

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

СОСТОЯНИЕ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ

В.В. Гаргин

Харьковский государственный медицинский университет

Выявлены изменения в обмене катехоламинов и адренергическом звене вегетативной иннервации сердца при моделировании атеросклеротических поражений на кролях с использованием классической холестериновой модели. Определено снижение уровня норадреналина в сердечной мышце и повышение уровней адреналина и норадреналина в сыворотке крови. Установлено снижение плотности адренергических нервных волокон, повышение атрофических нейроцитов, уменьшение активно функционирующих нервных клеток.

Ключевые слова: адренергическая нервная система, адреналин, норадреналин, сердце, атеросклероз.

Коронарный атеросклероз является достаточно медленным процессом, протекающим в течение нескольких лет до развития гемодинамически значимого стеноза сосуда. В то же время существуют доказательства того, что эндотелиальная регуляция коронарных артерий страдает на очень ранних стадиях коронарного атеросклероза и даже у пациентов с гиперхолестеринемией [1], что проявляется в парадоксальной вазоконстрикции в ответ на адренергическую активацию и предрасполагает к замедлению коронарной перфузии и ишемии миокарда [2]. Более того, прогрессирование атеросклероза напрямую связано с прогрессивными изменениями эндотелиальной функции [3].

Пусковым механизмом поражения эндотелия может быть дисфункция симпатoadреналовой системы. Необходимо учитывать тот факт, что адренергическая деиннервация наблюдается не только у больных, перенесших инфаркт миокарда [4], но и у пациентов с тяжелыми формами коронарного атеросклероза без инфаркта [5]. Выявляемое при ишемии миокарда повышение уровня норадреналина может быть следствием продукции молочнокислых соединений [6], а не свидетельством повышения тонуса симпатической иннервации, как это расценивает большинство авторов [7, 8].

Значение симпатoadреналовой системы в развитии сердечно-сосудистой патологии тре-

бует дальнейшего изучения. В связи с этим целью настоящего исследования явилось определение изменений симпатoadреналовой системы сердца при моделировании атеросклеротических поражений.

Материал и методы. Для моделирования атеросклероза на 10 половозрелых кролях-самцах породы шиншилла в течение 5 мес использовали классическую холестериновую модель [9]. Кристаллический холестерин производства Ленинградского завода медицинских препаратов (Россия) в дозе 200 мг/кг массы тела per os по схеме: 5 дней — введение холестерина, 2 дня — отдых. Экспериментальная часть работы выполнена на базе лаборатории хроноэндокринологии Института проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины (зав. лабораторией — Л.А. Бондаренко). Контрольную группу из 8 животных содержали на стандартном рационе вивария.

Забор крови производили через 1 и 5 мес после начала эксперимента. Содержание адреналина, норадреналина в ткани миокарда и сыворотке крови определяли методом колонной хроматографии с последующим флюориметрическим анализом на спектрофлюориметре Hitachi.

После забоя животных исследовали морфологические особенности их аорт и сердец. Для гистологических и гистохимических исследований срезы окрашивали гематоксилин-

эозином, по ван Гизон, по Бильшовскому–Гросс, по Нисслию, по Рего, глиоксильным методом. Изучение микропрепаратов проводили на микроскопе Olympus BX-41 с последующей морфометрией с помощью программы Olympus DP-Soft (Version 3.1). Микропрепараты, окрашенные глиоксильным методом, изучали в люминесцентном микроскопе МЛ-2, морфометрию при этом осуществляли с помощью окулярной линейки, сетки Автандилова. Полученные цифровые показатели обрабатывали методом вариационной статистики.

Результаты. У кролей после атерогенной диеты наиболее выраженные изменения в виде фиброзных бляшек отмечаются в области боталова протока, трифуркации аорты. Очаги липоидоза встречаются в участках, не связанных с местами гемодинамической травматизации, и локализуются по оси артерий, которые отходят от аорты. В нижней части грудного отдела аорты очаги липоидоза сливаются в липидные пятна, вытянутые по оси сосуда. В других зонах преобладают липидные точки и пятна.

В субэндокардиальном слое миокарда отмечается повышенное отложение жировой ткани, очаги которой обнаруживаются и между мышечными волокнами. Отмечается утолщение стенки интрамуральных артерий, уменьшение площади их поперечного сечения. Адвентиция пораженных артерий утолщена за счет разрастания коллагеновых волокон. В периваскулярном пространстве отмечается разрастание соединительной ткани с проникновением волокон между кардиомиоцитами. Мышечные волокна окрашены неравномерно. Обнаруживаются мелкоочаговые некротические изменения, причем преимущественно в бассейне артерий с более выраженными атеросклеротическими поражениями. Часть описанных микроинфарктов находится в стадии рубцевания, что характеризуется коллагенизацией аргирофильных волокон с миофиброзом в финале. В участках, которые прилегают к зонам распада мышечных волокон и фокусам микромиомаляции, сохранились мышечные волокна с выраженной поперечной исчерченностью. Отмечается гиперемия капилляров в основном субэндокардиального слоя. Просветы капилляров расширенные. Интерстициальная ткань отека. В участках отека — кардиомиоциты с признаками контрактурных и миофибриллярных изменений.

При гистохимическом исследовании элементов вегетативной нервной системы установлено, что волокна располагаются преимущественно по ходу сосудов. По ходу волокон отмечаются варикозные утолщения, натекания нейроплазмы, микроочаги деструкции и фрагментации. Цитоплазма имеет признаки

вакуолизации. При окраске по Бильшовскому–Гросс в исследуемой группе обнаружено уменьшение плотности нервных волокон.

Изучив адренергическую иннервацию глиоксильным методом, мы наблюдали ослабление люминесценции миокарда и коронарных сосудов. По ходу последних отмечалось небольшое количество слабо люминесцирующих нервных структур, окружающий их миокард имеет слабовыраженную размытую люминесценцию.

При морфометрическом исследовании обнаружено уменьшение активно функционирующих нейроцитов (клеток с диффузным уменьшением базофильного вещества) до $(6,4 \pm 2,7) \%$ [в контрольной группе — $(12,9 \pm 4,2) \%$] на фоне увеличения атрофированных нейроцитов до $(25,3 \pm 7,1) \%$ [$(3,9 \pm 2,9) \%$ в контроле]. Кроме того, наблюдается умеренное увеличение гипертрофированных нейроцитов до $(2,1 \pm 2,1) \%$.

При биохимическом определении уровня катехоламинов в ткани миокарда выявлено увеличение содержания адреналина с $(0,09 \pm 0,02)$ нмоль/г в контрольной группе до $(0,31 \pm 0,07)$ нмоль/г на фоне снижения уровня норадреналина с $(1,89 \pm 0,12)$ нмоль/г в контроле до $(0,94 \pm 0,11)$ нмоль/г — в исследуемой группе ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Динамика изменения уровня катехоламинов в сыворотке крови представлена в таблице.

Динамика изменения уровня катехоламинов в сыворотке крови, нмоль/л

Группа	Срок исследования	Адреналин	Норадреналин
Контроль	1 мес	$1,052 \pm 0,21$	$4,03 \pm 0,63$
	5 мес	$0,94 \pm 0,15$	$4,28 \pm 0,58$
Холестериновая диета	1 мес	$1,15 \pm 0,19$	$5,67 \pm 0,33^*$
	5 мес	$2,76 \pm 0,37^*$	$7,02 \pm 0,31^*$

* $p < 0,05$.

Обсуждение. Применение холестериновой диеты у кролей оказывает влияние на развитие процессов атерогенеза путем нарастающего во времени уровня холестерина, липопротеидов низкой плотности, их окисленной фракции вследствие активации перекисного окисления липидов на фоне торможения антирадикальной активности, повреждения структуры аорты, склероза артерий, склеротически-дистрофических изменений в миокарде.

Нейроэфекторные механизмы регуляции сердечной деятельности могут оказывать как адаптационное действие, так и патогенное [10]. Симпатическая нервная система может

негативно влиять на сердечно-сосудистую в нескольких направлениях, в частности через β_1 -рецепторы, прямое токсическое воздействие на миокард, ремоделирование миокарда и аритмогенное воздействие [7].

Поскольку в мелких сосудах сердца преобладают не α -, а β -адренорецепторы, при возбуждении симпатoadреналовой системы мелкие сосуды сердца расширяются. При этом кровоснабжение сердца может не измениться или даже ухудшиться вследствие сужения более крупных коронарных сосудов из-за преобладания в них α -адренорецепторов, так как активация α -адренорецепторов ведет к сокращению гладких мышц сосудистой системы и сужению просвета сосуда, в то время как активация β -адренорецепторов сопровождается расширением сосудов [11].

Обнаруженное снижение уровня норадреналина в сердечной мышце может быть проявлением подавления адренергических структур миокарда, поскольку около 80 % норадреналина синтезируется в симпатических нервных окончаниях миокарда, в то время как адреналин имеет преимущественно экстракардиальное происхождение [12]. Повышение уровня норадреналина в крови уже через 1 мес с дальнейшим его ростом через 5 мес, скорее всего, является компенсаторным усилением синтеза экстракардиального норадреналина и адреналина в ответ на снижение чувствительности симпатических терминалей вследствие инволютивных процессов, обнаруженных при морфологическом исследовании.

Считается, что выраженность эффектов симпатических нейрорегуляторных влияний на сердечно-сосудистую систему определяется не только интенсивностью высвобождения нейромедиаторов (т. е. изменениями на пресинаптическом уровне регуляторных механизмов), но и динамикой реактивных свойств сердца и сосудов по отношению к нейромедиаторам (т. е. состоянием постсинаптического, в частности рецепторного, звена регуляции) [10]. Результатом гипосенситации миокарда и сосудов в условиях повышенного выброса нейромедиаторов в синаптическую щель мо-

жет являться снижение выраженности прямых гипер- и гиподинамических реакций сердца на катехоламины вследствие снижения адренореактивных свойств сердца и сосудов. С нашей точки зрения, это может быть одним из звеньев нарушения гемодинамики в миокарде и лежать в основе его ишемии с последующими склеротическими процессами.

Уменьшение плотности распределения нервных сплетений на кардиомиоцитах, гладкомышечных клетках и других элементах в результате склеротических процессов согласно закону Кеннона–Розенблюта компенсируется нарастанием их чувствительности к раздражителям и сопровождается изменениями тканевых рецепторов на кардиомиоцитах и гладкомышечных клетках [13], что создает картину повышенной возбудимости симпатической нервной системы при сердечной недостаточности [6]. В то же время, по-видимому, происходит активный синтез экстракардиальных катехоламинов с последующим нарушением адаптационно-трофического воздействия на ткани симпатического отдела ВНС, что необходимо учитывать клиницистам.

Выводы

Инволютивные процессы адренергической нервной системы при хроническом стрессе характеризуются повышением количества адренергических и уменьшением активно функционирующих нейроцитов, а также уменьшением плотности нервных волокон.

Повышение уровня адреналина и норадреналина в крови при моделировании атеросклероза является следствием усиления синтеза экстракардиальных катехоламинов в ответ на инволютивные изменения в симпатической нервной системе сердца.

Дальнейшие исследования, с нашей точки зрения, необходимо направить на выявление патогенетической последовательности между нарушением метаболизма катехоламинов, инволютивными изменениями адренергического звена вегетативной нервной системы, склеротически-дистрофическими изменениями сердечной мышцы.

Список литературы

1. Reddy K.G., Nair R.N., Sheehan H.M., Hodgson J.M. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J. of Am. Collegium Cardiologist*. 1994; 23: 833–843.
2. Schachinger V., Zeiher A.M. Quantitative assessment of coronary vasoreactivity in humans in vivo: importance of baseline vasomotor tone in atherosclerosis. *Circulation* 1995; 92: 2087–2094.
3. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Торсинг, 2000. 432 с.
4. Simula S., Lakka T., Laitinen T. et al. Cardiac adrenergic denervation in patients with non-Q-wave versus Q-wave myocardial infarction. *Eur. J. of Nuclear Medicine* 2000; 27: 816–821.
5. Hartikainen J., Mustonen J., Kuikka J., Vanninen E., Kettunen R. Cardiac sympathetic denervation in patients with coronary artery disease without previous myocardial infarction. *Am. J. of Cardiology* 1997; 80: 273–277.

6. Santos M.S., Moreno A.J., Carvalho A.P. Relationships between ATP depletion, membrane potential, and the release of neurotransmitters in rat nerve terminals: an in vitro study under conditions that mimic anoxia, hypoglycemia, and ischemia. *Stroke* 1996; 27: 941–950.
7. Cohn J.N. Sympathetic nervous system in heart failure. *Circulation* 2002; 106, 19: 2417–2418.
8. Pepper G.S., Lee R.W. Sympathetic activation in heart failure and its treatment with beta-blockade. *Archive of Internal Medicine* 1999; 159, 3: 225–234.
9. Клименко Е.Д., Лебедева Л.Н. Морфофункциональное состояние внутриорганных сосудов при экспериментальном атеросклерозе. *Вестн. АМН СССР* 1980; 1: 85–90.
10. Литвицкий П.Ф. Закономерности и роль изменений симпатической и парасимпатической регуляции сердца при его локальной ишемии и реперфузии. *Пат. физиология и эксперим. терапия* 1997; 2: 13–18.
11. Смирнов В.М. Тонус симпатических нервов и регуляция деятельности сердца. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 2000; 10: 370–373.
12. Хехт А. Введение в экспериментальные основы современной патологии сердечной мышцы. М.: Медицина, 1975. 503 с.
13. Швалев В.Н. Патоморфологические изменения симпатического отдела вегетативной нервной системы и сердечно-сосудистая патология. *Архив патологии* 1999; 3: 50–52.

СТАН СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЇ СИСТЕМИ ПРИ АТЕРОСКЛЕРОЗІ

В.В. Гаргін

Виявлено зміни в обміні катехоламінів і адренергічній ланці вегетативної іннервації серця при моделюванні атеросклеротичних уражень на кролях з використанням класичної холестеринової моделі. Визначено зниження рівня норадреналіну в серцевому м'язі і підвищення рівней адреналіну і норадреналіну в сироватці крові. Встановлено зниження щільності адренергічних нервових волокон, підвищення атрофічних нейронів, зменшення активно функціонуючих нервових клітин.

Ключові слова: адренергічна нервова система, адреналін, норадреналін, серце, атеросклероз.

STATE OF SYMPATOADRENAL SYSTEM IN ATHEROSCLEROSIS

V.V. Gargin

Changes in catecholamins exchange and adrenergic part of vegetative innervation of heart have been investigated in modeling of atherosclerotic lesions on rabbits with using classical cholesterol model. Depression of noradrenalin level in the cardiac muscle and increase of epinephrine and noradrenalinum level in serum of blood was revealed. Depression of density of adrenergic nervous fibers, increase of atrophic neurocytes, decrease of active functioning nervous cells was determined.

Key words: adrenergic nervous system, epinephrine, noradrenalinum, heart, atherosclerosis.

Поступила 19.03.2003

МАКРОМИКРОСКОПИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ НЕРВОВ НАДПОЧЕЧНЫХ ЖЕЛЕЗ ЧЕЛОВЕКА

И.Л. Колесник

Харьковский государственный медицинский университет

На материале 30 трупов людей зрелого возраста методом макромикроскопии изучены внеорганные нервы надпочечных желез. Определены источники нервоснабжения, установлена тесная взаимосвязь между всеми периаартериальными нервными сплетениями, которые расположены по ходу артерий и вен надпочечных желез и являются источниками надпочечного сплетения.

Ключевые слова: надпочечная железа, макромикроскопия, надпочечное сплетение.

Исследованию надпочечных желез в настоящее время уделяется особое внимание исследователей. Связано это с необходимостью дальнейшего изучения многочисленных функций органа, в частности влияния на различные виды обмена, андро- и эстрогенного действия, участия коркового вещества в защитных и компенсаторных реакциях организма [1–3]. Все эти процессы осуществляются как нейрогуморальной регуляцией, так и нервно-проводни-

ковым путем. Именно поэтому изучение путей нервных влияний на надпочечные железы является задачей, имеющей важное практическое значение.

Существует большое количество исследований, посвященных изучению анатомии и топографии нервов органов верхнего этажа брюшной полости и забрюшинного пространства [4–8]. Однако при наличии весьма обширного количества литературы, касающейся

проблем иннервации надпочечных желез, вопросы источников иннервации, их топографические отношения между собой не нашли должного освещения. В связи с этим уточнение и дополнение разрозненных данных по этой проблеме смогут способствовать созданию целостного представления о картине нервоснабжения надпочечных желез у человека с учетом его индивидуальных особенностей.

Целью исследования явилось установление источников иннервации надпочечных желез в зависимости от индивидуальных анатомических особенностей.

Материал и методы. Исследование проведено на материале, полученном в Харьковском областном бюро судебно-медицинских экспертиз от 30 трупов людей зрелого возраста без патологии эндокринной системы и мочеобразующих органов.

Забор материала осуществляли с сохранением топографо-анатомических связей с близлежащими органами (почка, диафрагма, брюшная аорта). Материал фиксировали в 10 % растворе формалина. Исследование надпочечных желез производили с помощью препарирования под контролем бинокулярной лупы методом макромикроскопии по В.П. Воробьеву.

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования установлено, что некоторые ветви надпочечного сплетения, главным образом средняя группа вентральных ветвей, входит в орган самостоятельно, независимо от артерий. Другие же ветви сопровождают артерии от их начала или присоединяются к ним на всем протяжении.

Мы на 30 препаратах изучили собственные артерии надпочечных желез, поскольку большинство нервов проникает в железу по сосудам. Артерии надпочечных желез классифицированы как основные (постоянные) и дополнительные (непостоянные) [8, 9]. Как постоянные сосуды (верхняя, средняя и нижняя надпочечные артерии и капсулярная артерия почки), так и непостоянные (ветви от начальной части нижней диафрагмальной артерии, ветви от чревной артерии, веточки от аорты, стволы из ветвей почечной артерии — после отхождения от последней нижней надпочечной артерии) находятся в теснейшем взаиморасположении не только с надпочечным сплетением, но и с другими крупными вегетативными сплетениями брюшной полости.

Отличительной чертой верхних надпочечных артерий является наибольшее постоянство и многочисленность. Общее количество верхних надпочечных артерий у человека достигает 22. Они представляют собой тонкие, идущие параллельно друг другу сосуды. Основные верхние надпочечные артерии были обнаружены на всех препаратах, чего нельзя

сказать о средних или нижних надпочечных артериях. Количество верхних надпочечных артерий у одной железы варьирует в значительных пределах: от 1–2 (у новорожденных) до 24 (у взрослого). У взрослого человека количество верхних надпочечных артерий и их диаметр как справа, так и слева примерно одинаковы. Большинство верхних надпочечных артерий ветвится дихотомически, и только крупные надпочечные артерии, отходящие от концевой отдела низко расположенной нижней диафрагмальной артерии, имеют магистральный тип ветвления.

Средние надпочечные артерии наиболее вариабельны и в то же время малочисленны. Они берут свое начало от брюшной аорты. По нашим данным, средние надпочечные артерии отходят от заднелатеральной полуокружности брюшной аорты на расстоянии от аортального отверстия диафрагмы до почечной артерии. В двух случаях она отходила на 1,5 и 2,0 см ниже почечной артерии. Особенностью средних надпочечных артерий является их непосредственное участие в кровоснабжении узлов чревного сплетения и отходящих от них надпочечных нервов. Артерии и их ветви первого порядка или непосредственно прилежат к нервным узлам, прободающим в чревное сплетение, или отдают к ним и межузловым ветвям мелкие артериальные сосуды. Средние надпочечные артерии на пути к железе ветвятся по рассыпному типу.

Нижние надпочечные артерии имеют наибольшую вариабельность отхождения: они либо совсем отсутствуют, либо отходят как от основного ствола почечной артерии на всем ее протяжении, так и от ее ветвей, направляющихся в сторону верхнего полюса почки. Наиболее крупные артерии вначале делятся на две почти равные по диаметру ветви, которые затем распадаются на более мелкие ветви второго и последующих порядков. Ветви нижних надпочечных артерий, происходящих от начальной части почечной артерии, а также крупные медиальные ветви других нижних надпочечных артерий участвуют в кровоснабжении узлов чревного сплетения и отходящих от них надпочечных нервов. К чревным узлам подходят ветви надпочечных артерий первого-второго порядков ветвления диаметром 0,15–0,20 мм, которые на поверхности узлов распадаются на более мелкие артериальные веточки. В толще чревного узла нижние надпочечные артерии и их ветви отдают несколько мелких (диаметром 0,05–0,15 мм) веточек к ткани самого узла. Часть надпочечных ветвей различных порядков участвует в кровоснабжении крупных надпочечных нервов и находящихся на их пути мелких нервных узелков.

