТМ хирургическое лечение выполняли в объеме экстирпации матки с придатками, с T2–3N0M0 РТМ — в объеме расширенной экстирпации матки с придатками. Оперативное вмешательство у больных, прошедших предоперационный курс ДГТ, осуществлялось на 14–16-е сутки по его окончании. В послеоперационном периоде курс ДГТ был продолжен с 10 до 14 сут.

Забор материала для цитологического исследования осуществляли во время хирургического вмешательства из дугласова пространства, области операционного поля и с влажного рубца. Микропрепараты фиксировали в жидкости Майя и Грюнвальда. Цитологические препараты окрашивали по Паппенгейму. Затем проводили световую микроскопию микроскопом «Микмед-2» фирмы Ломо с увеличением в 100 и 1000 раз.

Удаленный препарат подвергали тщательному макро- и микроисследованию.

Распределение больных РТМ в зависимости от стадии заболевания, степени дифференцировки аденокарциномы эндометрия и формы роста опухоли представлены в табл. 1–3.

Таблица 1. Распределение больных РТМ в зависимости от стадии заболевания

Стадия РТМ	Группы									
	1-я		2-я		3-я		4-я		5-я	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
T1aN0M0	8	13,8±4,5	6	16,7±1,5	6	22,3±7,9	4	20,0±8,9	3	17,6±9,2
T1bN0M0	16	27,6±5,9	18	50,0±8,3	11	40,7±9,4	8	40,0±10,9	5	29,4±11,0
T1cN0M0	9	15,5±4,8	3	8,3±4,6	1	3,7±3,6	2	10,0±6,7	1	5,9±5,7
T2N0M0	20	34,5±6,2	9	25,0±7,2	9	33,3±9,0	6	30,0±10,2	8	47,1±12,2
T3N0M0	5	8,6±3,7	—	—	—	—	—	—	—	—
Всего	58	100	36	100	27	100	20	100	17	100

Таблица 2. Распределение больных РТМ в зависимости от гистологической структуры опухоли

Степень дифференцировки аденокарциномы	Группы									
	1-я		2-я		3-я		4-я		5-я	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Высокая	6	10,4±4,0	6	16,7±6,2	5	18,5±7,4	3	15,0±7,9	3	17,6±9,2
Умеренная	31	53,4±6,6	16	44,4±8,2	18	66,7±9,0	11	55,0±11,1	6	35,3±11,5
Низкая	21	36,2±6,3	14	38,9±8,1	4	14,8±6,8	6	30,0±10,2	8	47,1±12,1
Всего	58	100	36	100	27	100	20	100	17	100

Таблица 3. Распределение больных РТМ в зависимости от формы роста опухоли

Форма роста опухоли	Группы									
	1-я		2-я		3-я		4-я		5-я	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Экзофитная	18	31,0±6,1	15	41,7±8,2	6	22,2±7,9	5	25,0±9,6	5	29,4±11,0
Эндофитная	40	69,0±6,1	21	58,3±8,2	21	77,8±7,9	15	75,0±9,6	12	70,6±11,0
Всего	58	100	36	100	27	100	20	100	17	100

Во всех группах преобладали больные с T1N0M0 РТМ, умеренной степенью дифференцировки аденокарциномы и эндофитной формой роста опухоли.

Результаты и их обсуждение. Из 58 больных РТМ, леченных традиционным способом, опухолевые клетки были выявлены у 20 (34,5 %), причем у одной пациентки одновременно и в дугласовом пространстве, и на влагалищном рубце, а у 4 — в области операционного поля и на влагалищном рубце.

В области операционного поля опухолевые клетки были выявлены у 7 [(12,1±4,3) %] больных, не проходивших предоперационный курс лучевой терапии, из них у 2 [(12,5±8,3) %] диагностирован T1bN0M0 РТМ, у 1 [(11,1±10,5) %] — T1cN0M0 и у 4 [(20,0±8,9) %] — T2N0M0; у 2 [(11,1±7,4) %] пациенток была экзофитная форма роста опухоли, у 5 [(12,5±5,2) %] — эндофитная; у 3 [(9,7±5,3) %] больных — умереннодифференциро-

ванная аденокарцинома эндометрия, у 4 [(28,6±9,9) %] — низкодифференцированная.

На влагалищном рубце опухолевые клетки обнаружены у 14 [(24,1±5,6) %] пациенток, леченных стандартным методом; у 5 [(31,3±11,6) %] из них установлен T1bN0M0 РТМ, у 6 [(30,0±10,2) %] — T2N0M0 РТМ и по 1 — T1aN0M0 РТМ [(12,5±11,7) %], T1cN0M0 РТМ [(11,1±10,5) %] и T3N0M0 РТМ [(16,7±15,2) %]; у 5 [(27,8±10,6) %] больных — экзофитная опухоль и у 9 [(22,5±6,6) %] — эндофитная; у 1 [(16,7±15,2) %] пациентки — высокодифференцированная аденокарцинома эндометрия, у 7 [(22,6±9,9) %] — умереннодифференцированная и у 6 [(28,6±9,9) %] — низкодифференцированная.

Как видно из представленных данных, частота обнаружения опухолевых клеток зависит от стадии, степени дифференцировки, формы роста и области проведения исследования.

Результаты цитологического исследования у больных РТМ с радиомодификацией предоперационного курса ДГТ и без нее показали, что ни у одной больной опухолевые клетки в области дугласового пространства обнаружены не были.

Во 2-й группе больных опухолевые клетки были обнаружены у 9 (25,0 %) пациенток, при этом у 2 из них опухолевые клетки — на влагалищном рубце и в области операционного поля.

У 2 (5,6 %) больных РТМ опухолевые клетки были обнаружены в области операционного поля. Это были больные с T1cN0M0 РТМ, умеренной и низкой степенью дифференцировки опухоли, эндофитной формой роста опухоли.

У 9 (25,0 %) больных опухолевые клетки были обнаружены в области влагалищного рубца. Из них у 3 (16,6 %) диагностирован T1bN0M0 РТМ, у 2 (66,6 %) — T1cN0M0, у 4 (44,4 %) — T2N0M0. У 3 (18,7 %) пациенток умеренная степень дифференцировки аденокарциномы эндометрия, у 6 (42,8 %) — низкая. По форме роста опухоли больные распределились следующим образом: 3 (20,0 %) — с экзофитной формой, 6 (28,6 %) — с эндофитной.

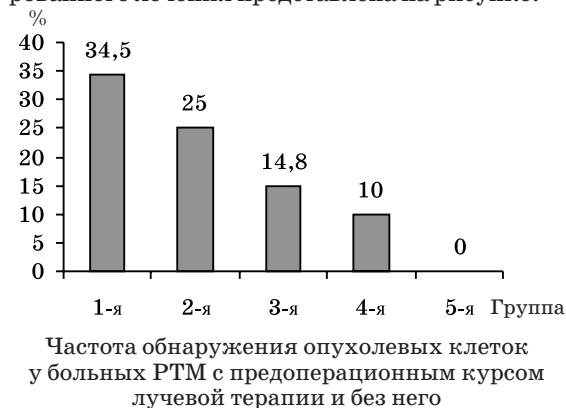
При цитологическом обследовании в 3-й группе опухолевые клетки были обнаружены в области операционного поля у 1 (3,7 %) пациентки и на влагалищном рубце — у 4 (14,8 %). У 1 больной с T1aN0M0 РТМ, умеренной степенью дифференцировки аденокарциномы и эндофитной формой роста опухоли опухолевые клетки были обнаружены как в области операционного поля, так и на влагалищном рубце. У 1 (9,1 %) больной установлен T1bN0M0 РТМ с умеренной степенью дифференцировки аденокарциномы и эндофитной формой роста опухоли; у 2 (22,2 %) — T2N0M0 РТМ с умеренной и низкой степенью дифференцировки аденокарциномы, эндо- и экзофитной формой роста опухоли.

В 4-й исследуемой группе опухолевые клетки были обнаружены лишь у 2 (10 %) больных. У 1 (16,6 %) из них был T2N0M0 РТМ с низкой степенью дифференцировки аденокарциномы и экзофитной формой роста; опухолевые клетки у данной пациентки были обнаружены на влагалищном рубце. У второй пациентки (12,5 %) с T1bN0M0 РТМ, умерен-

ной степенью дифференцировки аденокарциномы (9,1 %) и эндофитной формой опухолевого роста (6,6 %) опухолевые клетки имели место как в области операционного поля, так и на влагалищном рубце.

При цитологическом обследовании больных с радиомодификацией 5-фторурацилом предоперационного курса лучевой терапии (СОД — 30 Гр) опухолевые клетки не выявлены.

Частота обнаружения опухолевых клеток у больных РТМ в зависимости от вида комбинированного лечения представлена на рисунке.



Сравнительный анализ частоты обнаружения опухолевых клеток у больных РТМ в зависимости от метода лечения показал, что у пациенток, получавших перед операцией курс лучевой терапии, опухолевые клетки выявлялись достоверно ($p < 0,01$) реже, чем у больных, леченных традиционным методом.

Выводы

1. Частота обнаружения опухолевых клеток у больных раком тела матки во время хирургического вмешательства зависит от стадии заболевания, степени дифференцировки аденокарциномы эндометрия и формы роста опухоли. Чаще всего опухолевые клетки обнаруживают на влагалищном рубце у больных с T2N0M0 раком тела матки, умеренной и низкой степенью дифференцировки аденокарциномы и эндофитной формой роста опухоли.

2. Предоперационный курс лучевой терапии (суммарная общая доза — 30 Гр) с радиомодификацией 5-фторурацилом достоверно улучшает абластику хирургических вмешательств у больных раком тела матки.