Сплетения залегают в массе жировой или соединительной ткани, преимущественно

между латеральными краями полулунных узлов чревного сплетения. Сзади надпочечное сплетение прилегает к диафрагме, спереди и справа покрыто нижней поллой веной и париетальным листком брюшины, слева — телом поджелудочной железы и частично париетальным листком брюшины. Надпочечное сплетение, в образовании которого принимает участие не только чревное сплетение, но и вторичные сплетения брюшной полости, характеризуется как асимметрией в топографии, так и различным количеством ветвей из разных источников справа и слева. Количество ветвей справа обычно превышает количество соответствующих ветвей слева (от чревных узлов: в среднем 16 ветвей справа и 12 — слева; от почечного сплетения и его узлов: 10 ветвей на правой стороне и 6–8 — на левой; от нижнего диафрагмального сплетения и надпочечного узла: до 10 ветвей справа и лишь 2–3 очень тонкие — слева). Максимальное количество постоянных ветвей, входящих в надпочечное сплетение, — 42–45 — справа и 32–36 — слева; однако с учетом непостоянных ветвей от верхнего брыжеечного, левого желудочного и яичкового (яичникового) сплетений, а также непосредственных ветвей большого чревного и блуждающих нервов количество ветвей на правой и левой сторонах почти одинаковое (47–50 — справа и 44–48 — слева). На всех изученных препаратах установлена асимметрия в топографии источников иннервации надпочечных желез. Так, большие чревные нервы справа и слева могут участвовать в иннервации надпочечников как непосредственно, так и посредством чревного сплетения. При этом справа преобладают непосредственные ветви, в то время как слева в большинстве случаев встречается второй из указанных вариантов. Малые чревные нервы участвуют в иннервации железы лишь «косвенно»: справа — посредством верхнего почечно-аортального узла и ветвей почечного сплетения, слева — еще и через нижний конгломерат чревного сплетения.

Малый чревный нерв справа на 23 препаратах отсутствовал, слева он встречался почти во всех случаях и вступал в почечное сплетение и нижний почечно-аортальный узел. Блуждающие нервы принимают участие в иннервации надпочечных желез посредством дорсального ствола, вступающего либо в правый чревный узел, либо в ганглиозную массу или поперечные волокна между правым и левым чревными узлами. От передней хорды блуждающих нервов в незначительном количестве случаев к надпочечнику направляются две группы очень тонких ветвей. Непосредственными периферическими источниками образования надпочечного сплетения являются чрев-

ное, диафрагмальное, почечное и аортальное, а также левый блуждающий и большой чревный нервы и внутреннее семенное сплетение по ходу внутренней семенной артерии.

Периартериальные нервные сплетения расположены вокруг верхней надпочечной артерии и находятся в тесной взаимосвязи с полулунным узлом своей стороны, а также с диафрагмальным узлом, залегающим по ходу диафрагмально-брюшного нерва. Нервные сплетения вокруг правой нижней диафрагмальной артерии выходят из-под верхнего края правого полулунного узла или из-под поперечных связей между двумя полулунными узлами; затем от нее отделяется правая верхняя артерия надпочечника.

На всех изученных препаратах участки поверхности надпочечной железы, кровоснабжаемые верхней надпочечной артерией, получают нервоснабжение от ветви чревного узла, от диафрагмального узла, диафрагмально-брюшного нерва (обычно справа) и от ветвей, идущих по ходу нижней диафрагмальной артерии (слева).

Средняя надпочечная артерия на всех изученных препаратах, отделившись от аорты (чаще всего на уровне выхода из нее верхней брыжеечной артерии), сразу же образует две ветви — переднюю и заднюю. По ходу передней ветви к медиальному краю надпочечника к артерии подходит группа вентральных ветвей надпочечного сплетения в количестве 10–12 — справа и 8–10 — слева, происходящих из надпочечного узла. Нервы, расположенные по ходу задней ветви, в начальной своей части прилежат к дорсальной поверхности полулунного узла своей стороны, затем примыкают к верхнему почечно-аортальному узлу. При таком ходе нервов, сопровождающих артерию, в иннервации надпочечных желез принимают участие дорсальные ветви надпочечного сплетения, выходящие из дорсальной поверхности чревного и верхнего почечно-аортальных узлов. Эти ветви нервов распределяются в тех участках железы, где образуется задняя ветвь средней надпочечной артерии. Возникновение периартериальных нервных сплетений нижней надпочечной артерии обычно связано с околосоудистыми сплетениями, расположенными вокруг почечной артерии. Разветвления ее располагаются в основном в заднелатеральной части нижней поверхности надпочечной железы. Начало ее и дальнейший ход ствола находятся обычно в тесном соседстве с задними ветвями почечного сплетения, с верхним и нижним почечно-аортальными узлами. От этих нервных образований и отходят ветви к соответствующему участку надпочечника, сопровождая стволы нижней надпочечной артерии.

Капсулярная артерия почки характеризуется значительной вариабельностью происхождения, но чаще всего выходит на различных участках ствола почечной артерии или даже из ее ветвей в области ворот почки. Однако во всех случаях она тесно связана с надпочечным сплетением и его узлами. В связи с этим к нижнему краю надпочечника со стороны его медиального края и прилежащими частями нижней и вентральной поверхностей, где располагаются разветвления капсулярной артерии почки, направляются ветви от верхних и нижних стволиков почечного сплетения и почечно-аортальных узлов.

Таким образом, с помощью макромикроскопии установлена тесная взаимосвязь между артериями надпочечных желез и нервными

компонентами, являющимися источниками образования надпочечного сплетения. В соответствии с этим определенный участок железы, кровоснабжаемый определенной артерией, получает нервы от узла или сплетения, находящегося в тесном контакте со стволом данного сосуда. Основными источниками иннервации надпочечных желез человека являются чревное сплетение, надпочечные и почечное сплетения. В их состав входят волокна диафрагмального нерва, симпатические и парасимпатические волокна блуждающего нерва, которые образуют околососудистые сплетения вокруг сосудов, кровоснабжающих надпочечные железы, а часть нервов указанных сплетений входит в орган самостоятельно.

Список литературы

1. Марков В.Н., Рящиков С.Н., Елкин А.С., Глумова В.А. Компенсаторно-адаптационные реакции адренергических структур щитовидной железы и надпочечников в постнатальном онтогенезе десимпатизированных крыс. *Морфология* 1994; 7–12: 89–96.
2. Суханов С.Г., Бунчак Н.Р. Строение надпочечников у плода человека, живущего на европейском Севере. Там же. 1993; 5–6: 77–83.
3. Вылегжанина Т.А., Богуш Н.А. Реакция надпочечников на лазеропунктуру в условиях сочетанного воздействия ионизирующей радиации. *Радиобиология* 1991; 4: 515–520.
4. Голуб Д.М. Развитие надпочечных желез и их иннервация у человека и некоторых животных: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Мн., 1936. 148 с.
5. Азарков Г.В. Эволюция и адаптация нервного аппарата надпочечных желез позвоночных. К.: Наукова думка, 1985. 81 с.
6. Лобко П.И. Экспериментально-эмбриологический анализ строения автономной нервной системы. Актуальні питання морфології: Мат. наук. пр. II нац. конгресу анатомів, гістологів, ембріологів та топографоанатомів України. Луганськ, 1998: 166–168.
7. Лупир В.М., Измайлова Л.В. Порівняльний аналіз вікових особливостей мієлоархітекτονіки вісцеральних та соматичних нервів. Макромікроскопічна анатомія нервової системи на етапах онтогенезу: Зб. наук. пр. Харків, 1993: 21–25.
8. Лупир В.М., Измайлова Л.В., Кулиш В.П. Миелоархитектоника нервов, формирующих вегетативные сплетения брюшной полости. Тез. докл. обл. науч. конф. памяти акад. В.П. Воробьева. Харьков, 1990: 33–34.
9. Сапин М.Р. Сосуды надпочечных желез. М.: Медицина, 1974. 208 с.

МАКРОМІКРОСКОПІЧНА АНАТОМІЯ НЕРВІВ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ ЛЮДИНИ

I.L. Kolesnik

На матеріалі 30 трупів людей зрілого віку методом макромікроскопії вивчено позаоргани нерви надниркових залоз. Виявлено джерела нервозабезпечення, встановлено тісний взаємозв'язок між всіма періартеріальними нервовими сплетеннями, які розташовані по ходу артерій і вен надниркових залоз і приймають участь в утворенні надниркового сплетення.

Ключові слова: надниркова залоза, макромікроскопія, надниркове сплетення.

MACROMICROSCOPIC ANATOMY OF NERVES OF HUMAN ADRENAL GLANDS

I.L. Kolesnik

Extraorgan nerves of adrenal glands has been study in 30 copses of adults by macromicroscopic technique. The origin of the nerve supply was determined. It proves close relation between all periarterial nerve plexi located along the arteries and veins of the adrenal glands being the point of origin of the adrenal plexus.

Key words: adrenal gland, macromicroscopy, adrenal plexus.

Поступила 26.11.2002

ДЕЙСТВИЕ КРАУН-ЭФИРОВ НА ТИРЕОИДНОЕ ЗВЕНО ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ КРЫС

Р.И. Кратенко

Харьковский государственный медицинский университет

На крысах-самцах линии Вистар изучено влияние 1/1000 ДЛ₅₀ 15-краун-5 и 21-краун-7 на концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т₃) и тироксина (Т₄) сыворотки крови, содержание норадреналина в гипоталамусе и кинетические параметры связывания ³H-раувольсина. Изучено изменение активности гуанилатциклазы и цитохромоксидазы, содержания цГМФ в гипоталамусе, Mg²⁺- и Ca²⁺-АТФаз митохондрий головного мозга и печени. Выявлено достоверное повышение содержания норадреналина, цГМФ и усиление активности гуанилатциклазы, индуцированной норадреналином в гипоталамусе крыс опытных групп. После введения 15-краун-5 повышалось максимальное количество активных форм α₂-адренорецепторов синапсом в гипоталамусе. Под воздействием исследуемых соединений увеличивались концентрации ТТГ и Т₃ в сыворотке крови, тогда как содержание Т₄ достоверно снижалось. Активность цитохромоксидазы и митохондриальных Ca²⁺- и Mg²⁺-АТФаз тканей головного мозга и печени усиливалась у животных опытных групп. Установлено существенное влияние краун-эфиров на уровень активности системы ТТГ — Т₃, Т₄ и звеньев, контролирующих и лежащих под ее контролем.

Ключевые слова: краун-эфиры, тиреотропин, трийодтиронин, тироксин, норадреналин, α₂-адренорецепторы, гуанилатциклаза, цГМФ, цитохромоксидаза, Ca²⁺-АТФаза.

В последние годы внимание исследователей привлекают фармакология и биофизика макроциклических полиэфирных комплексов. Последние представляют собой макроциклические системы с 9–60 атомами в цикле, треть которых составляют атомы эфирного кислорода, разделенные между собой этановыми группами [1]. Наиболее важным свойством макроциклических полиэфиров является их способность образовывать устойчивые комплексы с солями щелочных и других металлов, включая в свою полость катион [2]. Свойство краун-эфиров «короновать» катион, а также коронообразная молекулярная структура приняты С. J. Pedersen за основу при названии этого класса соединений («crown» — корона). Краун-эфиры относятся к большой группе макрогетероциклических лигандов. Уникальные способности краун-эфиров образовывать комплексы с катионами металлов, обладающие высокой электропроводностью, растворяться во многих неводных растворителях (липофильность), включать в макроцикл хиральные атомы обуславливают широкое использование этих соединений при решении прикладных задач в металлургии, электрохимии, катализе, тонком органическом синтезе, фармацевтическом анализе [1, 2]. Однако эти свойства, полезные в промышленности, могут стать причиной высокой биологической активности и токсического повреждающего действия краун-эфиров при попадании их с водой в организм человека и тепло-

кровных животных. Существуют работы, в которых иллюстрируются противосудорожное [3], кардио- [4] и психотропное [5] действие веществ данного класса, их влияние на некоторые ферменты [6] и ионную проницаемость мембран [7].

Так как в литературе отсутствуют данные о воздействии макроциклических полиэфиров на различные гормональные системы организма и ферменты, контролируемые этими системами, мы сочли целесообразным изучить влияние краун-эфиров на функциональное состояние одного из звеньев эндокринной системы — тиреотропин-тиреоидных гормонов (ТТГ — Т₃, Т₄) в связи с основными метаболическими ферментами, находящимися под контролем этих гормонов. Эта подсистема, по данным литературы, является одной из наиболее чувствительных к хроническому действию малых доз токсических веществ [8]. Работа выполнена в рамках комплексного исследования по установлению механизма биологического действия и предельно допустимых концентраций краун-эфиров.

Материал и методы. В ходе хронического эксперимента (3 мес) на 15 крысах-самцах трехмесячного возраста линии Вистар изучено влияние 1/1000 ДЛ₅₀ 15-краун-5 и 21-краун-7, вводимых перорально, на концентрации тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т₃) и тироксина (Т₄) сыворотки крови, которые определяли радиоиммунологическими методами, используя наборы реактивов Ria-mdt TSH

фирмы Mallinegard Diagnostika (Германия) и UPR LK-PR компании Oris industrie S.A. International-cis (Франция). Контрольной группе из 15 животных перорально вводили водопроводную воду.

Известно, что синтез и секреция тиреолиберина в гипоталамусе проходят под контролем нейротрансмиттера норадреналина [9], имеющего довольно высокое сродство к α_2 -адреналовым рецепторам (α_2 -АР) в этой структуре головного мозга [10]. В связи с этим изучены действие краун-эфиров на содержание норадреналина в гипоталамусе спектрофлуориметрическим методом [11] и параметры связывания ^3H -раувольсина (α_2 -АР селективного лиганда) с синаптосомальной фракцией, выделенной из этого участка мозга [12], радиолигандным методом [13]. Кроме того, изучены активность гуанилатциклазы и содержание цГМФ в гипоталамусе [14] как веществ, опосредующих внутриклеточное действие норадреналина α_2 -АР [10].

Известно, что калоригенный эффект тиреоидных гормонов проявляется, с одной стороны, повышенным синтезом АТФ в ходе окислительного фосфорилирования, а с другой — усиленной затратой этой «энергетической валюты» на усиление трансмембранного переноса ионов с помощью различных АТФаз. В связи с этим исследовали активность цитохромоксидазы, Mg^{2+} - и Ca^{2+} -АТФаз митохондрий головного мозга и печени крыс в условиях влияния макроциклических эфиров [15, 16].

Результаты. По окончании хронического эксперимента выявлено достоверное повыше-

ние содержания норадреналина, цГМФ и усиление активности гуанилатциклазы, индуцированной норадреналином в гипоталамусе крыс обеих опытных групп (табл. 1). Под влиянием 15-краун-5 повышалось максимальное количество активных форм α_2 -АР синаптосом в гипоталамусе, в то время как действие 21-краун-7 не было столь выраженным и этот показатель имел лишь тенденцию к увеличению. Базальный уровень активности гуанилатциклазы и сродство α_2 -АР к селективному лиганду не изменялись.

Под воздействием исследуемых соединений увеличивались концентрации ТТГ и T_3 в сыворотке крови ($p < 0,05$), тогда как содержание T_4 достоверно снижалось (табл. 2).

Активность цитохромоксидазы и митохондриальных Ca^{2+} - и Mg^{2+} -АТФаз тканей головного мозга и печени достоверно усиливалась у животных обеих опытных групп по сравнению с их активностью в контрольной группе (табл. 3).

Обнаружены следующие линейные зависимости:

- высокие позитивные корреляции между содержанием норадреналина, индуцированной активностью гуанилатциклазы и концентрацией цГМФ у крыс контрольной ($r=0,88$) и опытных групп ($r=0,94; 0,91$);

- высокая позитивная корреляция между концентрацией ТТГ и T_3 в сыворотке крови крыс опытных групп ($r=0,92; 0,87$);

- высокая негативная корреляция между содержанием T_3 и T_4 у крыс в плазме крови опытных групп ($r= -0,95; -0,96$);

Таблица 1. Влияние краун-эфиров (1/1000 ДЛ₅₀) на содержание норадреналина, цГМФ, активность гуанилатциклазы и параметры связывания ^3H -раувольсина в гипоталамусе крыс

Вещество	Норадреналин, нмоль/г ткани	цГМФ, фмоль/мг ткани	Активность гуанилатциклазы, пмоль цГМФ/мг белка-мин		Параметры связывания ^3H -раувольсина	
			базальный уровень	уровень, индуцированный норадреналином	K_d , нмоль/л	V_{max} , фмоль/мг белка
Контроль	2,40±0,18	45,30±3,16	1,34±0,16	1,45±0,13	1,54±0,12	153,0±14,3
15-краун-5	3,90±0,56*	62,30±7,44*	1,64±0,21	1,73±0,16*	1,53±0,11	178,0±7,5*
21-краун-7	4,50±0,48*	63,30±6,18*	1,47±0,15	1,54±0,19	1,56±0,19	175,0±16,3

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3 * $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

Таблица 2. Влияние краун-эфиров (1/1000 ДЛ₅₀) на концентрацию ТТГ, T_3 и T_4 в плазме крови крыс

Вещество	ТТГ, нг/л	T_3 , нМ	T_4 , нМ
Контроль	11,82±1,03	4,52±1,60	35,70±7,16
15-краун-5	21,57±2,70*	10,10±0,89*	19,24±4,56*
21-краун-7	17,56±3,40*	8,79±0,52*	22,81±3,78*

Таблица 3. Активность цитохромоксидазы головного мозга и АТФазная активность митохондрий крыс под влиянием 1/1000 ДЛ₅₀ краун-эфиров

Вещество	Цитохромоксидаза, усл. ед.	Са ²⁺ -АТФаза, мкмоль/мг белка·ч	
		головной мозг	печень
Контроль	16,00±1,33	80,7±4,3	48,4±4,3
15-краун-5	25,30±2,18*	128,1±7,5*	68,0±2,4*
21-краун-7	20,40±2,97*	114,3±7,7*	59,2±4,0*

• высокие позитивные корреляции между концентрацией Т₃ в плазме крови и активностью митохондриальных АТФаз ($r=0,87; 0,94$).

Обсуждение результатов. Повышение концентрации норадреналина в гипоталамусе крыс опытных групп может быть следствием усиления синтеза нейромедиатора в ядрах шва и/или активации процессов его транспорта и депонирования. Однако, принимая во внимание высокую способность краун-эфиров образовывать комплексы со щелочными и щелочно-земельными металлами [1] и учитывая тот факт, что высвобождение норадреналина из везикул является Са²⁺-зависимым процессом [10], можно предположить следующее. Краун-эфир, будучи липофильным и чрезвычайно кумулятивными веществами, слабо подвергающимся деструкции, легко проходят через мембраны нейронов и накапливаются в пресинаптических участках. Они связывают Са²⁺, снижая концентрацию свободных ионов возле пресинаптических мембран, тем самым усиливая приток новых ионов извне и превращая этот процесс в более пролонгированный. Вслед за этим усиливается высвобождение нейромедиатора, активируются кальмодулинзависимые процессы, которые ингибируют цАМФ-зависимые реакции, в частности обратный захват норадреналина [10]. Это косвенным образом потенцирует транспорт норадреналина к норадренергическим нервным окончаниям гипоталамуса (повышенное высвобождение стимулирует транспорт [10]).

Подтверждением повышения содержания норадреналина в гипоталамусе в результате накопления комплексов краун-эфиров и Са²⁺ и активации нейромедиаторного высвобождения и транспорта может служить более сильное влияние 21-краун-7 на этот процесс. По данным литературы, данный краун-эфир имеет больший диаметр молекулярной полости, чем 15-краун-5, и более активно связывает ионы щелочно-земельных металлов [1].

Усиление активности гуанилатциклазы, индуцированной норадреналином, и повышение концентрации цГМФ в гипоталамусе крыс опытных групп может расцениваться как следствие увеличения содержания норадрена-

лина в этой структуре головного мозга (высокая позитивная линейная корреляция между этими показателями). В свою очередь, увеличение концентрации цГМФ является одной из существенных причин, вследствие чего усиливаются синтез и секреция тиреолиберина, который потенцирует продукцию ТТГ гипофиза и его выход в кровяное русло [9]. В результате активации этой цепи реакций происходит увеличение концентрации ТТГ в крови, что и было зарегистрировано у животных опытных групп.

В наших экспериментах краун-эфир не влияли на сродство α_2 -АР к селективному радиолиганду (величины параметра K_d достоверно не изменялись), что может указывать на неспособность краун-эфиров аллостерически взаимодействовать с рецепторами этого типа. Увеличение количества активных форм α_2 -АР (V_{max}) под действием 15-краун-5, возможно, является следствием изменения структуры фосфолипидного микроокружения. В пользу этого предположения может свидетельствовать неспособность 21-краун-7 достоверно изменять данный показатель, вероятно, из-за больших размеров молекулы [1] и, как следствие, более слабой растворимости в фосфолипидах мембран.

Повышение концентрации Т₃ и снижение концентрации Т₄ в крови под влиянием краун-эфиров указывает на индукцию синтеза более активного гормона. Трийодтиронин обладает более сильным действием (в 5 раз), чем его метаболит тироксин [13]. Высокая позитивная корреляция между концентрациями ТТГ и Т₃ в плазме крови крыс опытных групп может подтверждать предположение о том, что повышенные концентрации ТТГ потенцируют синтез Т₃ и снижают его превращение в Т₄ [9].

Увеличение содержания более активного тиреоидного гормона в крови не может не сказываться на энергетическом метаболизме тканей организма — продукции и затрате АТФ. Обладая более высокой способностью проникать в клетки и связываться с цитоплазматическими рецепторами [9], трийодтиронин существенно активизирует клеточное дыхание и окислительное фосфорилирование (регистра-

руемые как повышение активности цитохром-оксидазы в наших экспериментах), с одной стороны, и потенцирует потребление энергии АТФ благодаря усилению ионного транспорта через мембраны — с другой (до 45 % энергетических затрат клетки приходится на активный ионный транспорт под действием АТФаз [9]). Подтверждением последнего положения является увеличение активности митохондриальных АТФаз в наших экспериментах с краун-соединениями.

Примечательно тот факт, что, потенцируя активность Ca^{2+} -АТФазы в головном мозге через усиление синтеза T_3 и связывая ионы Ca^{2+} , краун-эфиры вносят дисбаланс во внутриклеточные концентрации ионов этого металла. Ca^{2+} -АТФаза «перекачивает» ионы Ca^{2+} против градиента концентрации, т. е. из цитоплазмы в митохондрии, в то время как краун-эфиры благодаря своим комплексобразующим свойствам связывают некоторое количество ионов и удерживают их в цитозоле. В результате концентрация свободного Ca^{2+} в цитоплазме клеток уменьшается до минимума, что активирует приток этих ионов извне. В головном мозге высвобождение многих нейромедиаторов и активация кальмодулинзависимых ферментов являются Ca^{2+} -зависимыми процессами, поэтому можно предположить нарушение их баланса под действием краун-эфиров.

Итак, под воздействием краун-эфиров, образующих комплексы с Ca^{2+} и влияющих на концентрацию этих ионов в нейронах головного мозга, в конце концов происходит активи-

рация норадренергических механизмов в структурах норадреналиновой медиации через усиление высвобождения норадреналина. Медиатор активирует цГМФ-зависимые процессы, что, в частности в гипоталамусе, приводит к повышению синтеза тиреоглобулина, который усиливает выброс ТТГ и через последний — синтез и секрецию T_3 . Триодтиронин потенцирует, в частности, транспорт Ca^{2+} из цитоплазмы нейронов гипоталамуса в митохондрии, активируя Ca^{2+} -АТФазу. Концентрация свободного Ca^{2+} уменьшается, что увеличивает приток ионов из межклеточного вещества и глиальных клеток и в какой-то мере усиливает распад комплексов «краун-эфиры — Ca^{2+} ». Это приводит к повышению концентрации Ca^{2+} в пресинаптических областях и увеличению выброса норадреналина. Таким образом, возникает замкнутый круг. В данном процессе краун-эфиры играют роль акцепторов Ca^{2+} при высокой концентрации этих ионов и доноров — при низкой.

Выводы

1. Краун-эфиры усиливают синтез и секрецию тиреотропного гормона гипофиза через активацию норадренергических механизмов в гипоталамусе посредством образования комплексов с ионами Ca^{2+} .

2. Краун-эфиры приводят к повышению концентрации триодтиронина в крови крыс.

3. Краун-эфиры усиливают калоригенный эффект организма посредством активации окислительно-восстановительных ферментов и ионных насосов клеток.

Список литературы

1. *Максютина Н.П., Ветютнева П.А., Назаренко А.Ю., Митченко Ф.А.* Перспективы применения краун-эфиров для экстракционно-фотометрического определения щелочных металлов в лекарственных препаратах. Фарм. журн. 1991; 3: 67–74.
2. *Хираока М.* Краун-соединения, свойства и применения. М.: Мир, 1986. 277 с.
3. *Иванов Э.И., Полищук А.А.* Синтез и противосудорожная активность новых производных дибензо-18-краун-6. Хим.-фарм. журн. 1987; 4: 425–428.
4. *Лукьяненко Н.Г., Богатский А.В., Ярошенко И.М.* Поиск и изучение антиаритмических веществ в ряду краун-эфиров. Фармакология и токсикология 1984; 5: 29–31.
5. *Тимофеева С.Э., Воронина Т.А., Карасева Т.Л.* Особенности психотропных эффектов некоторых производных краун-эфиров. Там же. 1986; 4: 13–15.
6. *Ламентова Г.Г., Крятов И.А., Цапкова Н.Н., Долинская С.И.* Характеристика трансплацентарного действия формальдегида и дициклогексила-18-краун-6 по морфологическим и биохимическим показателям. Гигиена и санитария 1989; 3: 89–90.
7. *Богатский А.В., Лукьяненко Н.Г., Савенко Т.А.* Влияние макроциклического полиэфира 15-краун-5 на ионную проницаемость возбудимых мембран. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1984; 8: 165–168.
8. *Макотченко В.М., Сонкин И.С., Цюхно З.И.* Эндокринная система организма при профессиональных заболеваниях. К.: Здоров'я, 1985. 364 с.
9. *Теппермен Д., Теппермен Х.* Физиология обмена веществ и эндокринной системы; Пер. с англ. М.: Мир, 1989. 546 с.
10. *Сергеев П.В., Шимановский Н.А.* Рецепторы физиологически активных веществ. М.: Медицина, 1987. 400 с.
11. *Коган Б.М., Нечаев Н.В.* Чувствительный и быстрый метод одновременного определения дофамина, норадреналина, серотонина и 5-оксииндолуксусной кислоты в одной пробе. Лаб. дело 1979; 5: 301–303.

12. *Hajosh F.* An improved method for preparation of synaptosomal fractions in high purity. *Brain research.* 1975; 93, 3: 485–489.

13. *Howe J.R., Yaksh T.L.* Characterization of ^3H -rauwolscine binding to α_2 -adrenoreceptor sites in the lumbar spinal cord of the cat: comparison with such binding sites in the cat frontal cerebral cortex. *Ibid.* 1986; 368, 1: 87–100.

14. *Чирков Ю.Ю., Тыщук И.А., Белушкина Н.Н., Северина И.С.* Гуанилатциклаза тромбоцитов крови человека. *Биохимия* 1987; 52, 6: 956–963.

15. *Гудилова Г.П., Сорокина И.Н.* Некоторые условия спектрофотометрического определения активности сукцинатдегидрогеназы и цитохромоксидазы в митохондриях мозга. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 1967; 63, 1: 24–26.

16. *Асатиани В.С.* Ферментные методы анализа. М.: Наука, 1969. 560 с.

ДІЯ КРАУН-ЕФІРІВ НА ТИРЕОЇДНУ ЛАНКУ ЕНДОКРИННОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ

Р.І. Кратенко

На щурах-самцях лінії Вістар вивчено вплив 1/1000 ДЛ₅₀ 15-краун-5 і 21-краун-7 на концентрації тиреотропного гормону (ТТГ), трийодтироніну (Т₃) і тироксину (Т₄) сироватки крові, вміст норадреналіну в гіпоталамусі та кінетичні параметри зв'язування ^3H -раувольсину. Вивчено зміну активності гуанілатциклази і цитохромоксидази, вміст цГМФ у гіпоталамусі, Mg²⁺- і Ca²⁺-АТФаз митохондрий головного мозку та печінки. Виявлено достовірне підвищення вмісту норадреналіну, цГМФ і підсилення активності гуанілатциклази, індукованої норадреналіном, у гіпоталамусі щурів дослідних груп. Після введення 15-краун-5 підвищувалась максимальна кількість активних форм α_2 -адренорецепторів синапсом у гіпоталамусі. Під впливом досліджених сполук підвищувались концентрації ТТГ та Т₃ у сироватці крові, тоді як вміст Т₄ достовірно знижувався. Активність цитохромоксидази та митохондріальних Ca²⁺- та Mg²⁺-АТФаз тканин головного мозку та печінки підсилювалась у тварин дослідних груп. Встановлено значний вплив краун-ефірів на рівень активності системи ТТГ — Т₃, Т₄ та ланок, що її контролюють і лежать під контролем.

Ключові слова: краун-ефіри, тиреотропін, трийодтиронін, тироксин, норадреналін, α_2 -адренорецептори, гуанілатциклаза, цГМФ, цитохромоксидаза, Ca²⁺-АТФаза.

MACROCYCLIC CROWN-ETHER ACTION ON THYROID LINK OF ENDOCRINE SYSTEM

Р.І. Kratenko

The influence of 15-crown-5 and 21-crown-7 1/1000 LD₅₀ was studied upon thyrotropic hormone (TTH), triiodothyronine (T₃), thyroxine (T₄) concentrations of blood serum, norepinephrine content of hypothalamus and ^3H -rauwolscine binding kinetic parameters for the rough synaptosomal fraction, having been isolated from the brain region within chronic experiments (3 months) using Wistar line rats. Alterations of guanilate cyclase (GC) activity, cGMP content in hypothalamus and of liver and brain mitochondria cytochromoxidase and Mg²⁺-, Ca²⁺-ATPase activity were investigated. Norepinephrine and cGMP content increased and GC activity enhanced in hypothalamus of experimental rat groups. 15-crown-5 influence resulted in elevation of maximal quantity of α_2 -AR active forms in hypothalamic synaptosomes. The investigating compound action increased blood serum TTH and T₃ concentrations, whilst T₄ content decreased. Mitochondrial cytochromoxidase and Mg²⁺-, Ca²⁺-ATPase activity of liver and brain enhanced at experimental rat groups. The results display pronounced influence of crown-ethers upon the activity level of TTH — T₃, T₄ system and links controlling and controlled.

Key words: crown-ethers, thyrotropine, triiodothyronine, thyroxine, norepinephrine, α_2 -adrenoreceptors, guanilate cyclase, cGMP, cytochromoxidase, Ca²⁺-ATPase.

Поступила 26.03.2003

ВЛИЯНИЕ ОЛИГОМЕРОВ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БИОМЕМБРАН В УСЛОВИЯХ ПОДОСТРОГО ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО ЭКСПЕРИМЕНТА

Н.А. Ващук, О.Н. Брянцев, В.Г. Шевченко

Харьковский государственный медицинский университет

Исследовано влияние новой группы олигомеров на структурно-функциональное состояние мембран эритроцитов, лимфоцитов, гепатоцитов, спленоцитов крыс в условиях подострого эксперимента. Установлено, что олигомеры способны изменять физико-химические свойства мембран и нарушать структурно-метаболические процессы, которые лежат в основе формирования патологических состояний при воздействии этих веществ. **Ключевые слова:** фосфолипиды, перекисное окисление липидов, мембраны, ионный транспорт, флуоресцентные зонды.

Олигомеры на основе окиси этилена и пропилена широко используются в различных отраслях народного хозяйства. Большие объемы производства и ассортимент продукции, выпускаемой на их основе, создают потенциальную опасность для здоровья человека [1]. Особое внимание при составлении прогноза биологической активности новых групп соединений приобретают исследования токсикодинамики, токсикокинетики и биотрансформации, ведущая роль в которых принадлежит изучению структурно-функционального состояния мембран клеток органов [2].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния новой группы олигомеров на основе окиси этилена и пропилена на структурно-функциональное состояние мембран эритро-, лимфо-, сплено- и гепатоцитов в подостром опыте.

Материал и методы. Работа выполнена на крысах линии Вистар массой 150–180 г, которым ежедневно в течение 1,5 мес с помощью зонда вводили олигомеры: полиоксипропиленгликоль Л-202, полиоксипропилентетраметилгликоль Л-1102-4-80, полиоксипропиленоксипропиленгликоль Л-3003-2-60 и Л-4003-2-20 в дозах 1/10; 1/100; 1/1000 ДЛ₅₀, что составляло соответственно для Л-202 — 304,0; 30,4; 3,04 мг/кг; для Л-1102-4-80 — 480,0; 48,0; 4,8 мг/кг; для Л-3003-2-60 — 321,0; 32,1; 3,21 мг/кг; для Л-4003-2-20 — 587,0; 58,7; 5,87 мг/кг массы животного. В каждой группе насчитывалось 10–15 животных. Контролем служила группа интактных крыс, которым олигомеры не вводили. Программа исследований предусматривала определение фракций фосфолипидов, ионной проницаемости, вязкости, заряда и полярности

мембран эритро-, гепато-, сплено- и лимфоцитов. Анализ фракций фосфолипидов мембран проводили методом двумерной хроматографии [3]. Идентификацию фосфолипидов проводили по стандартным растворам и качественным обнаружителям [4]. Для выявления нарушения проницаемости мембран использовали метод измерения скорости выхода ионов K^+ с помощью стеклянного ионселективного электрода в бескальциевую среду по двум показателям: скорости самопроизвольного выхода и скорости индуцированного ионофором валиномицином выхода ионов K^+ [5]. Изменение вязкости, полярности и заряда мембран под воздействием олигомеров изучали методом флуоресцентных зондов [6]. Интенсивность свободнорадикальных процессов и перекисного окисления липидов (ПОЛ) как критериальнозначимых показателей структурно-функционального состояния мембран изучали по интенсивности люминол- и H_2O_2 -зависимой биохемилюминесценции (БХЛ) [7], накоплению малонового диальдегида (МДА) и диеновых конъюгат (ДК) [8]. Состояние окислительной модификации белков оценивали по уровню образования альдо- и кетогидразонов. Статистическую обработку результатов проводили по Стьюденту–Фишеру.

Результаты и их обсуждение. Известно, что многие ксенобиотики способны стимулировать свободнорадикальные процессы и ПОЛ, образуя при этом накопление в органах и тканях перекисей, гидроперекисей и других реакционноспособных радикалов, обладающих мембраноповреждающим свойством [1]. Среди органических молекул наиболее уязвимы для продуктов перекисного окисления полиеновые молекулы жирных кислот, входя-

шие в состав фосфолипидов мембран и липопротеинов крови. Активация свободнорадикальных процессов и ПОЛ создает реальную опасность развертывания свободнорадикальных цепных реакций не только липидов, но и белков. Изменение состояния гомеостаза сопровождается сдвигами метаболических процессов в организме, при исследовании которых наиболее зарекомендовал себя метод БХЛ как один из самых чувствительных и инте-

гральных тестов при изучении ПОЛ и молекулярной биоэнергетики клеточного метаболизма [6, 7]. Олигомеры в 1/100 и 1/1000 ДЛ₅₀ повышали интенсивность БХЛ гомогенатов внутренних органов, содержание в печени и сыворотке крови МДА и ДК (табл. 1), а также содержание альдо- и кетогидразонов, что свидетельствует о стимуляции процессов окислительной модификации белков (табл. 2). Доза 1/10 000 ДЛ₅₀ была недействующей.

Таблица 1. Состояние свободнорадикальных процессов

Вещество	ДК		МДА	
	сыворотка, нмоль/мл	печень, нмоль/г	сыворотка, нмоль/мл	печень, нмоль/г
Л-202	4,9±0,2*	7,5±0,4*	1,4±0,2*	5,8±0,6*
Л-1102-4-80	3,8±0,2*	9,2±0,7*	1,7±0,2*	5,4±0,4*
Л-3003-2-60	4,1±0,3*	8,0±0,4*	1,4±0,2*	5,2±0,4*
Л-4003-2-20	4,2±0,3*	8,4±0,4*	1,5±0,1*	4,6±0,3*
Контроль	2,5±0,2	4,9±0,3	0,7±0,1	2,4±0,1

Примечание. Здесь и в табл. 2-5 * p<0,05 по сравнению с контролем.

Таблица 2. Влияние олигомеров в 1/10 ДЛ₅₀ на содержание продуктов перекисного окисления белков, (M±m) ед. опт. п.л./г белка

Вещество	2,4-динитрофенилальдогидразон, λ=370 нм	2,4-динитрофенилкетогидразон, λ=380 нм
Л-202	37,82±2,16*	46,52±2,37*
Л-1102-4-80	24,56±2,17	44,83±2,43*
Л-3003-2-60	42,33±1,60*	41,78±1,96*
Л-4003-2-20	39,80±2,70*	43,65±2,28*
Контроль	21,74±1,83	24,56±2,17

Таблица 3. Влияние олигомеров в 1/100 ДЛ₅₀

Вещество		ФЗА	ФХ	СМ
Л-202	Эритроциты	14,5±0,9*	58,6±1,7*	10,3±0,8*
	Лейкоциты	15,3±0,9*	61,4±2,7*	12,6±0,7*
	Гепатоциты	16,4±1,3*	60,2±2,3*	12,1±1,2*
	Спленоциты	17,0±1,9*	60,3±2,6*	13,4±0,9*
Л-3003-2-60	Эритроциты	14,2±1,5*	58,3±2,6*	10,2±1,3*
	Лейкоциты	14,8±1,2*	62,3±2,7*	11,5±1,3*
	Гепатоциты	15,4±1,6*	61,7±2,4*	11,3±1,7*
	Спленоциты	17,9±1,7*	59,4±2,8*	13,3±0,7*
Контроль	Эритроциты	20,4±1,8	41,3±1,5	14,7±1,3
	Лейкоциты	24,5±1,8	38,9±1,5	17,3±0,6
	Гепатоциты	23,3±2,1	39,3±3,1	16,0±0,9
	Спленоциты	21,3±1,6	40,3±2,4	15,2±0,8

Учитывая тот факт, что олигомеры содержат гидрофильные и гидрофобные радикалы, можно предположить вероятность первоочередного влияния их на белковые и липидные структуры мембран. В связи с этим определяли процентное содержание фосфатидилхолина (ФХ), фосфатидилсерина (ФС), фосфатидилэтаноламина (ФЭА), лизофосфатидилэтаноламина (ЛФЭА), лизофосфатидилхолина (ЛФХ), фосфатидной кислоты (ФК) и кардио-

Наиболее существенные изменения в соотношении фракций фосфолипидов присущи эритроцитам, что связано, по-видимому, с низким уровнем репаративных и синтетических процессов в этих безъядерных клетках крови. К окончанию подострого опыта под воздействием олигомеров происходило снижение текучести цитоплазматических мембран клеток крови по сравнению с контролем (табл. 4). Этому процессу в большей степени подвержены эритро-

и перекисного окисления липидов под воздействием олигоэфиров в 1/1000 ДЛ₅₀ (M±m)

Люминол-индуц. БХЛ, Г°с		H ₂ O ₂ -индуц. БХЛ, Г°с	
сыворотка	печень	сыворотка	печень
1105,4±30,5*	1315,5±48,6*	920,4±31,6*	1094,3±27,5*
1235,0±40,7*	1275,0±51,3*	895,6±21,9*	1103,8±30,6*
1280,6±37,2*	1304,5±42,3*	980,3±27,5*	1120,6±22,4*
1154,3±28,2*	1260,8±32,3*	925,6±17,2*	1136,2±38,4*
780,6±21,3	865,7±30,5	710,3±25,4	805,6±23,7

липина (КЛ), сфингомиелина (СМ) в эритроцитах, лейкоцитах, спленоцитах и гепатоцитах. Олигомеры в 1/10 и 1/100 ДЛ₅₀ изменяли процентное соотношение практически всех исследуемых фракций фосфолипидов. Общим и характерным изменением следует считать появление лизоформ (табл. 3), являющееся доказательством нарушения структуры мембран, сопровождающегося образованием высокотоксичных соединений.