Список литературы

1. Федоренко З.П., Гулак Л.А., Горох Е.Л. и др. Бюллетень Национального канцеррегистра Украины. К., 2002: 37.
2. Михановский А.А. Клинико-экспериментальное обоснование применения криодеструкции опухоли в хирургическом, комбинированном и лучевом лечении больных раком тела матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. К., 2003. 36 с.
3. Гранов А.М., Винокуров В.Л. Лучевая терапия в онкогинекологии и онкоурологии. СПб., 2002: 18–58.

АБЛАСТИКА ХІРУРГІЧНИХ ВТРУЧАНЬ У ХВОРИХ НА РАК ТІЛА МАТКИ З РАДІОМОДИФІКАЦІЄЮ ПЕРЕДОПЕРАЦІЙНОГО КУРСУ ПРОМЕНЕВОЇ ТЕРАПІЇ**О.А. Міхановський, О.В. Слободянюк, С.В. Чеканова, А.В. Овчаренко**

Вивчено вплив передопераційного курсу променевої терапії з радіомодифікацією на абластику хірургічних втручань у хворих на рак тіла матки. Радіомодифікація передопераційного курсу променевої терапії поліпшує абластику хірургічних втручань.

Ключові слова: рак тіла матки, променева терапія, 5-фторурацил, пухлинні клітини.

ABLASTICS OF SURGICAL INTERVENTIONS IN PATIENTS WITH A CANCER OF UTERUS BODY WITH RADIOMODIFICATION OF A PREOPERATIVE RADIOTHERAPY**A.A. Michanovsky, O.V. Slobodyanyuk, S.V. Chekanova, A.V. Ovcharenko**

Influence of a preoperative radiotherapy with radiomodification on ablastics of surgical interventions in patients with a cancer of uterus body is investigated. Radiomodification of a preoperative radiotherapy improves ablastics of surgical interventions.

Key words: cancer of uterus body, radiotherapy, 5-fluoruracil, tumour cells.

Поступила 14.03.07

ПРИМЕНЕНИЕ РАДИОНУКЛИДОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**О.В. Щербина, В.С. Сакало*****Национальная медицинская академия последипломного образования****и.м. П.Л. Шупика, г. Киев*****Институт урологии АМН Украины, г. Киев**

Проанализированы возможности применения радионуклидов в диагностике рака предстательной железы и метастазов (радиоиммунологический анализ уровней простатического специфического антигена, иммуно-, лимфо- и остеосцинтиграфия, ОФЭКТ, ПЭТ). Рассмотрено применение радионуклидов для лечения опухолей простаты (имплантационная брахитерапия) и метастазов в скелет.

Ключевые слова: рак предстательной железы, метастазы, простатический специфический антиген, радионуклидная диагностика, радионуклидная терапия.

Злокачественные новообразования предстательной железы в экономически развитых странах в течение последних лет занимают одно из первых мест в структуре онкологической заболеваемости мужского населения [1–3]. Высокая распространенность рака, трудности диагностики, особенно на ранних стадиях, нередко позднее выявление, когда малоэффективна даже паллиативная терапия, — факторы, определяющие актуальность проблемы. К сожалению, клинические симптомы заболевания проявляются, как правило, в запущенных стадиях, когда невозможно радикальное лечение. В связи с этим вопросы ранней, доклинической диагностики рака предстательной железы имеют большое значение. В Украине основным методом выявления рака остается пальцевое ректальное исследование, которое имеет недостаточную чувствительность и специфичность. Недостаточно используются методы лучевой диагностики.

Большую роль в скрининге рака предстательной железы играют радионуклидные *in vitro* методы исследования (определение уров-

ней простатического специфического антигена (ПСА) в сыворотке крови радиоиммунологическим или иммунорадиометрическим методом) [4]. Для определения концентрации ПСА используют специальные наборы с меткой ^{125}I . В сыворотке крови ПСА встречается в трех формах:

- свободный;
- связанный с альфа-2-макроглобулином;
- связанный с альфа-1-антихимотрипсином.

В норме концентрация ПСА в сыворотке крови составляет 0–4,0 нг/мл. При злокачественных новообразованиях предстательной железы уровень ПСА чаще всего превышает 10,0 нг/мл. Наибольшие проблемы в постановке диагноза возникают в том случае, когда концентрация ПСА находится в пределах 4,1–10,0 нг/мл. В эту группу входят пациенты не только с опухолями простаты, но и с другими заболеваниями, в первую очередь, с доброкачественной гиперплазией предстательной железы. В литературе этот диапазон концентраций называют «серой зоной». Для повышения дифференциально-диагностических возмож-

ностей метода предложены дополнительные показатели ПСА [2, 5].

Скорость изменения уровня ПСА. Уровень ПСА быстрее увеличивается у больных раком предстательной железы, чем у больных доброкачественной гиперплазией простаты. Верхняя граница ежегодного прироста ПСА не должна превышать 0,75 нг/мл. Скорость изменения, превышающая 0,75 нг/мл, позволяет более надежно отдифференцировать рак от доброкачественной гиперплазии простаты.

Плотность ПСА рассчитывается как отношение концентрации сывороточного ПСА к объему простаты, определенной при трансректальном ультразвуковом исследовании. Плотность ПСА, превышающая 0,15 нг/мл/см³, с большой достоверностью свидетельствует о раке предстательной железы.

Плотность ПСА переходной зоны простаты рассчитывается как отношение концентрации ПСА к объему переходной зоны простаты, определенной при трансректальном ультразвуковом исследовании. Показатель, превышающий 0,35 нг/мл/см³, с большой достоверностью свидетельствует о злокачественной опухоли.

Соотношение свободного и общего ПСА. В сыворотке крови определяют концентрацию свободного и общего ПСА и рассчитывают соотношение свободный ПСА/общий ПСА.

Уровень свободного ПСА в сыворотке крови у больных раком предстательной железы значительно ниже, чем у больных доброкачественной гиперплазией простаты. На этом принципе базируется дифференциальная диагностика этих заболеваний. Соотношение свободный ПСА/общий ПСА менее 0,15 с большой достоверностью свидетельствует о раке простаты.

При уровнях ПСА выше 50 нг/мл большая вероятность экстракапсулярной инвазии и поражения регионарных лимфатических узлов. Концентрация антигена более 100 нг/мл с достоверностью более 90 % свидетельствует о наличии регионарных или отдаленных метастазов, в первую очередь, в скелет. Планирование дистанционной лучевой терапии и брахитерапии у больных раком предстательной железы осуществляется с учетом концентрации ПСА [6]. Таким образом, ПСА — высокочувствительный органоспецифический опухолевый маркер в диагностике рака предстательной железы и в оценке распространенности процесса.

Попытки радионуклидной визуализации предстательной железы долгое время были неудачными, что было обусловлено отсутствием радиофармпрепаратов (РФП) с выраженной тропностью к ткани простаты. Раньше применяли изотопы цинка (⁶²Zn, ⁶⁵Zn, ^{69m}Zn), ¹³¹I-эстрацит, ¹³¹I-стильбостат, но эти препараты

оказались недостаточно тропными к предстательной железе, качество изображения не удовлетворяло врачей. Сейчас большое внимание уделяется иммуносцинтиграфии и однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с моноклональными антителами. Сначала использовали моноклональные антитела к простатической кислой фосфатазе, меченные ¹¹¹In (¹¹¹In-РАУ-276). В настоящее время для иммуносцинтиграфии применяют моноклональные антитела 7E11 — C5.3 к простатическому специфическому мембранному антигену, меченные ¹¹¹In (¹¹¹In-СУТ-356, синонимы: ¹¹¹In-capromab pentetide; ProstaScint). ¹¹¹In-СУТ-356 вводят внутривенно активностью 185 МБк, исследования проводят через 48–96 ч. Опухоли простаты и метастазы визуализируются как очаги гиперфиксации РФП соответственно их локализации. Данным методом выявляют рецидивы опухоли в области ложа предстательной железы у больных после простатэктомии. Особенно ценным является применение этого метода у больных с повышенным уровнем ПСА при негативных данных компьютерной и магнитно-резонансной томографии. При этом ОФЭКТ с моноклональными антителами помогает установить правильный диагноз. Чувствительность метода в диагностике рецидивов — 78–92 %, специфичность — 77 %. При динамическом наблюдении за больными, у которых нарастает уровень ПСА, данным методом диагностируют новые метастатические очаги. При эффективном лучевом лечении или гормонотерапии очаги гиперфиксации РФП исчезают, что коррелирует с клиническими данными и уровнями ПСА в сыворотке крови.

В диагностике регионарных метастазов большое значение имеет позитивная лимфосцинтиграфия и ОФЭКТ с туморотропными РФП. Особенно большое значение имеет этот метод у больных с высокими уровнями ПСА, т. е. с высокой вероятностью метастазов. Наиболее доступным РФП для диагностики метастазов в регионарных лимфоузлах является ^{99m}Tc-пертехнетат. Препарат получают из генератора, вводят внутривенно активностью 300–400 МБк после предварительного приема за 30 мин до инъекции 500 мг перхлората калия для блокады щитовидной железы, слюнных желез и желез слизистой оболочки желудка. Позитивную лимфосцинтиграфию и ОФЭКТ выполняют через 20 мин после инъекции РФП. При наличии метастазов в лимфатических узлах визуализируются очаги гиперфиксации РФП — 140 % и выше по сравнению с симметричным или близлежащим участком. На сериях срезов четко видны очаги гиперфиксации ^{99m}Tc-пертехнетата соответственно локализации метастазов.

Однако метастазы размерами менее 0,8–1,0 см и микрометастазы не визуализируются. Метод позволяет непосредственно визуализировать метастазы, определить в них активность метастатического процесса, оценить эффективность лечения, в первую очередь, лучевой терапии. При эффективном лечении уменьшается интенсивность накопления РФП, исчезают очаги гиперфиксации. Лучевые нагрузки при исследовании с ^{99m}Tc -пертехнетатом небольшие; эффективная доза — 0,0048 мЗв/МБк. При введенной активности 300 МБк эффективная доза составляет 1,44 мЗв, что значительно ниже рекомендованных уровней эффективных доз для пациентов категории АД. Это позволяет при необходимости проводить исследование неоднократно в течение года для контроля за эффективностью лечения и для диагностики рецидивов.

Среди отдаленных метастазов рака предстательной железы наиболее частыми являются метастазы в скелет. Как правило, метастазы множественные. Рак простаты может метастазировать в любой отдел скелета, но наиболее часто в поясничный и крестцовый отделы позвоночника, кости таза. Наиболее чувствительные методы диагностики метастазов в скелет — остеосцинтиграфия и ОФЭКТ с фосфатными соединениями, мечеными технецием. Используют РФП: медронат (Великобритания), пирофосфат, метилendisфосфонат (Польша), меченные технецием. Препараты вводят в вену активностью не менее 500–600 МБк. Исследование выполняют через 3 ч после инъекции РФП. Специальная подготовка пациентов заключается в опорожнении мочевого пузыря перед исследованием костей таза. Больным проводят сканирование всего скелета в передней и задней проекциях, затем ОФЭКТ пораженных и подозрительных участков. В норме через 3 ч после инъекции на фоне сравнительно равномерного распределения радионуклида в костях отмечается повышенное накопление препарата в области основания черепа, ребер, углов и краев лопаток, позвонков, костей таза, метаэпифизарных отделов трубчатых костей. Но на фоне равномерного распределения фосфатов в указанных участках скелета очага поражения визуализируются достаточно четко. Повышенное накопление препарата в течение исследования наблюдается также в почках и мочевом пузыре.

При компьютерной обработке результатов радионуклидных исследований определяют уровень накопления РФП в выделенных зонах интереса. Уровень накопления препарата 170 % и выше считают признаком наличия метастазов. Согласно результатам собственных исследований, чувствительность остеосцинтиграфии в диагностике метастазов — около

90 %, однофотонной эмиссионной компьютерной томографии — 95 %. Чувствительность рентгенографии значительно ниже — 66 %.

Применение остеосцинтиграфии и ОФЭКТ позволяет в более ранние сроки выявить метастазы и начать лечение (дистанционная лучевая терапия, эндокринная терапия, лечение остеотропными РФП). Повторные исследования дают возможность оценить динамику метастатического процесса. При эффективном лечении отмечается значительное снижение уровня накопления РФП, уменьшается количество визуализируемых метастатических очагов. Отмечается корреляция между радионуклидными и клиническими данными. У больных существенно уменьшается или исчезает болевой синдром, улучшается двигательная активность, повышается работоспособность. Больным отменяют наркотические анальгетики и существенно снижают дозу ненаркотических. Следует отметить, что фосфаты, меченные технецием, — недостаточно специфические остеотропные РФП. Наряду с повышенным накоплением в метастазах наблюдается повышенное включение фосфатов при воспалительных процессах (артритах, остеомиелитах, спондилитах и др.).

Выявление метастазов при остеосцинтиграфии и ОФЭКТ на несколько месяцев опережает таковое рентгенологическими методами. Рентгенография позволяет диагностировать метастазы в скелет только при деструкции костной ткани. Метастатические очаги из-за повышенного метаболизма активно накапливают РФП, что позволяет выявить их радионуклидными методами значительно раньше. Кроме того, радионуклидные методы исследования позволяют получить изображение всего скелета, что очень важно у больных с подозрением на множественные метастазы. Исследование больных необходимо начинать с радионуклидных методов, при множественных метастазах дополнительных исследований можно не проводить. При одиночных поражениях для исключения ложноположительных результатов исследования дополняют рентгенографией и/или магнитно-резонансной томографией. Кроме того, количественная скintiграфия дает представление об активности метастатического процесса, что позволяет проводить контроль за эффективностью лечения. Лучевые нагрузки при исследовании с фосфатами, мечеными технецием, небольшие; эффективная доза — 0,0059 мЗв/МБк. При введенной активности 500 МБк эффективная доза составляет 2,95 мЗв, что значительно ниже рекомендованных уровней эффективных доз для пациентов категории АД. Это позволяет при необходимости проводить исследование неоднократно в течение года для

контроля за эффективностью лечения и для диагностики новых очагов метастазирования.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография по объему диагностической информации значительно превосходит планарную сцинтиграфию, обеспечивает трехмерную визуализацию распределения радионуклида. По сравнению с планарной сцинтиграфией ОФЭКТ позволяет диагностировать метастазы меньших размеров, повышает эффективность диагностики.

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с наиболее распространенным позитронизлучающим радиофармпрепаратом — ^{18}F -фтордезоксиглюкозой имеет недостаточную чувствительность в диагностике опухолей предстательной железы. Это объясняется низкой метаболической активностью опухолей простаты и вследствие этого низким уровнем накопления ^{18}F -фтордезоксиглюкозы в опухоли. Кроме того, этот РФП выводится почками; в результате высокой радиоактивности в мочевом пузыре возникают трудности в визуализации опухоли. Для преодоления этих трудностей предложено на время исследования катетеризировать мочевой пузырь для отведения мочи. Применяют также мультимодальную визуализацию простаты: проводят компьютерное совмещение изображений, полученных путем ПЭТ и компьютерной томографии. Благодаря лучшему анатомическому разрешению компьютерной томографии идентифицируют предстательную железу и опухоль в ней.

Но с помощью ПЭТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой можно выявить метастазы в регионарные лимфатические узлы, в скелет, а также рецидив опухоли после простатэктомии. Кроме ^{18}F -фтордезоксиглюкозы для визуализации опухолей простаты и ее метастазов используют также $\text{Cis-4-}^{18}\text{F}$ -fluoroprolin, ^{11}C -methionine, ^{11}C -choline, ^{11}C -acetate и другие позитронизлучающие РФП [7–9]. Исследования в этой области продолжаются.

Радионуклиды используют не только для диагностики, но и для лечения рака предстательной железы и его метастазов.

В последние годы за рубежом широко используется метод имплантационной брахитерапии локализованных форм рака предстательной железы с использованием ^{125}I , реже — ^{103}Pd [10]. ^{125}I — радионуклид с периодом полураспада 59,4 сут. Распадается путем электронного захвата, излучает мягкое гамма-излучение с энергией 0,035 МэВ. ^{103}Pd имеет период полураспада 17 сут, распадается путем электронного захвата, излучая мягкое гамма-излучение с энергией 0,021 МэВ. Брахиотерапия показана при таких условиях:

- гистологически установлена аденокарцинома простаты;

- целостность капсулы предстательной железы;

- размеры железы меньше 50 см³;

- отсутствие метастазов;

- уровень ПСА не превышает 50 нг/мл (идеальный вариант — <10 нг/мл).

При уровне ПСА >25 нг/мл обязательно исследование лимфатической системы, желательно провести лапароскопическую лимфаденэктомию.

Перед планированием брахитерапии проводят трансректальное ультразвуковое исследование, при котором определяют положение простаты, ее объем, объем опухоли. Используя полученную информацию, медицинский физик определяет количество зерен ^{125}I , необходимое для имплантации, и их расположение в железе. Зерна ^{125}I (размером меньше рисового зерна) вводят непосредственно в опухоль. Они остаются там постоянно, обеспечивая мягкое излучение в течение года. Равномерное распределение зерен в простате обеспечивается ультразвуковым контролем, а точный расчет дозы облучения — компьютерным планированием и дозиметрией. Каждое зерно облучает очень малый объем, поэтому прилегающие здоровые ткани не повреждаются.

Имплантацию радиоактивных зерен проводят в операционной под общей анестезией. Трансректальный датчик ультразвукового аппарата вводят в прямую кишку для получения изображения простаты на мониторе. Зерна ^{125}I (приблизительно 60–90 в зависимости от объема железы) транспортируют в простату через иглы, которые вводят через кожу промежности между мошонкой и прямой кишкой. Положение игл и зерен контролируют на экране монитора. По завершении процедуры в мочевой пузырь временно вводят катетер для эвакуации мочи. Как правило, его удаляют на следующий день. Через сутки после имплантации пациент может быть выписан из стационара.

При имплантационной брахитерапии с использованием зерен ^{125}I к опухоли подводят очаговую дозу 160 Гр. В том случае, если больному предварительно проводили дистанционную лучевую терапию (45 Гр), путем брахитерапии подводят дозу 120 Гр. При применении ^{103}Pd к опухоли подводят дозу 115 Гр. В случае предварительно проведенной дистанционной лучевой терапии (45 Гр) дополнительно путем имплантации палладия подводят дозу 90 Гр.

Преимущества имплантационной брахитерапии:

- высокий процент выздоровления больных (результаты лечения приравниваются к радикальной простатэктомии);

- пациента выписывают из клиники на следующий день после имплантации, и он воз-

вращается к нормальной жизнедеятельности в течение нескольких дней;

- при брахитерапии подводят дозу в 2–3 раза выше, чем при дистанционной лучевой терапии без повреждения окружающих здоровых тканей;

- высокое качество жизни пациентов: неддержание мочи развивается меньше, чем у 4 % больных, у 75 % пациентов сохраняется потенция;

- хорошая переносимость пациентами пожилого и старческого возраста.