Вместе с тем олигомеры не нарушали процентного содержания ФС в лейкоцитах, спленоцитах, гепатоцитах, тогда как в эритроцитах его содержание достоверно снижалось.

роцитарные мембраны, в которых значительные изменения выявлены в липидном бислое и в зоне белок-липидных контактов. В зависимости от дозы и длительности воздействия олигомеров текучесть мембран снижалась до 40%. В лимфоцитах снижение текучести затрагивало преимущественно липидный бислой и было максимальным под воздействием 1/100 ДЛ₅₀.

Кроме того, олигомеры повышали и погруженность белков в липидный бислой мембран эритроцитов и лимфоцитов, что может привести к нарушению активности мембраносвязанных ферментов. Более значительные измене-

на фосфолипидный состав мембран клеток, (M±m) % суммы

ФС	ЛФЭА	ЛФХ	ФК	КЛ
7,2±0,6*	3,1±0,4*	4,4±0,7*	3,9±0,8*	0,75±0,04*
8,90±0,65	4,30±0,33*	4,5±0,2*	4,10±0,35*	0,85±0,09*
9,2±0,7	4,00±0,28*	4,78±0,60*	3,70±0,25*	0,80±0,07*
8,20±0,65	3,8±0,6*	3,5±0,4*	5,10±0,35*	0,90±0,08
7,4±0,5*	3,6±0,8*	4,20±0,45*	3,9±0,7	0,80±0,05*
8,9±0,7	4,50±0,37*	4,3±0,4*	4,10±0,25*	0,80±0,06*
8,8±0,7	4,10±0,35*	4,85±0,73*	3,65±0,30*	0,75±0,09*
9,5±0,9	4,95±0,60*	3,30±0,25*	2,8±0,4*	0,70±0,08*
11,5±0,7	1,2±0,4	1,3±0,3	6,2±0,7	0,50±0,06
9,1±1,3	1,4±0,3	1,15±0,20	7,3±0,8	0,55±0,07
9,0±1,2	1,3±0,6	1,1±0,2	7,7±0,9	0,5±0,1
9,2±0,9	1,4±0,3	0,8±0,1	6,8±0,5	0,45±0,08

Таблица 4. Влияние олигоэфиров в 1/100 ДЛ₅₀ на текучесть мембран эритроцитов и лимфоцитов (коэф. эксимеризации лисп.=470 нм/лисп.=393 нм) (M±m)

Вещество	Лимфоциты		Эритроциты	
	белок-липидные контакты	липидный бислои	белок-липидные контакты	липидный бислои
Л-202	1,75±0,03*	1,90±0,04*	1,50±0,03*	1,70±0,03*
Л-3003-2-60	1,80±0,04*	1,95±0,06*	1,60±0,05*	1,75±0,04*
Л-1102-4-80	1,65±0,06*	1,80±0,05*	1,40±0,04*	1,60±0,03*
Контроль	3,75±0,09	3,60±0,06	2,95±0,04	2,93±0,06

ния текучести мембран и погруженности белков в липидный матрикс в эритроцитах, по сравнению с таковыми в лимфоцитах, связаны, по-видимому, с низким потенциалом репарации поврежденных мембран. Интенсивность флюоресценции 1,8-АНС в лимфоцитах и эритроцитах, отражающая изменения поверхностного заряда мембран, существенно снижалась в опытных группах на 32–94 % в зависимости от дозы олигоэфиров. Это может быть связано с увеличением полярности мембран в результате дегидратации белковых молекул и накоплением воды в мембранных структурах [6]. Все олигоэфиры в 1/100 и 1/1000 ДЛ₅₀ повышали самопроизвольный и индуцированный валиномицином выход ионов K⁺ из эритроцитов, что свидетельствует о нарушении структурно-функциональной организации мембран и, как следствие, ионного транспорта (табл. 5).

параметров состояния плазматических мембран явились структурно-метаболической основой изменения транспортной функции биомембран, что предполагает нарушение потока ионов металлов и ядерно-цитоплазматических взаимодействий.

Таким образом, исследуемая группа олигомеров оказывает однонаправленное действие на структурно-функциональное состояние мембран, сопровождающееся изменением их физико-химических свойств — полярности, заряда, проницаемости, вязкости, гидробного объема, что может приводить к качественным и количественным изменениям активности метаболических процессов в структурно-функциональных единицах клетки и дезинтеграции ядерно-цитоплазматических взаимодействий, лежащих в основе формирования патологических состояний. Доза

Таблица 5. Влияние олигоэфиров в (1/100 ДЛ₅₀) на самопроизвольный и индуцированный выход ионов K⁺ из эритроцитов (M±m)

Вещество	Скорость выхода K ⁺ , млн./мин		Суммарное количество ионов K ⁺ на 1 мл эритроцитов, млн./мл
	самопроизвольного	индуцированного валиномицином	
Л-202	3,65±0,23*	11,80±1,14*	88,95±3,70*
Л-3003-2-60	4,26±0,35*	14,75±1,20*	83,45±4,60*
Л-1102-4-80	5,30±0,62*	15,40±1,60*	90,30±3,55*
Л-4003-2-20	4,80±0,43*	13,95±1,40*	85,60±4,15*
Контроль	0,53±0,04	6,50±0,27	18,95±1,62

Изменение соотношения фракций фосфолипидов, сопровождающееся повышением их лизоформ, и нарушение физико-химических

1/10 000 ДЛ₅₀ не оказывала воздействия на физико-химические и метаболические свойства мембран.

Список литературы

1. Жуков В.И., Кратенко Р.И., Резуненко Ю.К. и др. Медико-биологические аспекты проблемы охраны водных объектов от загрязнения ПАВ. Харьков: Торнадо, 2000. 394 с.
2. Жолдакова З.И., Синицына О.О., Харчевникова Н.В. Проблема единого эколого-гигиенического нормирования химических веществ в окружающей среде. Гигиена и санитария 1998; 4: 57–62.
3. Vashovsky V.E., Terekkiyev T.A. URYIC of phospholipids micstures containing phosphotidyl glycerol. J. High Res. Chromatog. 1979; 2, 11: 671–672.
4. Brockhuse R.M. Phospholipide structure of erythrocytes and hepatocytes. Clin. Biochem. 1974; 14, 13: 157–158.

5. Губский В.И., Проценко В.Н. Некоторые замечания к методике определения натрия и калия в эритроцитах. Лаб. дело 1989; 9: 70–72.
6. Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. М.: Наука, 1980. 320 с.
7. Владимиров Ю.А., Оленов В.И., Гаврилов В.Б. Свободные радикалы и хемилюминесценция в липидах биологических мембран. Свободнорадикальное окисление липидов в норме и патологии. М., 1976: 30–32.
8. Дубинина Д.А., Поротов И.Г. Окислительная модификация белка. Методы ее определения. Вопросы мед. химии 1996; 41, 1: 24–26.

ВПЛИВ ОЛІГОМЕРІВ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН БІОМЕМБРАН В УМОВАХ ПІДГОСТРОГО ТОКСИКОЛОГІЧНОГО ЕКСПЕРИМЕНТУ

М.А. Ващук, О.М. Брянцев, В.Г. Шевченко

Досліджено вплив нової групи олігомерів на структурно-функціональний стан мембран еритроцитів, лімфоцитів, гепатоцитів, спленоцитів щурів в умовах підгострого експерименту. Встановлено, що олігомери здатні змінювати фізико-хімічні властивості мембран і порушувати структурно-метаболичні процеси, які лежать в основі формування патологічних станів під впливом цих сполук.

Ключові слова: фосфоліпіди, перекисне окиснення ліпідів, мембрани, іонний транспорт, флуоресцентні зонди.

OLIGOMER INFLUENCE TO MEMBRANE STRUCTURAL-FUNCTIONAL ORGANIZATION IN SUBCHRONICAL TOXICOLOGICAL EXPERIMENT

N.A. Vashuk, O.N. Brjantcev, V.G. Shevchenko

Oligomer influence to membrane structural-functional organization of erythrocytes, lymphocytes, hepatocytes, splenocytes has been investigated at rats during subchronical experiment. It was determined, that oligomers can to change physical-chemical characteristics of membranes and to disturb structural-metabolic processes that form the basis of pathology development induced by investigated compounds.

Key words: phospholipids, lipids peroxidation, membranes, ionic transport, fluorescent trancers.

Поступила 08.01.2003

ТЕРАПИЯ

ВЛИЯНИЕ РАЗЛИЧНЫХ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ РЕЖИМОВ НА СИМПАТОАДРЕНАЛОВУЮ СИСТЕМУ БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Л.Б. Ушкварок

Институт терапии АМН Украины, г. Харьков

Обследовано 290 больных с хронической сердечной недостаточностью II–IV ФК. На фоне базисной терапии больные получали лозартан, метопролол или их комбинацию в течение 3 мес. Уровни адреналина и норадреналина определяли флюориметрическим методом. Отмечена высокая клиническая эффективность лозартана, метопролола и их комбинации. Наименьшая частота повторных госпитализаций выявлена в группе больных, получавших комбинацию лозартана и метопролола. Указанные терапевтические режимы достоверно подавляли активность симпатoadреналовой системы со значительным преимуществом депрессорной активности при комбинации препаратов.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, лозартан, метопролол.

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — синдром, ассоциируемый с ослаблением функции левого желудочка, уменьшением толерантности к физической нагрузке, снижением качества жизни и неблагоприятным прогнозом [1]. ХСН выявляют приблизительно у 2,5 % популяции в возрасте до 45 лет. Ее распространенность увеличивается с возрастом, достигая 10 % у лиц старше 65 лет.

Сердечная недостаточность является причиной повторных госпитализаций и длительного госпитализационного периода, а также высокой смертности больных. Так, смертность в течение первого года заболевания колеблется между 15 и 50 % в зависимости от тяжести ХСН [2].

В связи с данными особенностями течения ХСН наиболее важными критериями эффективности терапии были выбраны снижение смертности больных и снижение частоты повторных госпитализаций, что нашло отражение в многочисленных клинических исследованиях различных терапевтических режимов ХСН [2–4].

Считается доказанным увеличение смертности от последствий сердечно-сосудистых заболеваний на фоне состояний, сопровождающихся активацией симпатической нервной системы [5]. Ослабление парасимпатического контроля ассоциировано с прогрессированием ХСН [6], а снижение барорецепторной

активации — с ухудшением прогноза у больных с ХСН [7].

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния лозартана, метопролола и их комбинации на уровни адреналина и норадреналина у больных с ХСН.

Материал и методы. Обследовано 290 больных с ХСН II–IV функционального класса (ФК) в соответствии с классификацией Нью-Йоркской ассоциации кардиологов, средний возраст которых составил (52,6±0,4) года. На фоне базисной терапии (фуросемид, нитраты, сердечные гликозиды) 98 больных получали лозартан («Козаар», фирма Merck Sharp & Dohme) в суточной дозе 25–75 мг, 97 больных — метопролол («Корвитол», фирма Berlin-Chemie AG, Menarini Group) в суточной дозе 12,5–50 мг и 95 больных — комбинацию указанных препаратов в течение 3 мес. Контрольную группу составили 25 сопоставимых по полу и возрасту здоровых лиц.

Количественные определения уровней адреналина и норадреналина проводили флюориметрическим методом.

Полученные результаты обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента. Значимыми считали различия при $p < 0,05$. Количественные показатели представлены в виде ($M \pm m$).

Результаты и их обсуждение. В динамике терапии отмечался переход больных в более

низкий ФК. Так, в группе обследованных, получавших лозартан, из II ФК ХСН в I ФК перешло 45,7 % больных; из III ФК во II — 87,9 %, а в I — 9,1 % больных; из IV ФК в III — 73,3 %, а во II — 10,0 % больных. Из больных ХСН II ФК, получавших метопролол, в I ФК перешло 45,2 % больных; из III ФК во II — 85,3 %, а в I — 8,8 % больных; из IV ФК в III — 71,9 %, а во II — 6,2 % больных. В группе лиц, получавших комбинацию лозартана и метопролола, из II ФК ХСН в I ФК перешло 67,7 % больных; из III ФК во II — 81,8 %, а в I — 18,2 % больных; из IV ФК в III — 77,4 %, а во II — 16,1 % больных.

В течение 3 мес терапии часть больных нуждалась в повторной госпитализации. Так, в группе больных, получавших лозартан, в повторной госпитализации нуждалось 19,4 % больных, в группе, получавшей метопролол, — 25,8 % и в группе с комбинированной терапией — 15,8 %.

Следует отметить тот факт, что становление и развитие ХСН характеризуется гиперактивацией симпатoadренальной системы, последствия которой можно представить следующим образом: дисфункция и гибель кардиомиоцитов (некроз, апоптоз); ухудшение гемодинамики (снижение плотности и сродства β_1 -рецепторов); гипертрофия миокарда; увеличение частоты сердечных сокращений; провокация ишемии миокарда (тахикардия, гипертрофия, вазоконстрикция); аритмогенез (ухудшение гемодинамики, гипертрофия, гипоксия) [8].

Уровни адреналина и норадреналина у больных с ХСН в динамике терапии представлены в таблице.

Уровень норадреналина в крови увеличивается при ХСН, отражая нарастание дисфункции левого желудочка и ФК ХСН. Уро-

вень норадреналина плазмы может быть более информативным ориентиром тяжести ХСН, чем многие гемодинамические параметры [6].

В некоторых исследованиях показано, что метопролол уменьшает уровень адреналина и норадреналина в плазме [9, 10]. Тем не менее в других исследованиях вообще не показано влияния метопролола на уровень норадреналина в плазме [11]. Влияние бусиндолла на уровень норадреналина в плазме индивидуально у различных пациентов [12]. Предполагается, что эти эффекты β -блокады при ХСН зависят от исходной нейрогуморальной активации, но эта гипотеза не подтверждена данными исследований карведилола [4].

Динамика уровня норадреналина под влиянием лозартана при ХСН варьировала от исследования к исследованию и характеризовалась либо незначительными (несистематическими) изменениями плазменной концентрации норадреналина [13], либо достоверным его снижением [14].

Особенности динамики (t-критерий) содержания адреналина под влиянием рассматриваемых видов лечения представлены на рисунке.

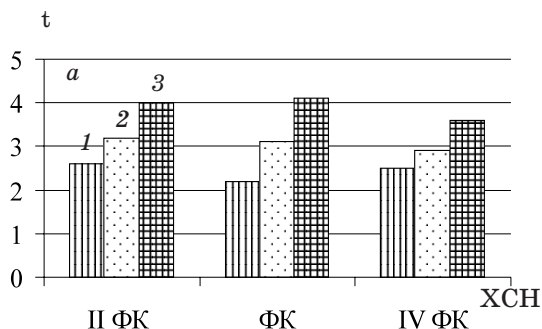
Установлено, что независимо от ФК ХСН больного при всех видах лечения происходит достоверное ($t \geq 1,96$) снижение содержания адреналина, однако степень этого снижения различна. Наименьший эффект (третий ранг) отмечен при использовании метопролола, а наивысший (первый ранг) — при комбинированной терапии. При этом степень снижения активности адреналина не зависела от тяжести ХСН. Лишь при IV ФК ХСН обнаружена тенденция к снижению эффекта, особенно при комбинированной терапии. Обращает на себя внимание тот факт, что степень снижения уровня адреналина у больных с ХСН оказа-

Влияние лозартана, метопролола и их комбинации на симпатoadренальную систему у больных с хронической сердечной недостаточностью, н.моль/л

Группа обследованных		Адреналин		Норадреналин	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Лозартан	II ФК	5,1±0,4	3,5±0,3	38,7±0,7	32,6±1,2
	III ФК	5,8±0,5	3,8±0,4	42,4±0,8	36,8±2,2
	IV ФК	6,8±0,6	4,7±0,4	43,9±1,2	37,4±1,8
Метопролол	II ФК	5,2±0,3	3,9±0,5	39,2±0,9	28,5±2,1
	III ФК	5,9±0,6	4,3±0,4	42,8±1,2	33,2±3,5
	IV ФК	6,7±0,5	5,1±0,4	45,7±0,7	38,1±3,4
Лозартан + метопролол	II ФК	5,2±0,4	3,2±0,3	38,4±1,1	28,2±1,2
	III ФК	6,0±0,4	3,4±0,5	41,2±0,7	30,7±1,3
	IV ФК	6,6±0,5	3,8±0,6	42,3±0,9	34,2±1,5
Контрольная		3,3±0,4	3,2±0,3	31,5±2,8	31,8±2,6

лась выше при терапии лозартаном, чем при лечении метопрололом. При совместном применении метопролола и лозартана происходит выраженное потенцирование симпатолитического эффекта, наблюдаемого при монотерапии этими препаратами. Выявленный факт потенцирования метопролола лозартаном указывает на прямую связь между симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системами: подавление активности одной из них приводит к снижению другой. А следовательно, при комбинированной терапии, когда происходит одновременное подавление активности как симпатoadrenalовой системы, так и ренин-ангиотензин-альдостероновой, возникает дополнительный аддитивный симпатолитический эффект.

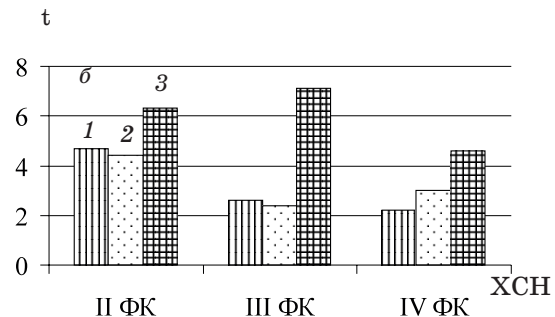
Рассматриваемые виды лечения вызывали достоверное снижение содержания норадреналина (рисунок). Наивысший эффект у пациентов с ХСН всех ФК отмечен после курса



при терапии метопрололом или комбинацией метопролола и лозартана отмечается увеличение резистентности к терапии у больных с ХСН IV ФК по сравнению с таковой у больных ХСН II ФК. Это свидетельствует о том, что норадренолитический эффект рассматриваемых схем лечения менее выражен, чем адренолитический.

Более значительное снижение уровня адреналина, нежели норадреналина, может быть обусловлено не столько прямым механизмом действия β -адреноблокаторов (снижение уровня циркулирующих катехоламинов), сколько количественной реставрацией уменьшенной β_1 -субпопуляции адренорецепторов миокарда [15].

Таким образом, отмечена высокая клиническая эффективность лозартана, метопролола и их комбинации у больных с хронической сердечной недостаточностью II–IV функциональных классов. Наименьшая частота по-



Динамика уровня адреналина (а) и норадреналина (б) под влиянием метопролола (1), лозартана (2) и их комбинации (3) в зависимости от тяжести ХСН

комбинированной терапии, т. е. последняя вызывает выраженный аддитивный норадренолитический эффект, особенно у больных со II и III ФК ХСН, что также объясняется связью между симпатoadrenalовой и ренин-ангиотензин-альдостероновой системами. Второе ранговое место занял эффект метопролола, а третье — эффект лозартана. При этом

вторных госпитализаций (длительность наблюдения — 3 мес) выявлена в группе больных, получавших комбинацию лозартана и метопролола. Указанные терапевтические режимы достоверно подавляли активность симпатoadrenalовой системы со значительным преимуществом депрессорной активности при комбинации препаратов.

Список литературы

1. Cohn J.N. Current therapy of failing heart. *Circulation* 1988; 78: 1099–1107.
2. Schadlich P.K., Paschen B., Brecht J.G. Economic evaluation of the cardiac insufficiency bisoprolol study for the Federal Republic of Germany. *Pharmacoeconomics* 1998; 13: 147–155.
3. Effects of losartan versus captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: rationale, design and baseline characteristics of patients in the losartan heart failure survival study — ELITE II. *J. of Card. Fail.* 1999; 5 (2): 146–154.
4. Packer M., Coats A.J.S., Fowler M.B. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1651–1658.
5. Franciosa J.A. Beta-adrenoblocking agents: past, present and future perspectives. *Coron. Art. Dis.* 1999; 10: 369–376.
6. Чабан Т.І. Фармакотерапія хронічної серцевої недостатності та вегетативна і нейрогуморальна регуляція роботи серця. *Укр. кардіол. журн.* 1998; 9: 90–93.
7. Osterziel K.J. Baroreflex sensitivity and cardiovascular mortality in patients with mild to moderate heart failure. *Brit. Heart J.* 1995; 73 (6): 517–522.

8. Сидоренко Б.А. Новый подход к лечению хронической сердечной недостаточности. Кардиология 1998; 4: 88–96.

9. Воронков Л.Г., Паращенко Л.П., Мхітарян Л.С., Рябенко Д.В., Севастьянова Т.В. Порівняння клініко-фармакодинамічних ефектів тривалого застосування метопрололу у хворих з хронічною серцевою недостатністю різного генезу. Укр. кардіол. журн. 1997; 5–6: 24–27.

10. Корж О.М. Застосування бета-адреноблокаторів для лікування хворих з хронічною серцевою недостатністю. Клін. фармація 2001; 5 (2): 21–24.

11. Anderson B., Caidahl K., Waagstein F. Diastolic transmitral flow in dilated cardiomyopathy following long-term beta-blockade treatment. J. Am. Coll. Cardiol. 1994; 21: 340A.

12. Eihhorn E.J., McGhie I., Bedotto J.B. Effects of bucindolol on neurohumoral activation in congestive heart failure. Am. J. Cardiol. 1991; 67: 67–73.

13. Березин А.Е. Перспективы использования лозартана — непептидного антагониста ангиотензин-1-рецепторов — в лечении сердечной недостаточности у больных старших возрастных групп. Пробл. старения и долголетия 1998; 4: 385–394.

14. Корж О.М., Бондаренко Т.І., Райніна І.В. Динаміка показників вазорегуляції під впливом комбінованої терапії інгібіторами ангиотензинперетворюючого ферменту та антагоністами рецепторів ангиотензину II у хворих із хронічною серцевою недостатністю. Мед. перспективи 2000; 4: 44–47.

15. Рябенко Д.В. Применение бета-адреноблокаторов при идиопатической дилатационной кардиомиопатии. 1. Роль симпатoadреналовой системы при идиопатической дилатационной кардиомиопатии: обоснование положительных эффектов бета-адреноблокаторов. Укр. кардіол. журн. 1999; 3: 79–82.

ВПЛИВ РІЗНИХ ТЕРАПЕВТИЧНИХ РЕЖИМІВ НА СИМПАТОАДРЕНАЛОВУ СИСТЕМУ ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Л.В. Ушкварок

Обстежено 290 хворих з хронічною серцевою недостатністю II–IV ФК. На тлі базисної терапії хворі отримували лозартан, метопролол або їх комбінацію протягом 3 міс. Рівні адреналіну та норадреналіну визначали флюориметричним методом. Показана висока клінічна ефективність лозартану, метопрололу та їх комбінації. Найменша частота повторних госпіталізацій виявлена в групі хворих, що отримували комбінацію лозартану та метопрололу. Вказані терапевтичні режими вірогідно знижували активність симпатoadреналової системи зі значною перевагою депресорної активності при комбінації препаратів.

Ключові слова: хронічна серцева недостатність, лозартан, метопролол.

INFLUENCE OF VARIOUS THERAPEUTIC MODES ON SYMPATHOADRENAL SYSTEM OF PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

L.V. Ushkvarok

290 patients with II–IV CHF have been surveyed. On a background of basic therapy patients received losartan, metoprolol or a combination of specified preparations during 3 months. Levels of adrenalin and noradrenalin have been defined by a fluorimeter method. The high clinical efficiency of losartan, metoprolol and their combination was marked. The least frequency of repeated hospitalisation was revealed in group of patients receiving a combination of losartan and metoprolol. Specified therapeutic modes suppressed activity of sympathoadrenal system with significant advantage of depressor activity at a combination of preparations.

Key words: chronic heart failure, losartan, metoprolol.

Поступила 16.12.2002

СОСТОЯНИЕ ОБМЕНА ОКСИДА АЗОТА И ГЕОМЕТРИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С РЕНОПАРЕНХИМАТОЗНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

А.Г. Захаров

Институт терапии АМН Украины, г. Харьков

Обследовано 65 больных с ренопаренхиматозной гипертензией. Больные были распределены на две группы: с хроническим пиелонефритом и хроническим гломерулонефритом. Для сравнения использовали группу из 30 больных с эссенциальной гипертензией. Всем больным проведена эхокардиография. При ренопаренхиматозной гипертензии, обусловленной хроническим гломерулонефритом, выявлено преимущество эксцентрического типа гипертрофии левого желудочка. Определено, что система L-аргинин — оксид азота угнетается в большей степени у больных с ренопаренхиматозной гипертензией, чем у больных с эссенциальной гипертензией.

Ключевые слова: оксид азота, ремоделирование левого желудочка, ренопаренхиматозная гипертензия.

В экспериментальных исследованиях установлено, что повышение артериального давления (АД) протекает на фоне нарушения структуры и функции эндотелиального слоя сосудов. Дисфункция эндотелия совместно с другими факторами играет значительную роль в повышении сосудистого сопротивления и развития сердечно-сосудистых осложнений. Возникновение последних может быть обусловлено нарушениями образования простагландина и других простаноидов, отрицательным влиянием ангиотензина II, нарушением образования эндотелийзависимого фактора релаксации — оксида азота (NO). Нарушение эндотелиальной функции инициирует развитие гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) на фоне повышения АД. При изучении эндотелийзависимой дилатации сосудов выявлено снижение последней у больных АГ при наличии ГЛЖ [1]. Оксид азота является локальным тканевым гормоном, поддерживающим активную вазодилатацию, и одним из основных факторов, регулирующих кровоток и контролирующих базальное АД [2]. В различных отделах почки представлены все три изоформы NO-синтазы, и продуцируемый с их участием NO играет одну из ключевых ролей в ее физиологии [3]. Учитывая особенности строения и функционирования системы мочеобразования в почке, можно считать, что NO играет важную роль в ее динамической регуляции, нарушение которой сопровождается различными патологическими процессами. Таким образом, изучение особенностей функциональной активности системы L-аргинин — NO на фоне структурно-геометрических изменений миокарда имеет особое значение для определения механизмов взаимодействия процессов адаптации-

дезадаптации в сердечно-сосудистой системе и возможных путей их коррекции.

Материал и методы. Обследовано 65 больных с ренопаренхиматозной гипертензией без признаков хронической почечной недостаточности (ХПН), продолжительность гипертензии — $(7,0 \pm 2,3)$ года. Больные были распределены на две группы: I — 38 с хроническим пиелонефритом (ХП); II — 27 с хроническим гломерулонефритом (ХГ). Для сравнения использовали группу из 30 больных с эссенциальной гипертензией (ЭГ) I–II стадии без недостаточности кровообращения и ХПН. Средний возраст больных I группы составил $(52,3 \pm 5,1)$ года, II — $(51,2 \pm 4,2)$ года, группы сравнения — $(48,5 \pm 6,3)$ года.

В контрольную группу включены 20 практически здоровых лиц, сравниваемых по полу и возрасту с пациентами основных групп.

Диагноз ХГ, ХП и ЭГ устанавливали на основании клинических, лабораторных и анамнестических данных. Всем больным проведена эхокардиография. Для определения типа ремоделирования ЛЖ [4] рассчитывали показатель массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) по Penn convention method [5], индексированный на площадь поверхности тела показатель массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), относительную толщину задней стенки ЛЖ (ОТЗСЛЖ). Уровень нитритов NO_2 в сыворотке крови определяли по методу Грисса, нитрозотиола в плазме крови — по методу Грисса в модификации В. Saville [6], уровень L-аргинина — хроматографическим методом.

Результаты и их обсуждение. NO в свободном состоянии — короткоживущая молекула, быстро подвергающаяся окислению с перехо-

дом в более высокие окиси с образованием нитритов и нитратов. Стабилизация NO может происходить посредством включения его в динитрозольные комплексы железа с тиоловыми лигандами или в S-нитрозотиолы, которые в дальнейшем могут постепенно высвободить NO. L-аргинин является физиологическим субстратом для синтеза NO. В настоящее время образование как S-нитрозотиолов, так и динитрозольных комплексов железа с тиолсодержащими лигандами является научно обоснованным фактом [7].

Снижение уровня L-аргинина при ХП и ХГ отмечается в большей степени, хотя и при ЭГ его уровень ниже контрольного. В связи с этим можно предположить наличие метаболических нарушений при данных заболеваниях, что считается очевидным особенно при вовлечении в патологический процесс клубочкового аппарата почек.

Термин «ремоделирование» не отождествляют с ГЛЖ, для характеристики типа ремоделирования ЛЖ ориентируются прежде всего на относительные показатели дилатации и

Показатели обмена оксида азота ($X \pm Sx$)

Группа обследованных	Нитриты, мкмоль/л	Нитрозотиол, мкмоль/л	L-аргинин, мкмоль/мл
Контроль	13,0±2,4	3,4±1,2	0,37±2,40
ГБ	11,5±1,1	4,1±1,9	0,19±0,14
ХП	11,2±0,5	5,12±1,20	0,14±0,09
ХГ, ХПН 0 стадии	9,8±1,2	3,83±0,39	0,08±0,01

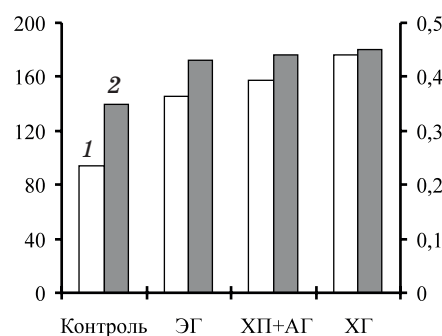
Как видно из таблицы, течение АГ сопровождается снижением уровня нитритов по сравнению с контролем. Различия в данном показателе у лиц с ренопаренхиматозной и эссенциальной АГ были незначительны, в то же время при ХГ отмечалось минимальное значение уровня нитритов в крови больных. Эти данные характеризуют либо снижение активности продукции NO, либо возможное включение в процессы пероксидации. Один из защитных эффектов NO связан с его способностью увеличивать активность антиоксидантных ферментов и экспрессию кодирующих их генов. Кроме того, сама молекула NO обладает антиоксидантными свойствами. Эти процессы могут лежать в основе эффективного и срочного ограничения активации свободнорадикального окисления.

Уровень нитрозотиола оказался не связанным с общей тенденцией уменьшения содержания нитритов. Наши результаты демонстрируют увеличение содержания нитрозотиола у больных с ХП в большей степени, в то время как содержание нитритов уменьшается, что говорит о возможном усилении NO-синтеза в результате активации индуцибельной NO-синтазы, что подтверждают данные литературы. Как известно, нитрозотиолы являются стабильными формами NO, и по их уровню теоретически можно пронаблюдать следовые всплески активности NO-синтеза. Кроме того, нитриты — общепризнанный показатель уровня NO — представляют собой конечные продукты его окисления. В этом случае уменьшение уровня нитритов и нитрозотиола при ХГ может свидетельствовать об истощении механизмов регуляции процессов адаптации на клеточно-биохимическом уровне.

увеличения массы ЛЖ (рисунок). При изучении геометрии ЛЖ у больных с ХГ (I группа) выявлено преимущество эксцентрического типа ГЛЖ. Этот факт свидетельствует о том, что у данных больных при увеличенной ММЛЖ и ТЗСЛЖ уменьшена ОТЗСЛЖ вследствие увеличения КДР ЛЖ. Для больных с ХП (II группа) и с ЭГ (группа сравнения) наиболее характерным оказался нормальный тип геометрии ЛЖ.

ИММЛЖ, г/м²

ОТЗСЛЖ, усл. ед.



Показатели увеличения массы миокарда (1) и относительного увеличения полости (2) левого желудочка

Изучение особенностей взаимодействия нейрогуморальных и метаболических аспектов формирования поражения органов-мишеней при развитии АГ позволит определить возможности воздействия на этот процесс и предупредить развитие структурных изменений.

Выводы

1. У больных с ренопаренхиматозной гипертонией чаще встречается нарушение геометрии левого желудочка.

2. При изучении геометрии левого желудочка у больных с хроническим гломерулонефритом выявлено преимущество эксцентрического типа гипертрофии левого желудочка, свидетельствующее о том, что у данных больных при увеличенной массе миокарда и толщине задней стенки левого желудочка

уменьшена относительная толщина задней стенки левого желудочка вследствие увеличения его КДР.

3. Функциональное состояние системы L-аргинин — оксид азота угнетается в большей степени у больных с ренопаренхиматозной артериальной гипертензией.

Список литературы

1. Соболева Г.Н., Балахонова Т.В., Рогоза А.Н. и др. Функциональное состояние эндотелия и гипотензивная терапия: влияние эналаприла (год лечения) у больных гипертонической болезнью с гипертрофией левого желудочка. *Практ. врач* 2000; 18: 40–42.
2. Марков Х.М. О биорегуляторной системе L-аргинин — оксид азота. *Пат. физиология* 1996; 8: 34–38.
3. Марков Х.М. Оксид азота в физиологии и патологии почек. *Вестн. РАМН* 1996; 7: 73–77.
4. Ganau A., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. *J. Amer. Coll. Cardiology* 1992; 19: 1550–1558.
5. Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man: anatomic validation of the method. *Circulation* 1977; 55: 613–618.
6. Goldman R., Vlessis A., Trunkey D. Nitrosothiol quantification in human plasma. *Analytical Biochemistry* 1998; 259: 98–103.
7. Ванин А.Ф. Динитрозольные комплексы железа и S-нитрозотиолы — две возможные формы стабилизации и транспорта оксида азота в биосистемах. *Биохимия* 1998; 63, 7: 924–938.

СТАН ОБМІНУ ОКСИДУ АЗОТУ Й ГЕОМЕТРИЧНА МОДЕЛЬ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА СЕРЦЯ У ХВОРИХ З РЕНОПАРЕНХІМАТОЗНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

О.Г. Захаров

Обстежено 65 хворих з ренопаренхіматозною гіпертензією. Хворі були розподілені на дві групи: з хронічним пієлонефритом і хронічним гломерулонефритом. Для порівняння використовували групу з 30 хворих на есенціальну гіпертензію. Всім хворим проведена ехокардіографія. При ренопаренхіматозній гіпертензії, зумовленій хронічним гломерулонефритом, виявлена перевага ексцентричного типу гіпертрофії лівого шлуночка. Визначено, що система L-аргінин — оксид азоту пригнічується більшою мірою у хворих з ренопаренхіматозною гіпертензією у порівнянні з хворими на есенціальну гіпертензію.

Ключові слова: оксид азоту, ремоделювання лівого шлуночка, ренопаренхіматозна гіпертензія.

CONDITION OF NITRIC OXIDE METABOLISM AND GEOMETRICAL MODEL OF LEFT VENTRICLE OF THE HEART AT PATIENTS WITH RENOPARENCHYMATOUS HYPERTENSION

A.G. Zakharov

65 patients with renoparenchymatous hypertension have been studied. Patients have been divided on two groups: with chronic pyelonephritis and chronic glomerulonephritis. 30 patients with essential hypertension formed group of comparison. Echocardiography has been made at all patients. Advantage of excentric hypertrophy of left ventricle has been ascertain at patients with renoparenchymatous hypertension stipulated by chronic glomerulonephritis. It was determined, that L-arginine — nitric oxide system has been depressed at patients with renoparenchymatous hypertension more than at patients with essential hypertension.

Key words: nitric oxide, left ventricular remodeling, renoparenchymatous hypertension.

Поступила 23.12.2002

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА НА АКТИВНОСТЬ ЦИТОКИНОВ У БОЛЬНЫХ РЕЗИСТЕНТНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ, ОСЛОЖНЕННОЙ И НЕОСЛОЖНЕННОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ

Ф.М. Зейналов

Институт терапии АМН Украины, г. Харьков

Изучено влияние ингибитора ангиотензинпревращающего фермента ренинтека на активность цитокинов у больных резистентной артериальной гипертонией, осложненной и неосложненной сердечной недостаточностью. Полученные результаты сравнены с известными экспериментальными данными.

Ключевые слова: ренитек, фактор некроза опухолей, резистентная артериальная гипертония.

Важное место в современной нейроэндокринной теории развития сердечной недостаточности (СН) отводится фактору некроза опухолей- α (ФНО- α). Повышение его уровня зарегистрировано у всех больных с СН и коррелирует с тяжестью заболевания. Снижение уровня ФНО- α в эксперименте существенно улучшает клиническую картину заболевания, что служит теоретической основой для разработки нового направления в терапии СН.

Развитие и прогрессирование СН связаны с разнообразными патофизиологическими механизмами, среди которых в последние годы особое внимание уделяется изучению роли «провоспалительных» цитокинов, в первую очередь ФНО- α [1–3].

Целью настоящей работы явилось изучение влияния ингибитора АПФ ренинтека на активность цитокинов у больных резистентной артериальной гипертонией (РАГ), осложненной и неосложненной СН.

Материал и методы. Исследование влияния ингибитора АПФ ренинтека на показатели активности цитокинов проведено у 34 больных РАГ без СН (25 муж. и 9 жен.) и 32 больных РАГ с СН (24 муж. и 8 жен.). Возраст обследованных — от 47 до 64 лет.

В исследование не были включены больные с сахарным диабетом, тяжелыми нарушениями ритма, хроническими воспалительными заболеваниями. Контрольную группу составили 39 практически здоровых лиц.

Ренитек (эналаприл) назначали в дозе 15–20 мг в сутки на протяжении 8 нед.

Цитокины — ФНО- α и интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β) — исследовали с помощью стандартных иммуноферментных тест-систем.

Полученные данные обработаны статистически.

Результаты и их обсуждение. У всех больных, принимавших ренитек, отмечались положительные изменения в клинической симптоматике. Положительный терапевтический эффект был достигнут у 78,7 % больных. Головная боль, которая отмечалась в жалобах, либо уменьшилась (в 59,7 %), либо прекратилась (в 40,3 %). Все больные предъявляли жалобы на общую слабость. В результате лечения в 81,8 % случаев общая слабость уменьшилась, а в 18,2 % — прекратилась. Несистемные головокружения отмечались в комплексе жалоб 53 больных, из них у 31 они уменьшились и у 22 прекратились. Улучшение сна отмечалось у 70,5 %, а прекращение бессонницы — у 29,5 %.

У больных РАГ без СН в результате лечения ренитеком среднее АД перед выпиской снизилось и было ниже исходного уровня на 26,7 % ($p < 0,01$) благодаря снижению САД ниже начального на 27,6 % ($p < 0,01$) и ДАД — на 25,5 % ($p < 0,01$). Спустя 6 мес среднее АД сохранилось ниже исходного на 22 % ($p < 0,01$), а через 9 и 12 мес соответственно на 18 и 16 % ($p < 0,05$).

Лечение ренитеком больных РАГ с СН сопровождалось снижением среднего АД на 24,3 % ($p < 0,01$), в том числе снижением САД на 23,7 % ($p < 0,01$) и ДАД — на 26 % ($p < 0,01$). Спустя 6 мес среднее АД по сравнению с исходным было ниже на 19,6 % ($p < 0,05$), а через 9 и 12 мес соответственно на 16,2 и 12,6 % ($p < 0,05$).

Под влиянием ренинтека (таблица) у больных РАГ без СН отмечено достоверное уменьшение содержания провоспалительных цитокинов (ФНО- α и ИЛ-1 β) на 51,7 и 27,1 % соответственно ($p < 0,05$), тогда как у больных РАГ, осложненной СН, существенно уменьшилось

Влияние ренитека на содержание провоспалительных цитокинов у больных РАГ с СН и без нее (M±m)

Показатель	Больные РАГ без СН		Больные РАГ с СН	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ФНО-α, нг/л	58,3±4,6	37,8±5,9*	67,8±6,8	35,5±4,6**
ИЛ-1β, нг/л	33,8±3,9	24,6±1,2*	40,2±4,2	34,7±2,9

Примечание. Достоверность различий показателей до и после лечения: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

содержание ФНО-α на 47,6 % ($p < 0,01$), снижение ИЛ-1β носило характер тенденции.