При выявлении одиночных метастазов в скелет возможно применение дистанционной лучевой терапии. Но необходимо помнить, что у пациентов наряду с выявленными могут быть субклинические метастазы. Поэтому желательно применять лечение открытыми радионуклидами. Радионуклидную терапию можно дополнять дистанционным облучением очагов с наиболее выраженными деструктивными изменениями и болевым синдромом (40–50 Гр). Для лечения множественных метастазов в скелет традиционно применяли ^{32}P — двузамещенный фосфат натрия ($\text{Na}_2\text{H}^{32}\text{PO}_4$). ^{32}P — чистый β -излучатель с периодом полураспада 14,3 сут; средняя энергия β -частиц — 0,69 МэВ. Препарат вводят перорально, разовая активность составляет 200–250 МБк, на курс лечения — 400–450 МБк. Однако этот РФП имеет значительную миелотоксичность, что не позволяет вводить активности, которые бы имели достаточный лечебный эффект без угнетения кроветворения. Учитывая миелотоксичность ^{32}P , для лечения метастазов в скелет все чаще применяют ^{89}Sr -хлорид [11].

^{89}Sr — чистый β -излучатель с периодом полураспада 50,5 сут. Максимальная энергия β -излучения — 1,46 МэВ. Пробег β -частиц в мягких тканях — 8 мм, в костях — 3,5 мм. Препарат является аналогом кальция, быстро проникает в минеральную матрицу кости. ^{89}Sr -хлорид выводится почками. Фракция препарата, которая остается в костях, пропорциональна объему метастатического поражения и составляет от 20 до 80 % от введенной активности. Будучи вмонтированным в минеральную структуру пораженного участка, ^{89}Sr не метаболизирует и остается в ней около 100 сут. Непораженная метастазами костная ткань берет незначительную часть введенной активности и теряет ее в течение 14 сут. Соотношение доз метастаз/костный мозг составляет 10:1. ^{89}Sr -хлорид назначают больным с множественными метастазами в скелет, особенно при резистентности к гормональной терапии. Ле-

чение может применяться как в самостоятельном варианте, так и в комбинации с дистанционной терапией. Препарат вводят внутривенно активностью 150 МБк. При значительно сниженной или, напротив, повышенной массе тела пациента препарат вводят из расчета 2 МБк/кг массы.

Противопоказания к применению ^{89}Sr -хлорида следующие:

- относительные: значительная миелосупрессия (тромбоциты $<100 \cdot 10^9/\text{л}$, лейкоциты $<2,5 \cdot 10^9/\text{л}$), почечная недостаточность;

- абсолютные: ожидаемая продолжительность жизни пациента менее 3 мес, резкое падение уровней тромбоцитов, лейкоцитов, гемоглобина к началу лечения.

Анальгезирующий эффект наступает через 7–20 сут после инъекции препарата. В первые 5 сут возможно усиление боли, однако этот эффект является временным и купируется анальгетиками. Анальгезирующий эффект продолжается в течение 4–6 мес после однократной инъекции. Препарат задерживает появление новых болевых очагов на 6 мес и более. У пациентов значительно улучшается качество жизни: больные могут вести активный образ жизни, улучшается общее состояние, аппетит, сон. Повторное введение ^{89}Sr -хлорида возможно через 4–6 мес (оптимальная лечебная тактика — введение препарата 2 раза в год). Наилучшие результаты лечения достигаются при сочетанном применении РФП и медикаментозного лечения (бисфосфонаты, эндокринная терапия).

В последнее время продолжается изучение новых перспективных РФП для радионуклидной терапии метастазов в скелет, таких как $^{153}\text{Sm-EDTMP}$, $^{186}\text{Re-HEDP}$, $^{188}\text{Re-HEDP}$, $^{117\text{m}}\text{Sn-DTPA}$ [6]. Поиски препаратов, тропных к костным метастазам, продолжаются.

Таким образом, радионуклиды широко используют как в диагностике, так и в лечении больных раком предстательной железы. К сожалению, на сегодняшний день в Украине эффективные диагностические и терапевтические методы применяются недостаточно широко, что во многом связано с экономическими факторами. Широкое внедрение современных методов радионуклидной диагностики и радионуклидной терапии в практику здравоохранения позволит улучшить раннюю диагностику рака, результаты лечения и качество жизни пациентов. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение новых методов диагностики и терапии, а также внедрение их в клиническую практику.

Список литературы

1. *Возіанов С.О., Лісовий В.М., Пасєчніков С.П., Хареба Г.Г.* Рак передміхурової залози. К.: Книга плюс, 2004. 182 с.

2. Пушкарь Д.Ю. Простатспецифический антиген и биопсия предстательной железы. М.: Мед-пресс-информ, 2003. 160 с.
3. Щербіна О.В., Мечев Д.С., Сакало В.С. Променева діагностика раку передміхурової залози. К.: Телеоптик, 2003. 168 с.
4. Сергеева Н.С., Мишунина М.П., Кушлинский Н.Е. Рак предстательной железы и простатспецифический антиген. Рос. онкол. журн. 2000; 1: 44–48.
5. Karazanashvili G., Abrahamsson P.-A. Prostate specific antigen and human glandular kallikrein 2 in early detection of prostate cancer. J. Urol. 2003; 169, 2: 445–457.
6. Щербіна О.В., Динник О.Б., Сакало В.С. та ін. Сучасні підходи до променевої діагностики та променевої терапії раку передміхурової залози. Променева діагностика, променева терапія 2006; 1: 42–50.
7. Messer P., Blumstein N., Gottfried H. et al. ^{11}C -choline PET-CT in localization of local recurrence in patients with PSA progress after permanent brachytherapy of the prostate. Eur. J. Nucl. Med. 2004; 31, 2: 252.
8. Oyama N., Miller T., Dehdashti F. et al. ^{11}C -acetate PET imaging of prostate cancer: detection of recurrent disease at PSA relapse. J. Nucl. Med. 2003; 44, 4: 549–555.
9. Scher B., Seitz M., Hahn K. et al. Diagnostic efficacy of ^{11}C -choline PET for staging and restaging of prostate cancer. Eur. J. Nucl. Med. 2004; 31, 2: 252.
10. Norderhaug I., Dahl O., Hoisaeter P. et al. Brachytherapy for prostate cancer: a systematic review of clinical and cost effectiveness. Eur. Urology 2003; 44, 1: 40–46.
11. Oosterhof G., Roberts J., de Reijke Th. et al. Strontium⁸⁹ chloride versus palliative local field radiotherapy in patients with hormonal escaped prostate cancer: a phase III study of the European organization for research and treatment of cancer genitourinary group. Eur. Urology 2003; 44, 5: 519–526.

ЗАСТОСУВАННЯ РАДІОНУКЛІДІВ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

О.В. Щербіна, В.С. Сакало

Проаналізовано можливості застосування радіонуклідів в діагностиці раку передміхурової залози та метастазів (радіоімунологічний аналіз рівнів простатичного специфічного антигену, імуно-, лімфо- і остеосцинтиграфія, ОФЕКТ, ПЕТ). Розглянуто застосування радіонуклідів для лікування пухлин простати (імплантаційна брахітерапія) та метастазів у скелет.

Ключові слова: рак передміхурової залози, метастази, простатичний специфічний антиген, радіонуклідна діагностика, радіонуклідна терапія.

USE OF RADIONUCLIDES FOR DIAGNOSIS AND TREATMENT OF PROSTATE CANCER

O.V. Shcherbina, V.S. Sakalo

The possibilities of radionuclide methods in diagnosis of prostate cancer, metastases (radioimmunoassay of prostate-specific antigen, immuno- and lymphoscintigraphy, bone scan, SPECT, PET) were analysed. The radionuclides use for treatment of prostate cancer (implantational brachytherapy) and skeletal metastases was considered.

Key words: prostate cancer, metastasises, prostate-specific antigen, radionuclide diagnosis, radionuclide therapy.

Поступила 03.10.06

СТОМАТОЛОГИЯ

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ
ПРИМЕНЕНИЯ АНТИБИОТИКОВ И АНТИСЕПТИКОВ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ОСТРЫХ
ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ В ПОЛОСТИ РТА*М.В. Сторожева, Г.П. Рузин, В.П. Зеньковская***Харьковский государственный медицинский университет***Дорожная клиническая больница ст. Харьков*

Представлены результаты исследований *in vitro* чувствительности патогенной микрофлоры, выделенной у пациентов с острыми гнойно-воспалительными процессами в полости рта (острыми периоститами, перикоронаритами, абсцедирующими пародонтитами), к наиболее часто применяемым в амбулаторной практике антибиотикам и оральным антисептикам.

Ключевые слова: острые гнойно-воспалительные процессы полости рта, чувствительность микрофлоры, антибиотики, антисептики.

Лечение гнойно-некротических процессов в полости рта является актуальной проблемой хирургической стоматологии. Наиболее распространенными на амбулаторном стоматологическом хирургическом приеме являются одонтогенные гнойно-воспалительные заболевания: острые периоститы, перикоронариты, абсцедирующие пародонтиты, альвеолиты. Недостаточная эффективность хирургической помощи может приводить к развитию тяжелых осложнений — флегмонам, остеомиелиту, сепсису.