ФНО-α в норме играет фундаментальную физиологическую роль в иммунорегуляции, но в некоторых случаях способен оказывать патологическое действие, принимая участие в развитии и прогрессировании воспаления, микрососудистой гиперкоагуляции, гемодинамических нарушений и метаболического истощения (кахексии) при различных заболеваниях человека как инфекционной природы, так и неинфекционной [4]. По структуре ФНО-α — гомо-тример. Его биологически активная растворимая форма образуется из мембрано-ассоциированной после расщепления так называемым ФНО-α-конвертирующим ферментом. ФНО-α проявляет свою биологическую активность после связывания со специфическими мембранными рецепторами с молекулярной массой 55 Kd (типа I, или CD120a) и 75 Kd (типа II, или CD120b), которые относятся к трансмембранным рецепторам типа I и экспрессируются на многих клетках, в том числе и на кардиомиоцитах и клетках сосудистого эндотелия [5].

Взаимодействие ФНО-α с рецепторами приводит к активации факторов транскрипции (NF-κB, AP-1), которые являются регуляторами генов широкого спектра медиаторов. К ним относятся такие провоспалительные медиаторы, как ИЛ-1, ИЛ-6, простагландины, фактор активации тромбоцитов, факторы роста (тромбоцитарный фактор роста, трансформирующий фактор роста-β), а также гормоны (адреналин).

Кроме того, ФНО-α участвует в регуляции апоптоза (регулируемой гибели) клеток, экспрессирующих ФНО-рецепторы (R). В целом ФНО-α обладает многочисленными системными и локальными свойствами, многие из которых могут играть важную роль в развитии патологии миокарда.

Обратимое кардиодепрессивное действие, проявляющееся нарушением сократительной способности миокарда, продемонстрировано *in vivo* при введении ФНО-α лабораторным животным [6, 7] и *in vitro* на моделях изолированного сердца, папиллярных мышц и в культуре кардиомиоцитов [8, 9]. ФНО-α обладает способностью индуцировать гипертро-

фию миокарда. У крыс, которым в течение 2 нед вводили низкие дозы ФНО-α (сопоставимые с уровнем ФНО-α в сыворотках больных СН), развивается прогрессирующее ослабление сократимости миокарда и ремоделирование сердечной мышцы, характеризующееся дегградацией фибриллярного коллагена, гипертрофией кардиомиоцитов, дилатацией и уменьшением толщины левого желудочка. Интересно, что если отрицательный инотропный эффект был полностью обратим, то признаки ремоделирования миокарда сохранялись после прекращения инфузии ФНО-α и не устранялись при введении специфического ингибитора ФНО. Полагают, что влияние ФНО-α на ремоделирование миокарда может быть связано с активацией металлопротеиназ, индуцирующих разрушение фибриллярного коллагенового матрикса [10], и с индукцией экспрессии рецепторов ангиотензина II типа I на сердечных фибробластах [11].

Особенно большой интерес представляют данные о том, что патологическое действие ФНО-α может быть связано с его локальной экспрессией в миокарде. Этот феномен обнаружен в острой и хронической стадиях экспериментального вирусного миокардита у мышей [12]. При изучении трансгенных мышей установлено, что выраженная гиперэкспрессия ФНО-α в миокарде быстро приводит к летальному исходу и сопровождается массивной интерстициальной инфильтрацией и отеком миокарда, напоминающими поражение сердца при сепсисе. У мышей с умеренной гиперэкспрессией ФНО-α развивается патология миокарда, сходная с дилатационной кардиомиопатией (ДКМП) у человека и характеризующаяся гипертрофией кардиомиоцитов, дилатацией желудочков, интерстициальной инфильтрацией, фиброзом, апоптозом кардиомиоцитов, снижением фракции выброса, уменьшением ответа на β₁-адренергические стимулы, гиперэкспрессией артериального натрийуретического фактора в ткани желудочков и уменьшением выживаемости животных. Примечательно, что развитие перечисленных патологических нарушений наблюдалось на фоне минимальной воспалительной инфильтрации сердечной мышцы.

Следовательно, воспалительный компонент не является обязательным условием локальной гиперэкспрессии ФНО- α , приводящей к дисфункции и ремоделированию миокарда. Эти данные могут иметь особое значение для расшифровки патогенетических механизмов развития и прогрессирования СН при ДКМП у человека, при которой нередко выявляется лишь минимальная воспалительная инфильтрация.

В 1990 г. В. Levine и соавт. [13] впервые обнаружили увеличение сывороточного уровня ФНО- α у больных с тяжелой СН и высказали предположение об участии этого цитокина в развитии синдрома кардиальной кахексии. В последующем это было подтверждено другими авторами [14, 15]. Известно, что увеличение сывороточного уровня ФНО- α наблюдается при септическом и вирусном миокардитах и при СН, связанной как с ДКМП, так и с ишемической болезнью сердца, и в большинстве случаев коррелирует с функциональным классом СН. Снижение концентрации ФНО- α на фоне лечения ассоциируется с клиническим улучшением, а стойкое увеличение его уровня — с уменьшением продолжительности жизни пациентов [16]. Кроме того, в сыворотке крови больных СН наблюдается увеличение уровня растворимых ФНО- α -Р типа I (55 Kd) и типа II (75 Kd), коррелирующее с гипернатриемией, снижением фракции выброса и сердечного индекса, увеличением давления в правом желудочке, концентрацией артериального натрийуретического фактора и норадреналина. Более того, кардиомиоциты больных с сепсисом и СН (в отличие от таковых здоровых людей) обладают способностью к экспрессии ФНО- α [17, 18].

Патогенетические механизмы, лежащие в основе ФНО- α -индуцируемой патологии миокарда, весьма многообразны. Один из них может быть связан с синергической активностью ФНО- α и других цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ИФН- γ) в отношении экспрессии так называемой индуцируемой формы синтазы оксида азота (NOS₂) в кардиомиоцитах и эндотелиальных клетках микрососудов миокарда [18, 19].

Фундаментальным механизмом, ведущим к необратимому нарушению сократительной способности миокарда при СН, является апоптоз кардиомиоцитов. Установлено, что индукция NOS₂ в ответ на ФНО- α ассоциируется

с увеличением апоптоза кардиомиоцитов у лабораторных животных. Известно, что ФНО- α передает сигнал, инициирующий клеточный апоптоз, посредством связывания с соответствующими ФНО- α -Р (55 Kd и 75 Kd), а на кардиомиоцитах обнаружена экспрессия рецепторов обоих типов [18]. Индукция ФНО- α -зависимого апоптоза кардиомиоцитов ассоциируется с увеличением концентрации сфингозина и воспроизводится при стимуляции специфическим антагонистом ФНО- α -Р типа I [20]. Кроме того, апоптоз кардиомиоцитов при СН может быть связан с увеличением концентрации цитозольного кальция, образованием свободных кислородных радикалов, приводящих к ишемии и гипоксии миокарда.

Индукция апоптоза кардиомиоцитов при СН была подтверждена при изучении миокарда у больных, страдающих ДКМП, ишемической кардиомиопатией [21, 22], и у больных с СН, связанной с аритмогенной правожелудочковой дисплазией [23]. Несомненный интерес представляют данные о тесной связи между ФНО- α и неоптерином при образовании оксида азота и развитии клеточного апоптоза. ФНО- α усиливает образование метаболитического предшественника неоптерина — тетрагидробиптерина, который принимает участие в образовании NOS₂. В свою очередь, неоптерин стимулирует экспрессию гена NOS₂ и синтез последнего в сосудистых гладкомышечных клетках посредством активации фактора транскрипции NF- κ B, а также образование ФНО- α моноцитами и сосудистыми гладкомышечными клетками. Кроме того, неоптерин (как и ФНО) обладает способностью индуцировать клеточный апоптоз.

Таким образом, все данные, касающиеся участия ФНО- α в развитии и прогрессировании СН, имеют важное практическое значение для разработки новых подходов к лечению этой патологии и уточнения механизмов действия уже применяемых фармакологических препаратов. Существует много лекарственных средств, обладающих способностью ингибировать синтез ФНО- α *in vitro* и *in vivo*.

Не вызывает сомнения тот факт, что дальнейшие исследования патогенетического значения ФНО- α в развитии СН имеют первостепенное значение для совершенствования методов лечения этой патологии.

Список литературы

1. Seta Y., Shan K., Bozkurt B. et al. Basic mechanisms in heart failure: the cytokine hypothesis. *J. Cardiac Failure* 1996; 2: 243–249.
2. Feldman A.M., Combes A., Wagner D. et al. The role of tumor necrosis factor in the pathophysiology of heart failure. *Am. Col. Cardiol.* 2000; 35: 537–544.
3. Azzawi M., Hasleton P. Tumor necrosis factor alpha and cardiovascular system: its role in cardiac allograft and heart disease. *Cardiovasc. Res.* 1999; 23: 850–859.
4. Zhang M., Tracey K.J. Tumor necrosis factor. *The cytokine handbook*; by ed. A.W. Thompson; 3rd ed. New York: Academic press, 1998: 515–548.

5. *Bazzoni F., Beutler B.* Tumor necrosis factor ligand and receptor families. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 1717–1725.
6. *Murray D.R., Freeman G.L.* Tumor necrosis factor- α induces a biphasic effect on myocardial contractility in conscious dogs. *Circ. Res.* 1996; 28: 964–971.
7. *Pagani F.D., Baker L.S., Hsi C. et al.* Left ventricular systolic and diastolic dysfunction after infusion of tumor necrosis factor- α in conscious dogs. *J. Clin. Invest.* 1992; 90: 389–398.
8. *Goldhaber J.L., Kim K.H., Natterson P.D. et al.* Effects of TNF- α on $[Ca^{2+}]$ and contractility in isolated adult rabbit ventricular myocytes. *Am. J. Physiol.* 1996; 271: H1449–H1455.
9. *Yokoyama T., Vaca L., Rossen R.D. et al.* Cellular basis for the negative inotropic effects of tumor necrosis factor- α in the adult mammalian heart. *J. Clin. Invest.* 1993; 92: 2303–2313.
10. *Dollery C.M., McEwan J.D., Henney A.M.* Matrix metalloproteinase and cardiovascular disease. *Circ. Res.* 1995; 77: 863–868.
11. *Gurantz D., Cowling R.T., Villareal F.J., Greenberg B.H.* Tumor necrosis factor alpha upregulates angiotensin II type I receptors on cardiac fibroblasts. *Circ. Res.* 1999; 85: 272–279.
12. *Shio T., Matsumori A., Sasayama S.* Persistent expression of cytokine in the chronic stage of viral myocarditis in mice. *Circulation* 1996; 94: 2930–2937.
13. *Levine B., Kalman J., Mayer I. et al.* Elevated circulating level of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1990; 223: 236–241.
14. *Haber H.L., Leavy J.A., Kessler P.D. et al.* The erythrocyte sedimentation rate in congestive heart failure. *Ibid.* 1991; 324: 353–358.
15. *Anker S.D., Chua T.P., Ponikowski P. et al.* Humoral changes catabolic/anabolic imbalance in chronic heart failure and their importance for cardiac cachexia. *Circulation* 1997; 96: 526–534.
16. *Torre-Amione G., Kapadia S., Benedict C. et al.* Proinflammatory cytokine levels in patients with depressed left ventricular ejection fraction: a report from the Studies Of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD). *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 1201–1206.
17. *Doyama K., Fujiwara H., Fukumoto M. et al.* Tumor necrosis factor is expressed in cardiac tissue of patients with heart failure. *Int. J. Cardiol.* 1996; 54: 217–225.
18. *Satoh M., Nakamura M., Tamura G. et al.* Inducible nitric oxide synthase and tumor necrosis factor- α in myocardium in human dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 29: 716–724.
19. *Haywood G.A., Tsao P.S., von der Leyen H.E. et al.* Expression of inducible nitric oxide synthase in human heart failure. *Circulation* 1996; 93: 1087–1094.
20. *MacLellan W.R., Schneider M.D.* Death by design. Programmed cell death in cardiovascular biology and disease. *Circ. Res.* 1997; 81: 137–144.
21. *Tanaka M., Ito H., Adachi S. et al.* Hypoxia induces apoptosis with enhanced expression of Fas antigen messenger RNA in cultured neonatal rat cardiomyocytes. *Ibid.* 1994; 75: 426–433.
22. *Narula J., Halder N., Virmani R. et al.* Apoptosis in myocytes in end-stage heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1996; 335: 1182–1189.
23. *Yao M., Kseogh A., Spratt P. et al.* Elevated DNase I levels in human idiopathic dilated cardiomyopathy: an indicator of apoptosis. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1996; 28: 95–101.

ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ НА АКТИВНІСТЬ ЦИТОКІНІВ У ХВОРИХ НА РЕЗИСТЕНТНУ АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТОНІЮ, УСКЛАДНЕНУ Й НЕУСКЛАДНЕНУ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ

Ф.М. Зейналов

Вивчено вплив інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту ренітеку на активність цитокінів у хворих на резистентну артеріальну гіпертонію, ускладнену й неускладнену серцевою недостатністю. Одержані результати порівняно з відомими експериментальними даними.

Ключові слова: ренітек, фактор некрозу пухлин, резистентна артеріальна гіпертонія.

INFLUENCE OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITORS ON CYTOKINS ACTIVITY AT PATIENTS WITH RESISTANT ARTERIAL HYPERTENSION COMPLICATED AND ANCOMPLICATED BY CARDIAC INSUFFICIENCY

F.M. Zeinalov

Influence of angiotensin converting enzyme inhibitors renitek on cytokins activity has been studied at patients with resistant arterial hypertension complicated and uncomplicated by cardiac insufficiency. Results have been compared with experimental finding.

Key words: renitek, tumor necrosis factor, resistant arterial hypertension.

Поступила 04.12.2002

ХРОНИЧЕСКИЙ БРОНХИТ И ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА: НОВЫЕ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ТОЧКИ СОПРИКОСНОВЕНИЯ

В.В. Килесса

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

Исследовано влияние ингибитора активатора плазминогена, синтезируемого в воротно-печеночном сосудистом бассейне, на интенсивность спонтанного и индуцированного стрептодеказой тромболитического сгустков венозной крови больных хроническим обструктивным бронхитом, ишемической болезнью сердца и их сочетанной патологией в условиях *in vitro*. Установлено, что максимальное тормозящее воздействие ингибитор оказывает на тромболитическую активность у больных ишемической болезнью сердца, минимальное — у больных хроническим обструктивным бронхитом, при сочетанной патологии активность тромболитического сгустков занимает промежуточное положение. Согласно полученным данным, увеличение функциональной активности артерио-венозных анастомозов при эмфиземе легких, пневмосклерозе вызывает увеличение ингибиторного потенциала в артериальном русле и снижение интенсивности спонтанного и индуцируемого тромболитического сгустков.

Ключевые слова: кардиопульмонология, гемостаз, хронический обструктивный бронхит, ишемическая болезнь сердца.

Хронический обструктивный бронхит (ХОБ) и ишемическая болезнь сердца (ИБС) представляют собой практически ассоциированные патологические состояния [1, 2]. Проблема причинности данного феномена является предметом многочисленных исследований, однако нет ответа на парадоксальный по своей простоте вопрос: почему легкое, выполняющее роль биологического фильтра на пути перманентного тока микросгустков крови и лизируя их постоянно, не способно обеспечить спонтанный лизис тромбов в коронарных артериях, что, как известно, приводит к инфаркту миокарда и его последствиям? При этом логично предположить, что тканевый активатор плазминогена, вымываемый из легких в легочные вены, связывается с ингибитором активатора плазминогена.

Целью настоящего исследования явилось изучение зависимости между воздействиями ингибитора и активатора плазминогена на лизис тромбов в венозной крови больных хроническим бронхитом, ИБС и сочетанной патологией — ХОБ и ИБС.

Материал и методы. Материалом для исследований служила кровь, полученная из локтевой вены больных ХОБ молодого возраста (10 чел.), больных ИБС (10 чел.), больных с сочетанием ХОБ и ИБС (10 чел.) и здоровых молодых людей (9 чел.). В качестве стабилизатора крови использовали 1,34 % раствор натрия оксалата. Ингибитор активатора плазминогена (антиактиватор) получали по методу А.М. Братчик [3]. Сущность метода заключается в следующем. Из печени умершего, не

страдавшего патологией печени, получали кровь. В качестве антикоагулянта использовали 1,34 % раствор щавелевокислого натрия, затем отделяли плазму, разводили ее дистиллированной водой из расчета 1:10, добавляли 0,1 мл 1 % раствора уксусной кислоты, помещали в холодильник, где в течение 1–2 ч происходило образование зуглобулинов и их осаждение на дно пробирки. Пробирку центрифугировали, надосадочную жидкость сливали, зуглобулин высушивали, хранили во флаконах при +4 °С. Перед исследованиями 10 мг зуглобулинов растворяли в 5 мл 0,15 М раствора натрия хлорида.

Источником активатора плазминогена служил коммерческий препарат «Стрептодеказ», который использовали в исследованиях в дозе 15 ФЕ в 1 мл 0,15 М раствора натрия хлорида.

Были поставлены следующие опыты:

1-й — 0,5 мл крови + 0,2 мл 0,15 М раствора NaCl;

2-й — 0,5 мл крови + 0,1 мл ингибитора активатора плазминогена + 0,1 мл 0,15 М раствора NaCl;

3-й — 0,5 мл крови + 0,1 мл активатора плазминогена + 0,1 мл 0,15 М раствора NaCl;

4-й — 0,5 мл крови + 0,1 мл ингибитора активатора плазминогена + 0,1 мл активатора плазминогена.

После внесения растворов кровь тщательно перемешивали и затем рекальцифицировали 0,3 мл 0,277 % раствором CaCl₂. После образования сгустков крови в пробирки добавляли по 1 мл 5 М раствора мочевины, поме-

щали в термостат на 30 мин, спустя указанное время полностью отбирали надосадочную жидкость, а из нее, в свою очередь, — 0,5 мл, которые выливали в кювету и добавляли 2,5 мл дистиллированной воды. Оптическую плотность определяли с помощью фотоэлектрокалориметра (КФК-2) при длине волны 670 нм против дистиллированной воды. Исследование лизиса сгустков в мочеvine позволяет учесть активность XIII фактора свертывания крови.

Результаты контрольных исследований у здоровых людей приняты за 100 %. Закономерность между интенсивностью гемолиза и полученным результатом следующая: чем больше гемолиз и, соответственно, выше фибринолиз, тем меньше экстинкция и окончательный результат, выраженный в процентах.

Результаты и их обсуждение. Ингибитор активатора плазминогена, добавленный к крови здоровых людей, больных ХОБ, ИБС, а также с их сочетанием, статистически достоверно замедляет лизис сгустков крови, однако в зависимости от характера патологического процесса регистрируется и степень тромболизиса (таблица). Так, тромболизис минимален у больных ИБС, тогда как у больных ХОБ он статистически достоверно ускорен даже по сравнению с нормой. Внесение активатора

плазминогена в опыт статистически достоверно ускоряло тромболизис, максимально выраженный у больных ХОБ, минимально — у больных ИБС. В ходе опытов с сочетанным использованием ингибитора и активатора плазминогена выявлено их взаимонейтрализующее действие.

При исследованиях без применения ингибитора или активатора возможно было зарегистрировать повышенную тромболитическую активность, уменьшение активности XIII фактора свертывания крови у больных ХОБ, диаметрально противоположную ситуацию у больных ИБС — ингибицию тромболизиса и повышение активности характера, а у больных ХОБ и ИБС — взаимокompенсующее действие активатора и XIII фактора свертывания крови.

Какое значение могут иметь полученные данные?