Причиной развития воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области в 80–95 % случаев является одонтогенный фактор — разнообразная микрофлора, вегетирующая в полости рта: стафилококки (*St. aureus*, *St. epidermidis*), стрептококки (группы D, F, G), энтерококки, диплококки, грамположительные и грамотрицательные палочки (*E. coli*, *Proteus*), грибы рода *Candida*, микоплазмы, трихомонады, спирохеты [1]. Чаще всего микрофлора очагов одонтогенной инфекции представлена монокультурами стрепто- или стафилококков, но встречаются и ассоциации микрофлоры, причем со временем состав микробного пейзажа может измениться [2, 3]. Особенностью этиологии наиболее часто встречающихся на амбулаторном хирургическом стоматологическом приеме заболеваний воспалительного характера является ее полиморфность, склонность к образованию ассоциаций,

высокая вирулентность и токсичность, появление антибиотикорезистентных и антибиотикозависимых штаммов [4]. Традиционно гнойно-воспалительные заболевания полости рта лечат по общепринятой схеме: вскрытие и дренирование очага воспаления, назначение антибиотиков и сульфаниламидных препаратов, щелочные полоскания. Однако необходимо учитывать, что в такой методике лечения есть и отрицательные моменты. Антибиотические препараты назначают без учета чувствительности микрофлоры, их необоснованное применение увеличивает токсическую нагрузку на макроорганизм в условиях уже нарушенного гомеостаза, усиливаются явления аллергии, иммунодепрессии, увеличивается количество антибиотикорезистентных и антибиотикозависимых штаммов, возможно развитие дисбактериотических осложнений [5, 6].

Альтернативой антибиотикотерапии при местном лечении гнойно-воспалительных процессов являются антисептические препараты. Антисептики — вещества или сочетание нескольких веществ природного, синтетического или биотехнологического происхождения, обладающие микробицидной активностью, применяемые самостоятельно и в комплексе антисептических мероприятий. Отмечено, что при использовании антисептиков частота, спектр и скорость развития резистентности микрофлоры значительно отлича-

ется от параметров при антибиотикотерапии. К большинству применяемых в медицинской практике антисептиков устойчивые варианты микроорганизмов не возникают (за исключением диоксидина и роккала) или формируются очень медленно. При местном использовании антисептиков значительно уменьшается микробное число возбудителей заболевания, степень вирулентности, в большинстве случаев удается сохранить нормальную микрофлору, уменьшить риск возникновения неблагоприятных эффектов лекарственных препаратов [3, 4, 7].

Таким образом, поиск новых методов местного лечения гнойно-воспалительных заболеваний слизистой оболочки полости рта является актуальным.

Целью исследования явилось изучение факторов развития гнойно-некротических процессов в полости рта, определение спектра чувствительности нативной микрофлоры к оральным антисептикам и антибиотикам, наиболее часто применяемым для лечения острых гнойно-воспалительных процессов в полости рта.

Материал и методы. Исследования проводили у 59 больных (36 мужчин и 23 женщины) в возрасте от 18 до 45 лет без сопутствующих заболеваний с локальными гнойно-воспалительными процессами в полости рта, а именно: с острым периоститом (47 человек), перикоронаритом (1), абсцедирующим пародонтитом (6), альвеолитом (2). Забор материала производили в день обращения, после вскрытия очага воспаления. Материал эмульгировали в 1 мл 0,85 % стерильного раствора хлорида натрия. Не позднее 2,5 ч с момента забора материал высевали на плотные питательные среды: кровяной агар, желточно-солевой агар (ЖСА), шоколадный агар, среду Эндо, Сабуро, накопительную среду с 0,5 % глюкозой. Для выделения *S. aureus* использовали желточно-солевой агар, для выделения *E. coli* — среды Эндо и Ресселя, для выделения *C. albicans* — среду Сабуро. После этого чашки Петри помещали в термостат и инкубировали в термостате 18–24 ч при температуре 37 °C. Учитывали как качественный состав, так и количественные показатели — массивность обсеменения и кратность посева. Видовой состав микрофлоры изучали с помощью морфологических, культуральных, биохимических методов исследования, а также в мазках-отпечатках, окрашенных по Романовскому–Гимзе и по Грамму. Данное исследование позволяет дифференцировать палочковую микрофлору от кокковой, грамположительную от грамотрицательной. Определяли чувствительность микрофлоры дисковым методом к бисептолу, антибиотикам: пefлоксаци-

ну, амикацину, левомицетину, олеандромицину, гентамицину, карбенициллину, цефазолину, офлоксацину, эритромицину, норфлоксацину, ципрофлоксацину, цефотаксиму, кларитромицину, цефтриаксону; к наиболее часто применяемым оральным антисептикам: 0,02 % раствора фурацилина, 0,05 % раствору хлоргексидина биглюконата, стоматидину, спиртовому раствору хлорофиллипта. После этого чашки Петри помещали в термостат при температуре 37 °C. На основании полученных и статистически обработанных величин диаметров зон задержки роста составляли таблицы.

Результаты всех клинико-лабораторных исследований были обработаны статистически с определением критериев Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Проведено лечение 59 больных.

Выделенные микроорганизмы обнаружены как в виде монокультуры (58,3 %), так и в виде ассоциаций (41,6 %).

Наиболее часто из очагов локальных гнойно-воспалительных процессов в полости рта выделялись дрожжевые грибы рода *Candida* (24,65 %): в монокультуре — 21,05 %, в ассоциации с гемолитическим стрептококком — 1,8 %, с микрококком — 1,8 %.

Представители рода *Streptococcus* выделялись в виде монокультур в 5,26 %: А-гемолитические составили 1,25 %, В-гемолитические — 4,01 %; энтерококки — в 7,01 %. В 8,86 % случаев данные микробы высевали в виде ассоциаций с другими условно-патогенными микроорганизмами: энтерококк и гемолитический стрептококк (5,26 %), гемолитический стрептококк и дрожжевые грибы рода *Candida* (1,8 %), гемолитический стрептококк и эпидермальный стафилококк (1,8 %). Частота встречаемости культуры стрептококка в посевах составляет 14,12 % случаев. Представители грамотрицательных бактерий семейства энтеробактерий обнаружены в 7,01 % посевов. Они выделялись в 5,26 % случаев в значительном количестве в виде ассоциаций с другими условно-патогенными микроорганизмами: энтерококк и гемолитический стрептококк, грамотрицательные бактерии и палочка сине-зеленого гноя.

Полученные данные свидетельствуют о значительной роли условно-патогенных микроорганизмов в развитии локальных гнойно-воспалительных процессов в полости рта. Установлен высокий удельный вес заболеваний, вызываемых стафилококками и дрожжевыми грибами рода *Candida*. При определении чувствительности микрофлоры к антибиотикам и оральным антисептикам обнаружены грибы рода *Candida* (100 %), обладающие высокой степенью устойчивости ко всем видам антибио-

тиков, но чувствительные к спиртовому раствору хлорофиллипта, препарату «Стоматидин» и 0,02 % раствору хлоргексидина биглюконата.

Кроме того, были обнаружены штаммы палочки сине-зеленого гноя в 1,8 %, ассоциаций энтерококка и гемолитического стрептококка в 5,26 %, гемолитического стрептококка и дрожжевых грибов рода *Candida* в 1,8 %, гемолитического стрептококка и эпидермального стафилококка в 1,8 %, дрожжевых грибов рода *Candida* и микрококка в 1,8 %, гемолитического стрептококка и дрожжевых грибов рода *Candida* в 1,8 %, обладающие устойчивостью к препаратам карбенициллина, цефазолина, кларитромицина, амикацина, олеандромицина, гентамицина, эритромицина, цефоксима, бисептола.

По результатам бактериологических исследований определяли степень чувствительности микрофлоры к перечисленным препаратам, положительным фактором считали восприимчивость от 60 % случаев изученных результатов (табл. 1). Наибольшая вероятность чувствительности разнообразной микрофлоры, являющейся причиной возникновения локальных гнойно-воспалительных процессов в полости рта, была к таким антибиотикам, как амикацин, левомецетин, цефазолин, норфлоксацин. Необходимо учитывать, что применение данных препаратов может сопровождаться угнетением кроветворения, диспептическими явлениями, аллергическими реакциями, фотосенсибилизацией кожных покровов, нарушениями функций головного мозга. Кроме того, возможно появление мультирезистентных штаммов микроорганизмов.

При определении чувствительности патогенной микрофлоры к наиболее часто применяемым оральным антисептикам установлено, что степень задержки роста наиболее вы-

ражена у стоматидина и 0,05 % раствора хлоргексидина, а раствор фурацилина не оказывает выраженное бактериостатическое действие (табл. 2).

Высокая чувствительность микрофлоры во всех исследованиях определяется к следующим антисептикам: «Стоматидин» (100 %), 0,05 % раствор хлоргексидина биглюконат (93,3 %), спиртовой раствор хлорофиллипта (66,7 %), а слабая чувствительность — к 0,02 % раствору фурацилина (20 %). У пациентов с явлениями острого периостита обнаружены также грибы рода *Candida*, обладающие высокой степенью устойчивости ко всем видам антибиотиков (98,9 %), 0,02 % раствору фурацилина (40 %), но чувствительные к 0,1 % спиртовому раствору хлорофиллипта, стоматидину, 0,05 % раствору хлоргексидина биглюконата. Высокая степень чувствительности штаммов микрофлоры монокультур и ассоциаций в 100 % случаев выявлена к препарату «Стоматидин».

Большая частота встречаемости в результатах бактериологических исследований грибов рода *Candida*, очевидно, вызвана явлениями дисбиоза, возникшими у пациентов на фоне предшествующей нерациональной антибиотикотерапии заболеваний различного генеза.

Таким образом, для наиболее эффективного использования антибиотиков при лечении лиц с острыми гнойно-воспалительными процессами в полости рта необходимо проведение дополнительных исследований для определения чувствительности микрофлоры и степени риска для пациента, местное применение антисептических препаратов значительно проще.

Проведенное исследование показывает достаточно высокую частоту возникновения острых гнойно-воспалительных процессов в полости рта на протяжении длительного пе-

Таблица 1. Чувствительность микробного пейзажа выделенных культур к антибиотикам

Микроорганизмы	Амикацин	Левомецетин	Норфлоксацин	Пенициллин	Эритромицин	Цефазолин	Цефуроксим	Офлоксацин	Кларитромицин	Карбенициллин	Гентамицин	Цефтриаксон	Цефуротоксим	Пефлоксацин	Ципрофлоксацин
<i>Candida</i> spp.															
<i>Candida</i> spp.+ <i>Streptococcus</i> spp.		+	+	+											
<i>Streptococcus haemolytic</i>		+	+	+	+	+	+	+							
<i>Candida</i> spp. + <i>Streptococcus haemolytic</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+			
<i>Staphylococcus aureus</i>	+		+			+					+		+	+	
<i>Enterobacter</i> spp.		+													
<i>Staphylococcus epidermitis</i>	+					+		+						+	+
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		+						+				+	+	+	+
<i>Staphylococcus epidermitis</i> + <i>Candida</i> spp.	+										+	+			
<i>Enterobacter</i> spp. + <i>Streptococcus</i> spp.	+		+			+				+			+		

Таблиця 2. Микробний пейзаж виділених культур и его чутливість до оральних антисептиків

Культура	Стоматидин	Хлоргексидин	Фурацилін	Хлорофілліпт
Staphylococcus aureus (n=31)	31 (100 %)	31 (100 %)	6 (19,4 %)	31 (100 %)
Staphylococcus epidermitis (n=21)	21 (100 %)	21 (100 %)	3 (14,3 %)	21 (100 %)
E. coli (n=6)	6 (100 %)	6 (100 %)	6 (100 %)	—
Streptococcus haemolytic (n=8)	8 (100 %)	8 (100 %)	3 (37,5 %)	8 (100 %)
Streptococcus pneumoniae (n=4)	4 (100 %)	4 (100 %)	—	4 (100 %)
Pseudomonas aeruginosa (n=3)	3 (100 %)	3 (100 %)	—	—
Candida (n=5)	5 (100 %)	3 (60 %)	—	5 (100 %)
E. coli + Candida (n=7)	7 (100 %)	7 (100 %)	—	7 (100 %)
E. coli + Streptococcus haemolytic (n=4)	4 (100 %)	4 (100 %)	—	4 (100 %)
E. coli + Staphylococcus aureus (n=5)	5 (100 %)	4 (80 %)	1 (20 %)	4 (80 %)
Staphylococcus epidermitis + Streptococcus haemolytic (n=3)	3 (100 %)	3 (100 %)	—	3 (100 %)
Klebsiella pneumon (n=2)	2 (100 %)	2 (100 %)	2 (100 %)	—
Staphylococcus aureus + Candida (n=2)	2 (100 %)	2 (100 %)	—	2 (100 %)
НГОВ (n=3)	3 (100 %)	3 (100 %)	3 (100 %)	3 (100 %)
Micrococcus luteum (n=1)	1 (100 %)	1 (100 %)	—	—

риода, достаточну високу ефективність обробки обмежених гнійно-воспалительних процесів в порожнині рота 0,05 % розчином

хлоргексидина біглюконата і оральним антисептиком на основі гексетидина «Стоматидин».

Список літератури

1. Ткаченко П.И., Гуржий О.В., Белокоп С.О. Пути підвищення ефективності лікування гнійних ран челюстно-лицької області. Вестн. стоматології 2002; 4: 125–130.
2. Навашин С.М., Фомина И.П. Рациональная антибиотикотерапия. Справочник. М.: Медицина, 1982. 427 с.
3. Дмитриева Л.А., Романов А.Е., Царев В.Н. Клинические и микробиологические аспекты применения реставрационных материалов и антисептиков в комплексном лечении заболеваний пародонта. М.: МЕДпресс-информ, 2002. 96 с.
4. Николаев Н.А., Недосеко В.Б. Алгоритмы эмпирической антибактериальной терапии. Клин. стоматология 2003; 4: 62–66.
5. Патайну Г., Попеску Э. Современная медикаментозная патология. М.: Медицина, 1976. 443 с.
6. Максименко П.Т. Медикаментозная патология в стоматологии: Учебное пособие. Полтава, 2001. 138 с.
7. Крайильников А.П. Справочник по антисептике. Мн.: Высшая школа, 1995. 367 с.

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ АНТИБІОТИКІВ І АНТИСЕПТИКІВ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГОСТРИХ ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ У ПОРОЖНИНІ РОТА

М.В. Сторожева, Г.П. Рузін, В.П. Зенківська

Наведено результати дослідів *in vitro* чутливості патогенної мікрофлори, висіяної у пацієнтів з гострими гнійно-запальними процесами у порожнині рота (гострими періоститами, перикоронаритами, абсцедуючими пародонтитами), до антибіотиків та оральних антисептиків, які найчастіше використовуються в амбулаторній практиці.

Ключові слова: гострі гнійно-запальні процеси порожнини рота, чутливість мікрофлори, антибіотики, антисептики.

CLINICAL LABORATORY ASSESSMENT OF EFFICIENCY OF USING ANTIBIOTICS AND ANTISEPTICS

M.V. Storozheva, G.P. Ruzin, V.P. Zenkovskaya

The results of the investigations *in vitro* of sensitivity of pathogenic microflora — from patients with purulent inflammatory processes in the oral cavity (acute periostitis, pericoronitis, abscess of parodontum) — to most frequently used antibiotics and oral antiseptics are discussed.

Key words: acute purulent inflammatory processes in the oral cavity, sensitivity, antibiotics, antiseptics.

Поступила 26.01.07

ИНТЕНСИВНОСТЬ КАРИЕСА ЗУБОВ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕЙ ВОЗРАСТНОЙ ГРУППЫ НА ФОНЕ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ, ОСОБЕННОСТИ ЭНДОГЕННОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

Е.Г. Ярошенко

Харьковский государственный медицинский университет

Представлены результаты стоматологического обследования и обследования на кафедре медицинской генетики 39 детей младшей возрастной группы с генетически обусловленной патологией соединительной ткани. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости дифференцированного подхода к эндогенной профилактике кариеса у этой категории детей.

Ключевые слова: дети младшего возраста, патология соединительной ткани, интенсивность кариеса, кальций, фосфор, аминокислоты.

Актуальность проблемы кариеса обусловлена его высокой распространенностью и интенсивностью, окончательной нерешенностью вопросов патогенеза, профилактики и лечения, особенно у детей в группах риска развития кариесогенной ситуации в полости рта. Несмотря на большое количество работ, посвященных изучению проблемы патогенеза кариеса зубов, многие вопросы остаются невыясненными. Это, естественно, не может не сказываться на эффективности разрабатываемых методов и способов диагностики кариеса и особенно на эффективности лечения и профилактики данного заболевания. Вопросам профилактики кариеса зубов в настоящее время уделяется особое внимание.

В отечественной и зарубежной литературе представлено достаточно сведений об эффективности того или иного профилактического препарата, способа или метода профилактики кариеса [1, 2]. Большинство исследователей приходят к выводу, что эффективность профилактических воздействий зависит от вида препарата, его дозировки, способа введения в организм, а также многих других условий, определяющих состояние организма ребенка.

В настоящее время в вопросах профилактики все больше внимания уделяют фактору интенсивности кариозного процесса.

Одной из актуальных проблем в педиатрии является системная дисплазия соединительной ткани ввиду ее высокой распространенности в популяции и многообразия клинических проявлений вследствие вовлеченности в патологический процесс различных органов и систем.

Под термином дисплазия современные исследователи понимают аномалию тканевой структуры, проявляющуюся в уменьшении содержания отдельных видов коллагена или

нарушения их соотношения, что приводит к снижению прочности соединительной ткани многих органов и систем [3]. В основе дисплазии соединительной ткани лежат молекулярно-, онто- и патогенетические механизмы, которые приводят к изменениям ее структуры и функции. Тканевые аномалии онтогенеза тесно связаны с нарушениями синтеза коллагена и фибриллогенеза, а также с изменениями его биodeградации, ферментопатиями, дефектами фибронектина, эластина, гликопротеидов, протеогликанов, а также с дефицитом различных кофакторов ферментов [4]. Это во многом обусловлено тем, что соединительная ткань входит в состав практически всех структур организма и формирует вместе с кровью и лимфой внутреннюю среду организма, выполняя при этом множество функций: опорную, защитную, репаративную и морфогенетическую [4, 5]. Дисплазия соединительной ткани представляет собой нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие генетически измененного процесса построения внеклеточного матрикса, приводящего к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов [6, 7].

Дисплазию соединительной ткани предложено рассматривать как один из наиболее важных интегральных маркеров здоровья детей и подростков, отражающих соматический дисонтогенез, свидетельствующий о неблагоприятности перинатального периода и нарушениях в висцеральных системах.

В последние годы в Украине разработано много разнообразных методов профилактики кариеса зубов, которые основаны на массовом

применении фторсоединений, препаратов кальция и учитывают уровень групп общесоматического здоровья и качества гигиенических навыков, медико-социальных факторов, новейших медицинских технологий [8–10].