Установлено, что ингибитор активатора плазминогена, местом образования которого является печень, способен помимо XIII фактора свертывания крови замедлять и тромболизис. Вместе с тем у больных ХОБ тромболизис активирован спонтанно, что может быть обусловлено вымыванием активатора плазминогена из ткани легкого при гипоксии, что, несомненно, может выполнять саногенетическую

Характер влияния ингибитора активатора плазминогена, активности XIII фактора свертывания крови и стрептодеказы на интенсивность лизиса сгустков крови, %

Опыт	Группы обследованных			
	здоровые доноры	больные ХОБ	больные ИБС	больные ХОБ и ИБС
1-й (n=9)	100,0±4,8	81,5±4,6	127,4±3,4	117,2±4,5
p ₁		<0,02	<0,001	<0,05
p ₂			<0,001	<0,001
p ₃				<0,1
2-й (n=10)	128,3±3,1	104,3±3,4	155,4±2,6	146,4±2,1
p ₁		<0,001	<0,001	<0,001
p ₂			<0,001	<0,05
p ₃				<0,05
3-й (n=9)	53,3±2,7	44,2±2,8	63,5±2,5	46,4±2,6
p ₁		<0,05	<0,01	<0,01
p ₂			<0,001	<0,5
p ₃				<0,001
4-й (n=9)	81,3±2,4	72,3±2,8	103,3±2,5	94,3±3,3
p ₁		<0,05	<0,001	<0,5
p ₂			<0,001	<0,001
p ₃				<0,05

Примечание. Достоверность разницы между показателями по сравнению: p₁ — с нормой; p₂ — с больными ХОБ; p₃ — с больными ИБС.

функцию при сочетании ХОБ и ИБС. Вопрос заключается в том, возможно ли и существенно ли влияние ингибитора активатора плазминогена «печеночного» происхождения на тромболитический процесс в коронарных артериях? Для ответа на этот вопрос необходимо рассмотреть анатомические особенности строения малого круга кровообращения. Между легочной артерией и легочной веной существуют артерио-венозные анастомозы. Последние представляют собой участок, включающий в себя запирающую артерию, отходящий от нее шунт в венозное околобронхиальное сплетение, открывающееся из него непосредственно в легочную вену [4]. Артерио-венозные анастомозы преимущественно локализируются на расстоянии 10–12 см от основания легких [5] и способны пропускать микрочастицы размерами до 500 мкм, а соответственно, проходимы для микротромбов, хиломикрон [6]. Артерио-венозные анастомозы имеют существенное значение при эмфиземе, пневмосклерозе, митральном стенозе, в силу того что через них происходит дополнительный сброс крови справа налево, препятствуя тем самым застою крови в венозном русле [7]. Данное обстоятельство позволяет объяснить характерные черты течения сочетанной патологии ХОБ и ИБС, а именно: при длительном течении ХОБ, как правило, отсутствует выраженная клиническая манифестация ИБС, однако при развитии эмфиземы легких, пневмосклероза и хронического легочного сердца начинается интенсивный сброс крови справа

налево и, соответственно, увеличивается поступление ингибитора плазминогена в артериальное русло, тогда же наблюдается манифестация ИБС, обычно происходящая у лиц старше 50 лет. Очевидно, хронический бронхит выступает в качестве инициатора эмфиземы и пневмосклероза, хотя и нельзя исключить того обстоятельства, что «прорыв» тромбина, антигенов в перибронхиальные венозные сплетения также вызывает прогрессирование атеросклероза.

Выводы

1. При изучении влияния ингибитора активатора плазминогена, образующегося в печени, на тромболитическую активность в сгустках крови у больных хроническим обструктивным бронхитом, ишемической болезнью сердца и их сочетанной патологией в условиях *in vitro* установлено максимальное его воздействие у больных ишемической болезнью сердца, минимальное — у больных хроническим обструктивным бронхитом, при сочетанной патологии активность тромболитиза занимает промежуточное положение.

2. Согласно полученным данным, можно выдвинуть предположение о том, что увеличение функциональной активности артерио-венозных анастомозов при эмфиземе легких, пневмосклерозе вызывает увеличение ингибиторного потенциала в артериальном русле, снижение интенсивности спонтанного и индуцируемого тромболитизиса.

Список литературы

1. Кубышкин В.Ф., Ионов В.А. Клинико-морфологические сопоставления при инфаркте миокарда у больных хроническим бронхитом. Сов. медицина 1984; 8: 68–72.
2. Килесса В.В. Антигенемия — существенная причина обострения ИБС. Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Тр. Крым. гос. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского. 1998; 1: 114–120.
3. Братчик А.М. Патологические и посмертные изменения системы фибринолиза. Дис. ... д-ра мед. наук. Симферополь, 1982. 135 с.
4. Лазарис Я.А., Серебровская И.А. Легочное кровообращение. М.: Гос. изд-во мед. лит-ры, 1963. 242 с.
5. Зильбер А.П. Дыхательная недостаточность. М.: Медицина, 1989. 507 с.
6. Tobin C.E., Zariquiey M.O. Arterio-venous shunt in human lung. Proc. Soc. Exp. Biol. 1950; 75, 4: 827–829.
7. Дворецкий Д.П., Ткаченко Б.И. Гемодинамика в легких. М.: Медицина, 1987. 288 с.

ХРОНІЧНИЙ БРОНХІТ ТА ІШЕМІЧНА ХВОРОБА СЕРЦЯ: НОВІ ПАТОГЕНЕТИЧНІ ТОЧКИ СТИКАННЯ В.В. Кілесса

Досліджено вплив інгібітора активатора плазміногену, синтезованого у воротно-печінковому судинному басейні, на інтенсивність спонтанного й індукованого стрептодеказою тромболітизму згустків венозної крові хворих на хронічний обструктивний бронхіт, ішемічну хворобу серця та їх сумісну патологію в умовах *in vitro*. Встановлено, що максимальний гальмуючий вплив інгібітор справляє на тромболітизм у хворих на ішемічну хворобу серця, мінімальний — у хворих на хронічний обструктивний бронхіт, при сумісній патології активність тромболізу займає проміжне положення. Відповідно до отриманих даних, збільшення функціональної активності артеріо-венозних анастомозів при емфіземі легень, пневмосклерозі викликає збільшення інгібіторного потенціалу в артеріальному руслі та зниження інтенсивності спонтанного й індукованого тромболітизму.

Ключові слова: кардіопульмонологія, гемостаз, хронічний обструктивний бронхіт, ішемічна хвороба серця.

CHRONIC BRONCHITIS AND CORONARY HEART DISEASE: THE NEW PATHOGENETICAL POINTS OF CONTIGUITY

V.V. Kilessa

The influence of plasminogen activator inhibitor, generated from portal-liver vascular region upon the intensity of spontaneous and induced by streptodecaze thrombolysis of vein blood grumes was investigated in vitro at patients with chronic obstructive bronchitis, coronary heart disease and its combined pathology. It is established, that in vitro inhibitor exerts maximal inhibitory influence upon the thrombolysis at patients with coronary heart disease, and minimal one's at patients with chronic obstructive bronchitis. The activity of the thrombolysis occupies intermediate position in case of combined pathology. These findings permit to suppose, that increasing of functional activity of arterial-vein anastomosises at patients with lung emphysema, pneumosclerosis promotes increasing of the inhibitory potential in arterial region and decreasing of the intensity of spontaneous and induced thrombolysis.

Key words: *cardiopulmonology, hemostasis, chronic obstructive bronchitis, coronary heart disease.*

Поступила 27.09.2002

КЛІНІЧНИЙ ДОСВІД ВИКОРИСТАННЯ МОКСОНІДИНУ
У ХВОРИХ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТОНІЄЮ
ТА ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ II ТИПУ

Ю.А. Байбакова

Харківський державний медичний університет

Вивчена клінічна ефективність та вплив на кардіогемодинаміку 9-тижневого лікування моксонідином 24 хворих з артеріальною гіпертонією та цукровим діабетом II типу. Показано, що прийом препарату супроводжувався достатнім антигіпертензивним ефектом, а частота серцевих скорочень та показники скорочувальної функції міокарда при цьому не змінювалися. Спостерігалася тенденція до поліпшення вуглеводного та ліпідного обмінів. Переносимість лікування моксонідином добра.

Ключові слова: *гіпертонічна хвороба, цукровий діабет, моксонідин, гемодинаміка.*

Серцево-судинні ускладнення залишаються головною причиною смерті хворих на цукровий діабет II типу (ЦД II). У хворих з ЦД II віком понад 50 років артеріальна гіпертонія (АГ) зустрічається у 85 % випадків [1–3].

Вибір антигіпертензивних засобів у хворих з ЦД II є досить складною задачею, тому що значна кількість препаратів викликає розвиток метаболічних порушень, нерідко змінює клінічну картину гіпоглікемії та погіршує стан ліпідного обміну [4–6]. Все це зумовлює пошук препаратів антигіпертензивної дії, необхідних для лікування цієї категорії хворих.

В останні роки значну увагу привертають до себе антигіпертензивні засоби групи агоністів імідазолінових рецепторів, які знижують підвищену активність симпатичної нервової системи і не викликають негативних змін в обміні вуглеводів та ліпідів [7].

На думку багатьох фахівців [5, 7], найбільш перспективним агоністом імідазолінових рецепторів є моксонідин.

Метою дослідження було визначення ефективності моксонідину у хворих з АГ та ЦД II.

Матеріал і методи. Обстежено 24 хворих на АГ та ЦД II (15 жін. та 9 чол.) у віці від 43

до 58 років. Серед обстежених 1-й ступінь підвищення АД відмічений у 16 хворих, 2-й — у 8 (за класифікацією ВООЗ, 1999). Середня тривалість АГ у хворих — (7,8±1,2) року, ЦД — (3,4±0,5) року. ЦД був компенсований у 14 обстежених, субкомпенсований — у 10. У 19 хворих було знайдено ожиріння.

Всім хворим проводили дієтотерапію; 12 пацієнтів одержували пероральні протидіабетичні препарати (похідні сульфанілсечовини, бігуаніди). Нікому з хворих не проводили інсулінотерапію. До проведення дослідження в якості ангіотензивних засобів хворі приймали інгібітори АПФ, антагоністи кальцію, β-адреноблокатори й діуретики без достатнього ефекту.

Всім хворим проводили лікування моксонідином (фізіотенз, фірма «Solvay Pharma», Німеччина) протягом 3 тиж. Препарат призначали в дозі 0,2 мг одноразово вранці. Через 2 тиж дозу в разі необхідності збільшували до 0,4 мг за один або два прийоми. При недостатній ефективності монотерапії застосовували діуретик індапамід у дозі 2,5 мг на добу.

До початку лікування та через 9 тиж хворих оглядали, вимірювали артеріальний тиск (АТ), визначали частоту серцевих скорочень

(ЧСС), масу тіла, записували ЕКГ, проводили ехокардіографію на апараті «Слайд-01», визначали показники електролітного, вуглеводного, ліпідного та азотного обміну. Результати дослідження аналізували методами варіаційної статистики.

Результати. До проведення лікування моксонідіном АТ у хворих дорівнював в середньому 162,3/101,7 мм рт. ст. Через 9 тиж систолічний АТ знизився на 12,8 %, а діастолічний — на 10,3 % ($p < 0,05$). До кінця лікування АТ нормалізувався у 9 хворих (37,5 %). ЧСС на тлі лікування достовірно не змінилась. Порушення ритму і провідності під час лікування виявлено не було (табл. 1).

За даними ехокардіографії у хворих спостерігалась тенденція до зменшення кінцево-

го систолічного та кінцевого діастолічного розмірів (на 2,8 та 1,4 %) й об'ємів лівого шлуночка (на 6,3 та 3,8 %), ударного об'єму (на 1,9 %), збільшення фракції викиду (на 2,3 %); ступеня скорочення передньозаднього розміру лівого шлуночка (на 3,3 %) (табл. 2). Крім того, відмічалось зменшення товщини міжшлуночкової перегородки (на 4,9 %), задньої стінки (на 2,7 %) і маси міокарда лівого шлуночка (на 7,5 %) (табл. 2).

Протягом лікування індекс маси тіла, показники електролітного обміну, рівень креатиніну, сечовини крові достовірно не змінилися (табл. 3). Була виявлена тенденція до зниження рівня загального холестерину (на 4,1 %), тригліцеридів (на 5,2 %), глюкози плазми венозної крові (на 5,4 %) (табл. 3).

Таблиця 1. Динаміка показників артеріального тиску та частоти серцевих скорочень у хворих з АГ та ЦД при лікуванні моксонідіном

Показник	До лікування	Після лікування	p
АТс, мм рт. ст.	162,3±6,3	141,5±5,7	<0,05
АТд, мм рт. ст.	101,7±2,7	91,2±3,5	<0,05
ЧСС у спокої, уд./хв	72,7±2,3	71,9±3,4	>0,05

Примітка. Тут і у табл. 2, 3: p — достовірність різниці між показниками до і після лікування.

Таблиця 2. Динаміка показників кардіогемодинаміки при лікуванні моксонідіном

Показник	До лікування	Після лікування	p
КСР, см	3,62±0,09	3,52±0,07	>0,05
КДР, см	5,41±0,37	5,33±0,52	>0,05
КСО, см ³	55,2±1,8	51,7±2,3	>0,05
КДО, см ³	141,9±5,3	136,5±6,4	>0,05
УО, см ³	86,7±6,9	85,1±5,3	>0,05
ФВ, %	61,1±3,8	62,5±2,8	>0,05
% ΔS	33,1±1,5	34,2±1,7	>0,05
Тмлшп, см	1,140±0,019	1,080±0,021	<0,05
Тзслш, см	1,14±0,02	1,08±0,03	>0,05
ММЛШ, г	267,6±5,7	247,5±6,3	<0,05

Таблиця 3. Зміна метаболічних показників при лікуванні моксонідіном

Показник	До лікування	Після лікування	p
Індекс маси тіла, кг/м	30,01±0,88	29,96±0,97	>0,05
Глюкоза плазми венозної крові, ммоль/л	7,11±0,56	6,73±0,37	>0,05
Загальний холестерин крові, ммоль/л	5,59±0,05	5,36±0,11	>0,05
Тригліцериди, ммоль/л	1,72±0,09	1,63±0,07	>0,05
Калій, ммоль/л	4,61±0,09	4,59±0,07	>0,05
Натрій, ммоль/л	139,5±5,3	137,6±3,9	>0,05
Креатинін, ммоль/л	95,93±4,11	94,88±3,29	>0,05
Сечовина, ммоль/л	5,97±0,26	5,93±0,29	>0,05

Лікування моксонідіном було завершено у всіх хворих; 15 пацієнтам проводили монотерапію фізіотензом, а 9 — лікування моксонідіном в комбінації з індапамідом.

Після завершення лікування АТ вертався до початкового рівня через 3–4 дні.

У двох хворих спостерігалася побічна дія препарату: головний біль, який пройшов через 10 днів після початку лікування, незначна сухість в ротовій порожнині протягом всього дослідження. Цим хворим моксонідин не відміняли, його дозу не змінювали. Під час дослідження випадків декомпенсації ЦД не відмічалось.

Обговорення. Вибір ефективного антигіпертензивного препарату у хворих з АГ та ЦД II є непростою задачею. Більшість спеціалістів відзначають, що неселективні β -адреноблокатори та тiazидні діуретики негативно впливають на вуглеводний та ліпідний обмін, дигідропіридинові антагоністи кальцію короткої дії викликають тахікардію, яка зумовлена активізацією симпатоадреналової системи, а інгібітори АПФ протипоказані при двосторонньому стенозі ниркових артерій [1, 2].

Слід відзначити, що агоністи імідазолінових рецепторів сприяють розвитку позитивних змін як з боку гемодинаміки, так і з боку метаболічних показників [4].

Список литературы

1. Ефимов А.С., Скробанская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 2000. 186 с.
2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум Паблишинг, 2000. 240 с.
3. Epstein M., Sovers J.R. Diabetes mellitus and Hypertension. J. Hypertension. 1992; 19: 403–418.
4. Ольбинская Л.И., Боченков Ю.В. Агонисты имидазолиновых рецепторов. Эксперим. и клин. фармакология 1990; 2: 68–72.
5. Перова Н.В., Олферьев А.М., Мамедов М.Н., Петриченко М.Е., Ратникова Л.А. Моксонидин (Физитонс) корригирует комплекс факторов риска атеросклеротических заболеваний при метаболическом синдроме. Клин. фармакология и терапия 2001; 10, 3: 22–25.
6. Трусов В.В., Аксенов К.В., Филимонов М.П. Клиническая оценка пролонгированной терапии агонистом имидазолиновых рецепторов моксонидином больных артериальной гипертензией в сочетании с сахарным диабетом. Кардиология 2002; 42, 2: 50–53.
7. Morris S., Reid J. Moxonidine: a review. J. Humane Hypertension 1997; 11: 629–635.

КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ МОКСОНИДИНА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИЕЙ И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ II ТИПА

Ю.А. Байбакова

Изучена клиническая эффективность и влияние на кардиогемодинамику 9-недельного лечения моксонидином 24 больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом II типа. Показано, что прием препарата сопровождался достаточным антигипертензивным эффектом, а частота сердечных сокращений и показатели сократительной функции миокарда при этом существенно не изменялись. Наблюдалась тенденция к улучшению углеводного и липидного обменов. Переносимость препарата удовлетворительная.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, сахарный диабет, моксонидин, гемодинамика.

CLINICAL EFFICACY OF MOXONIDINE AT PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION AND DIABETES MELLITUS TYPE II

Yu. A. Bajbakova

Clinical effectiveness and 9-week therapy by moxonidine influence on cardiohemodynamics have been studied at patients with arterial hypertension and diabetes mellitus type II. It is shown that moxonidine use was accompanied by sufficient antihypertensive effect, but heart rate and contractile myocardium function quotients was not changed. Tendency to carbohydrate and lipid metabolism improvement has been observed. Preparation syllabificality is satisfactory.

Key words: arterial hypertension, diabetes mellitus, moxonidine, hemodynamics.

Поступила 04.02.2003

ДИНАМИКА ЭЛЕКТРОКАРДИОГРАФИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРИ НЕОСЛОЖНЕННОМ Q-ИНФАРКТЕ МИОКАРДА У БОЛЬНЫХ, ПОЛУЧАЮЩИХ СТРЕПТАЗУ

О.А. Ефремова

Харьковский государственный медицинский университет

Изучено влияние стрептазы на ЭКГ-показатели в остром периоде неосложненного Q-инфаркта миокарда. Контрольная группа больных получала стандартную терапию. Установлено, что для больных обеих групп характерна определенная динамика, последовательность изменений QRS, сегмента ST и зубца T. При благоприятном, неосложненном течении инфаркта миокарда наблюдается довольно быстрая (10 суток) динамика ЭКГ с формированием двухфазной кривой. При использовании стрептазы происходит положительная динамика ЭКГ-изменений уже через сутки после инфузии фибринолитика.

Ключевые слова: Q-инфаркт миокарда, фибринолитики, ЭКГ.

Электрокардиография (ЭКГ) давно заняла прочную позицию в кардиологии и является чувствительным и специфичным методом диагностики инфаркта миокарда (ИМ) [1–3]. ЭКГ-признаки могут косвенно указывать на восстановление коронарного кровотока и при отсутствии коронарографии служат ценным индикатором подтверждения синдрома реперфузии миокарда. Патогномичным электрокардиографическим признаком синдрома реперфузии является быстрое полное возвращение сегмента ST на изоэлектрическую линию или существенное приближение к ней наряду с формированием отрицательных «коронарных» зубцов T [2]. Вместе с тем результаты исследований влияния фибринолитиков на показатели ЭКГ у больных неосложненным Q-ИМ неоднозначны [4–7] и требуют дальнейшего изучения.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния стрептазы на ЭКГ-показатели в остром периоде неосложненного ИМ.

Материал и методы. Больные с первичным неосложненным Q-ИМ были разделены на две группы: I — 43 человека, которые получали базисную терапию, включающую в себя нитраты, гепарин, аспирин, по показаниям β -адреноблокаторы, ингибиторы АПФ, диуретики; II — 67 больных, которые кроме базисных средств получали однократно при поступлении стрептазу в дозе 1,5 млн. ЕД внутривенно капельно. По клинико-анамнестической характеристике группы были однородны. Они не различались ни по возрастному показателю (в I группе средний возраст — $(58,9 \pm 8,4)$ года, во II — $(61,6 \pm 7,9)$ лет), ни по количеству точек подъема сегмента ST на исходной ЭКГ.