Однако до настоящего времени не были разработаны методы эндогенной профилактики для детей младшей возрастной группы, страдающих генетически обусловленной патологией соединительной ткани. Избавление от кариеса детей, имеющих высокую степень выраженности кариесогенной ситуации, является актуальнейшей задачей для научной и практической стоматологии. Решение этой задачи возможно при новых подходах к поиску средств профилактики кариеса.

Целью данной работы было определение интенсивности кариеса, уровня ее прироста, а также определение содержания кальция и фосфора, аминокислот и углеводов в крови и моче у детей младшего возраста на фоне генетически обусловленной патологии соединительной ткани.

Материал и методы. Нами на диспансерный учет были взяты 39 проживающих в г. Харькове и Харьковской области детей в возрасте от 14 до 36 мес с поражением зубов кариесом и осложненными формами кариеса. Дети были распределены на четыре группы в зависимости от возраста. Все дети были обследованы на кафедре генетики и пренатальной диагностики ХГМУ.

В результате обследования у 4 детей установлен диагноз синдром Элера–Данлоса VIII типа (зубной); у 35 — соединительнотканная дисплазия.

При осмотре полости рта у этих детей мы определили интенсивность кариеса по методике Т.Ф. Виноградовой и уровень прироста интенсивности кариеса [11], табл. 1.

Детям оказывали терапевтическую и по необходимости хирургическую санацию полости рта, проводили биохимические исследо-

вания крови и мочи, исследования крови на минеральный обмен.

На кафедре генетики и пренатальной диагностики ХГМУ проводили тонкослойную хроматографию (ТСХ) аминокислот и углеводов крови и мочи.

Данные, представленные в табл. 1 и 2, рассчитаны по формуле определения основных характеристик выборки, величина ошибки для расчета доверительных интервалов для среднего выборочного — по критерию Стьюдента.

Результаты. Интенсивность кариеса во всех группах очень высокая.

У детей во временном прикусе индекс уровня прироста интенсивности кариеса по данным О.В. Удовицкой (2000 г.) выше 1,0 является очень высоким. Показатели индекса уровня прироста интенсивности кариеса у детей, которых обследовали мы, во всех группах превышает 2,0.

При исследовании ТСХ аминокислот и углеводов крови у 10 детей выявлено повышение уровня 3 аминокислот, из них у 2 — повышение глицина, пролина и аланина; у 2 — глицина, глютаминовой кислоты и аланина; у 2 — глицина, пролина и аланина; у 1 — глицина, пролина и валина; у 1 — глютаминовой, аспаргиновой кислоты и аланина; у 1 — глютаминовой, аспаргиновой кислоты и аланина; у 1 — глицина, аспаргиновой кислоты и пролина (табл. 2). У 17 детей установлено повышение уровня 2 аминокислот: у 6 — повышение глицина и пролина; у 4 — пролина и аланина; у 2 — глицина и аспаргиновой кислоты; у 1 — аспаргиновой кислоты и валина; у 1 — аспаргиновой кислоты и пролина; у 1 — глютаминовой и аспаргиновой кислоты; у 1 — глицина и аланина; у 1 — глицина и аспаргиновой кислоты. У 6 детей отмечалось увеличение содержания 1 аминокислоты: у 3 — повышение глицина; у 2 — аспаргиновой кислоты; у 1 — пролина. У 6 детей содержание аминокислот в крови было в пределах нормы.

Таблица 1. Интенсивность кариеса у детей младшего возраста (14–36 мес) с патологией соединительной ткани

Показатель	Группы			
	1-я (n=7)	2-я (n=8)	3-я (n=7)	4-я (n=17)
Возраст, мес	14–18	19–23	24–29	30–36
Количество прорезавшихся зубов у одного ребенка	10,00±1,12	14,00±1,39	17,14±0,18	20
Интенсивность кариеса	3,00±0,92	3,50±1,18	5,14±1,80	6,29±0,50
Количество пульпитов	—	2±0	2±0	2,55±0,86
Количество периодонтитов	—	2±0	2,66±2,86	2,66±0,76
Количество удаленных зубов	—	0,25±0,59	—	2±0
Индекс уровня прироста интенсивности кариеса	2,25±0,29	2,08±0,59	2,34±0,83	2,27±0,18

Таблица 2. Данные ТСХ аминокислот крови, аминокислот и углеводов мочи у исследуемых детей

Показатель	Кол-во показателя	Кол-во детей
Аминокислоты крови	Повышение 3 аминокислот	10
	Повышение 2 аминокислот	17
	Повышение 1 аминокислоты	6
	Нормограмма	6
Аминокислоты мочи	Повышение 4 аминокислот	6
	Повышение 3 аминокислот	4
	Повышение 2 аминокислот	15
	Повышение 1 аминокислоты	8
	Нормограмма	6
Углеводы мочи	Повышение 2 углеводов	9
	Повышение 1 углевода	18
	Нормограмма	12

3 — галактозы и глюкозы; у 2 — фруктозы и галактозы. У 12 детей содержание углеводов в моче было в пределах нормы.

При проведении ТСХ аминокислот и углеводов крови и мочи у 15 детей была выявлена гипераминоцидемия, у 10 — умеренная гипераминоцидемия, у 12 — гипераминоцидурия, у 11 — ацидурия.

Данные биохимических исследований крови и мочи на содержание и выведение кальция и фосфора у детей представлены в табл. 3.

При исследовании крови на определение содержания кальция было выявлено, что у всех детей уровень кальция в крови составляет от 2,26 до 2,65 ммоль/л, что является нормой.

При исследовании крови на содержание фосфора установлено незначительное его снижение (1,44 ммоль/л) у 1 ребенка. При исследовании мочи на выведение кальция из организма у 25 детей отмечено пониженное его выведение. При исследовании мочи на содержание фосфора у 17 детей выявлено его пониженное выведение.

Таблица 3. Показатели содержания кальция и фосфора в крови и моче у обследуемых детей, ммоль/л

Показатель	Норма	Группы			
		1-я (n=7)	2-я (n=8)	3-я (n=7)	4-я (n=17)
Кальций					
в крови	2,2–2,7	2,30±0,08	2,41±0,11	2,39±0,11	2,35±0,07
в моче	2,5–6,2	2,42±0,14	2,42±0,12	2,35±0,12	2,41±0,07
Фосфор					
в крови	1,45–1,78	1,51±0,06	1,51±0,04	1,52±0,06	1,52±0,03
в моче	29,0–45,0	23,65±6,50	24,60±5,50	23,66±6,64	24,10±3,40

При проведении ТСХ аминокислот в моче у 6 детей было выявлено повышение 4 аминокислот: у 3 — глютаминовой, аспаргиновой кислоты, пролина и валина; у 2 — глицина, аспаргиновой кислоты, пролина и цитина; у 1 — глицина, аспаргиновой кислоты, пролина и валина. У 4 детей установлено повышение уровня 3 аминокислот: цитина, валина и глютаминовой кислоты. У 15 детей определено увеличение содержания 2 аминокислот: у 13 — глицина и пролина; у 1 — пролина и валина; у 1 — глютаминовой кислоты и цитина. У 8 детей отмечено повышение уровня 1 аминокислоты: у 6 — пролина; у 2 — глицина. У 6 детей содержание аминокислот в моче было в пределах нормы.

При проведении ТСХ мочи на содержание углеводов были получены следующие результаты. У 9 детей установлено повышение уровня 2 углеводов: у 4 — глюкозы и лактозы; у

Нарушения аминокислотного обмена являются классическим примером врожденных «ошибок» метаболизма, при которых у пациентов отмечаются повышенные уровни одной или нескольких аминокислот в моче и/или в крови и обычно имеет место первичный метаболический дефект [12].

Таким образом, нарушения аминокислотного обмена приводят к значительным изменениям во внутренних органах. При ультразвуковом исследовании внутренних органов была определена патология печени и желчевыводящих путей у 19 детей, которая проявлялась в виде диффузных изменений, периваскулярной инфильтрации, перегиба желчного пузыря, полнокровия печени. В почках патологические изменения наблюдались у 23 детей в виде дисметаболических изменений почек, пиелоктазий. У 3 детей отмечалась патология как в печени, так и в почках.

Выводы

1. У детей раннего возраста, которые имеют патологию твердых тканей зубов, на фоне дисплазии соединительной ткани показатель индекса уровня прироста интенсивности кариеса в 2 раза превышает максимальный показатель данного индекса.

2. У детей раннего возраста с высоким индексом уровня прироста интенсивности кариеса имеет место нарушение аминокислотного обмена.

3. Множественное поражение твердых тканей зубов у детей раннего возраста может являться одним из ранних симптомов генети-

чески обусловленной патологии соединительной ткани.

4. У детей раннего возраста с высоким индексом уровня прироста интенсивности кариеса при проведении эндогенной вторичной профилактики необходимо знать уровень кальция в крови.

5. При проведении эндогенной профилактики необходимо учитывать нарушения аминокислотного обмена, а назначение каких-либо препаратов для снижения кариесогенной ситуации в полости рта и профилактики кариеса в постоянных зубах делать совместно с генетиками и педиатрами.

Список литературы

1. Леус П.А. Роль профилактики в стоматологии. *Соврем. стоматология* 2001; 4: 30–31.
2. Хоменко Л.А., Биденко Н.В., Остапко Е.И. и др. Современные средства экзогенной профилактики заболеваний полости рта: Практик. руководство. К.: Книга плюс, 2001. 208 с.
3. Яковлев В.М., Глотов А.В., Нечаева Г.И. Клинико-иммунологический анализ клинических вариантов дисплазий соединительной ткани. *Тер. архив* 1994; 5: 9–13.
4. Рогожин Б.А. Определение, патогенетическая характеристика мезоэктодермальных дисплазий. *Ультразвук. і перинат. діагностика* 2005; 19: 133.
5. Гречанина Е.Я., Песочина Э.А., Гречанина Ю.Б. Наследственные заболевания соединительной ткани. Харьков, 1998. 26 с.
6. Вельтищева Ю.А., Ананенко А.А. Современные представления о структуре и функции соединительной ткани в норме и при наследственной патологии у детей. М., 1985. 59 с.
7. Яковлев В.М., Глотов А.В., Нечаева Г.И. Клинико-иммунологический анализ вариантов дисплазий соединительной ткани. *Тер. архив* 1994; 5: 64–66.
8. Шилев Р.Р., Шальнова С.Н. Дисплазия соединительной ткани и ее связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых. *Вопросы соврем. педиатрии* 2003; 2, 5: 61–67.
9. Земцовский Э.В. Соединительнотканые дисплазии сердца. СПб., 1998. 94 с.
10. Лучинский М.А. Вплив внутрішніх факторів ризику на виникнення карієсу у дітей. *Новини стоматології* 1999; 1 (18): 72–73.
11. Удовицька О.В., Лепорська Л.Б., Спіридонова Т.М. Дитяча стоматологія. К.: Здоров'я, 2000. 22 с.
12. Новикова И.В. Содержание свободных аминокислот в сыворотке крови. *Ультразвук. і перинат. діагностика* 2000; 13: 54.

ІНТЕНСИВНІСТЬ КАРІЕСУ ЗУБІВ У ДІТЕЙ МОЛОДШОЇ ВІКОВОЇ ГРУПИ НА ТЛІ ДИСПЛАЗІЇ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ, ОСОБЛИВОСТІ ЕНДОГЕННІЙ ПРОФІЛАКТИКИ

О.Г. Ярошенко

Подано результати стоматологічного обстеження і обстеження на кафедрі медичної генетики 39 дітей молодшої вікової групи з генетично зумовленою патологією сполучної тканини. Отримані результати свідчать про необхідність диференційованого підходу до ендогенної профілактики карієсу у цієї категорії дітей.

Ключові слова: діти молодшого віку, патологія сполучної тканини, інтенсивність карієсу, кальцій, фосфор, амінокислоти.

THE PREVENTIVE MAINTENANCES TOOTH DECAY BESIDE CHILDREN YOUNGER AGE GROUP ON BACKGROUND DYSPLASIA OF CONNECTIVE TISSUE, THE PECULIARITIES OF ENDOGENIC PROPHYLAXIS

E.G. Yaroshenko

The results of stomatology examinations and examinations on pulpitis medical genetics 39 children of the younger age group with genetic conditioned pathology to connective tissue was presented. The got results testify of necessity of the differentiated approach to endogenic prophylaxis of the caries beside this category of children.

Key words: children of the younger age, pathology to connective tissue, compensate, decompensate form of the caries, calcium, phosphorus, amino acids.

Поступила 28.02.07

ДО ЮВІЛЕЮ АНАТОЛІЯ ІВАНОВИЧА КОЖЕМ'ЯКИ — ПРОФЕСОРА КАФЕДРИ ПРОПЕДЕВТИКИ ПЕДІАТРІЇ № 2 ХДМУ



У вересні виповнюється 75 років з дня народження та 53 роки практичної, наукової, громадської діяльності відомого лікаря та вченого, одного з видатних діячів харківської педіатричної школи, доктора медичних наук, професора Анатолія Івановича Кожем'яки. Свій надзвичайний плідний життєвий шлях Анатолій Іванович торував лише власними здібностями та невтомною працею.

А.І. Кожем'яка народився 6 вересня 1932 року у родині селянина — мешканця села Шовкунівка Луганської області. З дитинства мріючи про професію лікаря, хлопчик після закінчення школи у 1946 році вступив у Старобільську акушерсько-фельдшерську школу, яку закінчив з відзнакою. Саме у цій медичній школі Анатолій Іванович засвоїв ази медицини і переконався, що лікарська доля (така важка й щаслива одночасно) — це його призначення. Прагнучи удосконалити знання у галузі медицини, у 1949 році юнак почав навчання на педіатричному факультеті Харківського медичного інституту. Після закінчення інституту молодий фахівець був направлений у якості лікаря-педіатра на шахту «Ніканор»

Луганської області, де він разом з дружиною (теж лікарем) працював протягом трьох років. Отримавши певний практичний досвід, маючи аналітичні здібності, прагнучи подальшого удосконалення та наукової праці, Анатолій Іванович у 1958 році вступив до аспірантури на кафедру дитячих хвороб Харківського медичного інституту. І саме з того часу (протягом 49 років!) він працює на цій кафедрі, пройшовши шлях від аспіранта до професора, керівника, завідувача кафедри. Його вчителями були член-кореспондент АМН СРСР професор В.А. Білоусов та доктор медичних наук, професор Г.І. Тец. Анатолій Іванович виконав та успішно захистив у 1963 році кандидатську дисертацію за темою «Порівняльна оцінка терапевтичної ефективності амінохінолу та акрихіну при лямбліозних гепатохолециститах у дітей». У 1967 році у 35-річному віці йому доручили очолити кафедру дитячих хвороб Харківського медичного інституту. У 1973 році Анатолій Іванович захистив докторську дисертацію за темою «Клініко-імунологічна характеристика пневмоній у дітей раннього віку». Він керував кафедрою протягом 35 років (з 1967 по 2002 рік), йому вдалося створити діючий, активний колектив однодумців. Завдяки зусиллям А.І. Кожем'яки у 1976 році була створена міська дитяча клінічна лікарня № 7, яку пізніше було реорганізовано в Обласну дитячу клінічну лікарню № 1 м. Харкова. Анатолій Іванович — ініціатор організації першого в Україні Міжрегіонального дитячого імунологічного центру, дитячої алергологічної служби на Харківщині, засновник першого в області дитячого алергологічного відділення, на базі якого зараз створено алергоцентр. На теперішній час Анатолій Іванович Кожем'яка працює професором кафедри і передає свій неоціненний науковий та практичний досвід молоді.

Анатолій Іванович не «кабінетний» вчений, він перш за все практик, Лікар з великої літери, який першочергову увагу в роботі завжди приділяв хворому. Кожен його робочий день починався і починається з лікарської «п'ятихвилинки», де аналізуються історії хвороб усіх хворих, що потрапили протягом доби у лікарню (це від 10 до 40 хворих кожен день!), — оцінюється адекватність та рівень медичної допомоги кожному хворому. Потім Анатолій Іванович прямує у реанімаційні відділення лікарні (їх два — для новонароджених та дітей віком після 1 міс), де проходять лікування найбільш тяжкі хворі. Уважний, вдумливий, досвідчений консультант не тільки допоможе розібратися з діагностично складним випадком, але й підбере для практичного лікаря зі своєї наукової бібліотеки відповідну літературу. Багато хворих мають дякувати саме йому за своє одужання, а ще більше навіть не знають, що саме Анатолій Іванович встановив вірний діагноз, призначив правильне лікування їх дитині, бо професор як людина непідробленої

скромності далекий від зовнішніх афектів, ніколи не афішує своєї ролі у вирішенні долі дитини. Він постійно працює над удосконаленням рівня медичної допомоги в лікарні, проводячи клінічні обходи та клініко-анатомічні конференції.

Як науковець А.І. Кожем'яка протягом 35 років очолював дослідження на кафедрі дитячих хвороб Харківського медичного інституту. Колективом кафедри розроблялись питання імунології, алергології, неонатології. А.І. Кожем'яка є автором понад 200 наукових праць і співавтором 4 монографій, а саме: «Кардіологія дитячого віку» (1986), «Клінічна фармакологія» (1995), «Клінічна фармакологія» (2005), «Атопічний дерматит у дітей» (2006). Під його керівництвом підготовлено і захищено 2 докторські і 27 кандидатських дисертацій, зараз виконуються 2 докторські дисертації з проблем бронхіальної астми та атопічного дерматиту.

Анатолій Іванович — талановитий педагог. Його лекції змістовні, сучасні. Усі наші студенти завжди добре пам'ятають питання, що були висвітлені професором на лекції, бо він не тільки розповідає, але й дуже артистично показує, наприклад, що таке круп або як кашляє хворий на кашлюк. Як найбільш досвідчений педагог, зараз він очолює на кафедрі роботу з інтернами.

Анатолій Іванович Кожем'яка завжди займає активну громадську позицію. Він є одним з керівників Асоціації педіатрів Харківської області, членом Асоціації педіатрів України, Товариства імунологів та алергологів України.

Анатолій Іванович — дуже цікава людина з різноманітними захопленнями. Він вільно володіє французькою мовою. З інститутських років Анатолій Іванович заховався у гори — займався альпінізмом. Останні роки він не бере участі у сходженнях на вершини, але продовжує кожен рік їздити кататися на гірських лижах. І в січні цього року, узявши лижі, він їздив у Карпати. Анатолій Іванович гарно танцює, бо у студентські роки займався у гуртку народного танцю. Професор захоплюється садівництвом: він вирощує чарівні овочі та фрукти, на його ділянці з ранньої весни до пізньої осені цвітуть різноманітні квіти, які він завжди щиро дарує співробітницям кафедри. Анатолій Іванович залишається простою, щирою, доброзичливою людиною, з якою завжди приємно спілкуватися.

Колектив кафедри пропедевтики педіатрії № 2 Харківського державного медичного університету та співробітники Харківської обласної дитячої клінічної лікарні № 1 вітають Лікаря, Вчителя, Людину Анатолія Івановича Кожем'яку з ювілеєм та висловлюють щиру подяку і любов.