Всем больным в динамике лечения производили ЭКГ. До начала фибринолитической

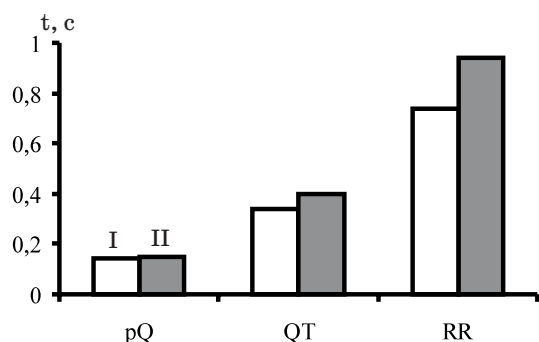
терапии, а также через 1; 2; 3 ч, а затем на 3-и, 10-е, 17–20-е сутки заболевания регистрировали ЭКГ в 12 стандартных отведениях. Измеряли следующие ЭКГ-параметры: rQ, QS, QT, RR в секундах. Неинвазивными признаками реканализации коронарной артерии, снабжающей кровью зону инфаркта, считали выраженность ишемического смещения сегмента ST — индекс суммарного смещения ST (ИСС ST) в отведениях с максимальным его подъемом до начала фибринолиза [2], количество точек подъема сегмента ST (> 2 мм) (ТП ST) и формирование отрицательного зубца T (T(-)) в тех же отведениях. Больных с блокадой ножек пучка Гисса в исследование не включали.

Результаты и их обсуждение. В группе больных, получавших стрептазу, к окончанию первых суток лечения интервал RR достоверно увеличился на 18,2 % и составил $(0,94 \pm 0,13)$ с по сравнению с интервалом RR при поступлении — $(0,77 \pm 0,06)$ с ($p < 0,05$), затем к 10-м суткам и позже этот показатель не отличался от показателя до лечения. В I группе достоверных различий по этому показателю за все время госпитализации не выявлено. Результаты наблюдения свидетельствуют о склонности к небольшой брадикардии у больных, получавших стрептазу, через сутки после фибринолиза.

Интервал rQ в обеих группах больных при неосложненном течении ИМ достоверно не изменился в динамике лечения, также, как и интервал QS. Интервал QT у больных II группы через 3 ч после введения стрептазы составил $(0,36 \pm 0,03)$ с, через сутки — $(0,40 \pm 0,05)$ с, что на 2,9 и 14,3 % больше показателя при поступлении ($p < 0,05$). Достоверное удлинение электрической систолы желудочков (интервал QT) по сравнению с теми же временными

показателями у лиц I группы может быть либо опосредованным свидетельством более раннего восстановления внутрикоронарного кровотока и функции поврежденного миокарда у больных, принимавших стрептазу, либо индикатором риска возникновения желудочковых нарушений ритма у этих больных.

Как видно из рисунка, через сутки после фибринолиза наблюдается умеренное замедление атриовентрикулярной проводимости, удлинение интервалов QT и RR.



Показатели ЭКГ у больных неосложненным Q-ИМ I и II группы в 1-е сутки после фибринолиза

В ходе наблюдения за динамикой ЭКГ-показателей (таблица) больных неосложненным Q-ИМ II группы определено, что достоверное уменьшение ишемического повреждения миокарда удалось достичь через сутки после инфузии стрептазы. Так, показатель суммарного ИСС ST у больных II группы уменьшился с $(26,4 \pm 1,8)$ до $(17,4 \pm 2,4)$ мм ($p < 0,001$) к концу

анализе ТП ST установлено, что у больных I группы количество ТП ST в течение 1-х суток нахождения больных в стационаре возрастало, что свидетельствует о топическом распространении ишемических повреждений миокарда и только к 10-м суткам отмечалась регрессия выявленных нарушений. При фибринолитической терапии достоверно уменьшилось количество ТП ST уже к 3-м суткам лечения.

При этом топически ишемия не распространялась на другие участки миокарда, о чем свидетельствует отсутствие достоверных различий между количеством ТП ST до лечения и через 1; 2 и 3 ч после фибринолиза. При анализе формирования отрицательного зубца T отмечено, что T(-) стал формироваться у 20,2 % больных, получавших стрептазу, через сутки после их поступления в стационар, что достоверно отличается от количества больных I группы (12,6 %; $p < 0,05$). Практически T(-) у больных II группы был сформирован к 10-м суткам лечения (83,9 %), тогда как у больных I группы он сформировался к окончанию лечения у 78,2 % больных.

Для больных обеих групп характерна определенная динамика, последовательность изменений QRS, сегмента ST и зубца T. При благоприятном, неосложненном течении ИМ наблюдается довольно быстрая (10 суток) динамика ЭКГ с формированием двухфазной кривой. При использовании стрептазы наблюдалась положительная динамика ЭКГ-изменений уже через сутки после инфузии фибринолитика.

Динамика изменений сегмента ST и зубца T у больных неосложненным Q-ИМ в динамике лечения ($\bar{X} \pm Sx$)

Время обследования	I группа				II группа			
	ИСС ST, мм	ТП ST	T(-)		ИСС ST, мм	ТП ST	T(-)	
			абс. ч.	%			абс. ч.	%
До лечения	27,1±2,8	6,3±1,3	1,8±0,9	4,2	26,4±1,8	6,1±2,1	2,1±1,4	3,2
1 ч	30,1±3,1 [#]	7,2±1,1 [#]	2,1±1,8	4,9	28,9±3,8 [#]	6,7±1,8	2,5±1,3	3,8
2 ч	29,5±4,2 [#]	7,9±1,8 [#]	2,3±1,4	5,4	28,2±3,6 [#]	6,9±2,7*	3,8±1,1 [#]	5,7
3 ч	27,1±5,6	8,2±1,4 [#]	3,1±1,7 [#]	7,3	20,4±3,4* [#]	5,6±2,3*	6,8±3,1 [#]	10,2
1-е сутки	20,1±3,6 [#]	7,9±1,2 [#]	5,4±2,2 [#]	12,6	17,4±2,4* [#]	5,1±2,3 [#]	12,5±3,4* [#]	20,2
3-и сутки	8,1±2,6 [#]	5,1±1,9 [#]	18,3±4,5 [#]	42,6	4,3±2,3* [#]	3,5±2,7* [#]	44,7±6,1* [#]	66,7
10-е сутки	3,8±1,7 [#]	1,6±0,5 [#]	32,5±7,8 [#]	75,6	1,1±0,8* [#]	1,5±0,9 [#]	56,2±4,8* [#]	83,9
17-20-е сутки	1,2±0,7 [#]	0,8±0,2 [#]	33,2±2,2 [#]	78,2	0,9±0,2* [#]	0,6±0,4 [#]	58,4±3,2* [#]	87,2

Примечание. $p < 0,05$ по сравнению: * с идентичным временным показателем I группы; # с показателем до лечения.

1-х суток пребывания больного в стационаре, тогда как у лиц I группы достоверное снижение с $(27,1 \pm 2,8)$ до $(8,1 \pm 2,6)$ мм ($p < 0,001$) отмечалось только к 3-м суткам лечения. При

В результате использования стрептазы в клинике нами установлено, что фибринолитические препараты способствуют ограничению зоны некроза, более быстрому заживлению

ИМ, что подтверждается значительно более быстрой эволюцией ЭКГ. Ограничение зоны ИМ имеет важное значение, поскольку частота многих нарушений ритма и выраженность недостаточности кровообращения, обуславливающие тяжесть клинического течения ИМ, зависят от величины поражения сердца.

Выводы

1. Для больных обеих групп характерна определенная динамика, последовательность изменений QRS, сегмента ST и зубца T. При благоприятном, неосложненном течении инфаркта миокарда наблюдается довольно быстрая (10 суток) динамика ЭКГ с формированием двухфазной кривой. При использовании

стрептазы наблюдается положительная динамика ЭКГ-изменений уже через сутки после инфузии фибринолитика.

2. Данные электрокардиографического обследования больных неосложненным Q-инфарктом миокарда свидетельствуют о склонности к небольшой брадикардии больных, получавших стрептазу, через сутки после фибринолиза.

3. Некоторое замедление атриовентрикулярной проводимости и удлинение электрической систолы желудочков у больных, получавших стрептазу, может быть опосредованным свидетельством более раннего восстановления внутрикoronарного кровотока и функции поврежденного миокарда.

Список литературы

1. *Питык А.И., Яблунчанский Н.И.* Влияние тромболитической терапии на вариабельность ритма сердца у больных острым инфарктом миокарда. Укр. кардіол. журн. 1998; 3: 23–25.
2. *Иосава К.В., Агладзе В.О., Мачавариани П.Т. и др.* Связь между изменениями сегмента ST на серийных ЭКГ в остром периоде инфаркта миокарда и окончательным размером поражения. Кардиология 1995; 3: 17–19.
3. *Попов В.В.* Дисперсия интервала QT как маркер аритмогенного риска у больных, перенесших инфаркт миокарда. Медицина сегодня и завтра 1997; 2: 7–9.
4. *Перепах Н.Б., Недошивин А.О., Македонов А.Л., Кутузова А.Э.* Влияние системной тромболитической терапии на клинико-гемодинамические показатели у больных острым инфарктом миокарда. Клини. медицина 1991; 69 (1): 51–53.
5. *Boersma E., Maas A.C., Deckers J.W., Simoons M.L.* Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. Lancet 1996; 348: 771–775.
6. *Голобородько Б.И.* Тромболитическая терапия при инфаркте миокарда: возможности и перспективы на Украине. Новые мед. технологии 2001; 5: 20–23.
7. *Хараш Л.М., Голдхаммер Е.И.* Тромболитическая терапия инфаркта миокарда: суточная чувствительность. Тер. архив 1999; 12: 13–17.

ДИНАМІКА ЕЛЕКТРОКАРДІОГРАФІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ПРИ НЕУСКЛАДНЕНОМУ Q-ІНФАРКТІ МІОКАРДА У ХВОРИХ, ЩО ОДЕРЖУЮТЬ СТРЕПТАЗУ

О.А. Єфремова

Вивчено вплив стрептази на ЕКГ-показники в гострому періоді неускладненого Q-інфаркту міокарда. Контрольна група хворих одержувала стандартну терапію. Встановлено, що для хворих обох груп характерна визначена динаміка, послідовність змін QRS, сегмента ST та зубця T. При сприятливому, неускладненому перебігу інфаркту міокарда спостерігається досить швидка (10 діб) динаміка ЕКГ із формуванням двухфазної кривої. При використанні стрептази відбувається позитивна динаміка ЕКГ-змін вже через добу після інфузії фібринолітики.

Ключові слова: Q-інфаркт міокарда, фібринолітики, ЕКГ.

DYNAMICS OF ECG PARAMETERS AT UNCOMPLICATED Q-MYOCARDIAL INFARCTION AT PATIENTS RECEIVING BY STREPTASA

О.А. Efremova

Influence of streptasa on an electrocardiogram parameters in the sharp period of uncomplicated Q-myocardial infarction has been studied. The control group of patients received standard therapy. It is received, that for both groups of patients certain dynamics, sequence of changes QRS is characteristic, segment ST and T. By the favorable, uncomplicated current of a heart attack of a myocardium is observed rather fast (10 day) dynamics of an electrocardiogram with formation of a biphasic curve. At use of streptasa positive dynamics ECG of changes in day after infusion of fibrinolytics is observed.

Key words: Q-myocardial infarction, fibrinolytics, an electrocardiogram.

Поступила 14.11.2002

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ КОНЦЕНТРАЦИЕЙ ЛИМОННОЙ КИСЛОТЫ В ЭЯКУЛЯТЕ И УРОВНЯМИ АНДРОГЕНИЗАЦИИ У МУЖЧИН С ПАТОСПЕРМИЯМИ

В.А. Бондаренко

*Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского
АМН Украины, г. Харьков*

Исследованы концентрация лимонной кислоты в эякуляте, уровни тестостерона, эстрадиола и их соотношения у мужчин с патоспермиями. Показано, что независимо от степени нарушения сперматогенеза при гипотестостероновых вариантах идиопатической олигозооспермии отмечается снижение концентрации лимонной кислоты в семенной жидкости. При некоторых формах гипосперматогенеза выявлена корреляция между концентрацией лимонной кислоты и уровнями абсолютной или относительной андрогенизации. Установлено уменьшение соотношения «лимонная кислота/тестостерон» при выраженной патоспермии с наличием перинатальной отягощенности в анамнезе.

Ключевые слова: андрогенизация, лимонная кислота, олигозооспермия, перинатальная отягощенность, тестостерон, эстрадиол.

Лимонная кислота, которую определяют в эякуляте, образуется в предстательной железе и является своеобразным показателем эндокринной функции яичек [1]. Концентрация лимонной кислоты в семенной жидкости зависит от продукции андрогенов [2] и свидетельствует о функциональном состоянии предстательной железы [3]. В случаях патоспермий, обусловленных простатитами, отмечается уменьшение концентрации лимонной кислоты в эякуляте [4], как и при гипогонадных состояниях [5, 6]. Между тем существуют данные о том, что уровень лимонной кислоты в эякуляте может увеличиваться при олигозооспермиях (ОЗС), обусловленных варикоцеле, в случаях повышения серотонина в сыворотке крови [7]. Кроме того, концентрация лимонной кислоты в семенной жидкости уменьшается на фоне ухудшения характеристик спермограмм и при повышении уровня тестостерона (Т) параллельно с возрастанием уровня эстрадиола (E_2) в сыворотке крови [8].

Однако закономерности изменения концентрации лимонной кислоты в эякуляте при патоспермиях, в том числе и при идиопатических ОЗС, в зависимости от степени нарушения сперматогенеза и уровней абсолютной и относительной андрогенизации в настоящее время изучены не достаточно.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение взаимосвязи между концентрацией лимонной кислоты в эякуляте и уровнями тестостерона, эстрадиола и их соотношениями у мужчин с патоспермиями.

Материал и методы. Были обследованы 51 мужчина с гипофертильностью в возрасте 22–36 лет и 14 практически здоровых мужчин в возрасте 24–33 лет.

У всех обследованных изучали параметры спермограмм и концентрации лимонной кислоты в эякуляте с помощью общеизвестных методик [1, 3], а также уровней Т и E_2 в сыворотке крови иммуноферментным методом.

Мужчины с патоспермиями были распределены на следующие группы: I — 6 больных первичным гипогонадизмом с азооспермией (АЗС); II — 8 больных с выраженной патоспермией (концентрация сперматозоидов в 1 мл эякулята от 1 млн. до 4 млн.; наличие в анамнезе оперативного лечения варикоцеле, травмы яичек, орхоэпидидимитов); III — 7 мужчин с выраженной идиопатической ОЗС (отсутствие воспалительных процессов и постабляционных поражений половых органов, гипоплазии яичек, варикоцеле; количество сперматозоидов в 1 мл эякулята меньше 5 млн.); IV — 5 лиц с выраженной идиопатической ОЗС и наличием перинатальной отягощенности (ПО) в анамнезе (те же критерии, что и в III группе); V — 11 человек с идиопатической ОЗС (количество сперматозоидов в 1 мл эякулята от 5 млн. до 19 млн.; отсутствие воспалительных процессов и постабляционных поражений половых органов, гипоплазии яичек, варикоцеле); VI — 14 лиц с идиопатической ОЗС с ПО в анамнезе (те же критерии, что и в V группе).

В VII группу вошли 14 практически здоровых мужчин, имеющих в браке детей, с ко-

личеством сперматозоидов больше 60 млн. в 1 мл эякулята.

Материал был обработан статистически с определением критерия Стьюдента и проведением корреляционного анализа [9].

Результаты и их обсуждение. При изучении концентрации лимонной кислоты в эякуляте у мужчин с патоспермиями установлено соответствие ее средних величин контрольным только у лиц II группы (таблица). В других группах обследованных средние значения концентрации лимонной кислоты в семенной жидкости были достоверно снижены по сравнению с показателями, характерными для

с ПО в анамнезе отмечается негативная корреляция между концентрацией лимонной кислоты и E_2 в крови ($r=-0,894$; $p<0,001$). У них же выявлена и положительная корреляция между уровнем лимонной кислоты и Т/ E_2 -соотношениями ($r=0,899$; $p<0,001$), свидетельствующая о том, что при определенных вариантах гипосперматогенеза функциональное состояние предстательной железы может зависеть от уровня не только абсолютной, но и относительной андрогенизации, а также продукции E_2 .

Следует отметить, что характер изменений концентрации лимонной кислоты в семенной жидкости и Т в крови у лиц с идиопатическими патоспермиями различный при ПО в анамнезе и без нее. Так, у мужчин с выраженной ОЗС (III и IV группа) средние показатели Т не различались между собой ($p>0,05$). В то же время у обследованных с наличием ПО в анамнезе средние значения концентрации лимонной кислоты в семенной жидкости были достоверно меньше, чем у мужчин с выраженной ОЗС без ПО ($p<0,01$). Подобная зависимость существует и у лиц с идиопатической ОЗС (V и VI группа), у которых средние значения концентрации лимонной кислоты в семенной жидкости при ОЗС без ПО были существенно больше, чем таковые у мужчин VI группы ($p<0,001$), несмотря на отсутствие у них различий средних значений уровней Т в крови ($p>0,05$).

Концентрация лимонной кислоты в эякуляте, уровни половых гормонов в сыворотке крови и их соотношения у мужчин с патоспермиями ($X\pm Sx$)

Группа	Лимонная кислота, ммоль/л	Тестостерон, нмоль/л	Эстрадиол, нмоль/л	Тестостерон/эстрадиол, усл. ед.	Лимонная кислота/тестостерон, усл. ед.
I (n=6)	10,3±0,8*	6,1±1,0*	0,25±0,02*	24,9±3,4*	1,82±0,30
II (n=8)	23,1±1,6	17,6±2,5	0,20±0,01*	91,6±12,5*	1,39±0,11
III (n=7)	18,4±1,8*	13,0±2,5*	0,19±0,03	83,2±23,1*	1,69±0,29
IV (n=5)	9,9±1,1*	9,5±1,3*	0,24±0,04*	37,9±3,3*	1,05±0,06*
V (n=11)	17,7±1,3*	12,4±1,2*	0,20±0,02*	68,9±15,2*	1,45±0,16
VI (n=14)	12,9±1,0*	11,0±0,9*	0,24±0,02*	48,2±10,1*	1,18±0,09
VII (n=14)	24,0±0,9	19,5±1,3	0,15±0,01	140,9±9,3	1,27±0,07

* Значения показателей статистически отличаются от соответствующих контрольных.

практически здоровых лиц. При этом отмечается определенная тестостеронзависимая продукция лимонной кислоты предстательной железой, о чем свидетельствует снижение среднего уровня Т в тех группах, где уменьшена средняя концентрация лимонной кислоты в эякуляте. Во II группе, несмотря на соответствующие контролю средние показатели концентрации лимонной кислоты и уровня Т, средние величины E_2 были существенно выше, а Т/ E_2 -соотношения достоверно меньше, чем у практически здоровых лиц. В III группе средняя концентрация лимонной кислоты была снижена на фоне соответствия норме средних значений E_2 в сыворотке крови.

Однако, проведя корреляционный анализ, мы установили, что если у мужчин с выраженной ОЗС и ПО в анамнезе (IV группа) и при идиопатической ОЗС (V группа) отмечается положительная зависимость между концентрацией лимонной кислоты в эякуляте и уровнями Т в сыворотке крови ($r=0,981$; $p<0,05$ и $r=0,807$; $p<0,01$ соответственно), то в других группах лиц с патоспермиями, как и в контроле, какая-либо корреляция между ними отсутствует. В то же время при идиопатической ОЗС

Полученные данные дают основание предположить возможное снижение воздействия Т у лиц с идиопатической гипофертильностью и наличием ПО в анамнезе. При анализе показателя воздействия Т на предстательную железу (соотношение «лимонная кислота/Т») установлено, что только у лиц с выраженной ОЗС и ПО (IV группа) отмечалось снижение его средних значений по сравнению с нормой ($p<0,05$).

Полученные данные дают основание предположить возможное снижение воздействия Т у лиц с идиопатической гипофертильностью и наличием ПО в анамнезе. При анализе показателя воздействия Т на предстательную железу (соотношение «лимонная кислота/Т») установлено, что только у лиц с выраженной ОЗС и ПО (IV группа) отмечалось снижение его средних значений по сравнению с нормой ($p<0,05$).

Выводы

1. У мужчин с гипотестостероновыми вариантами патоспермий отмечается снижение концентрации лимонной кислоты в семенной жидкости независимо от степени нарушения сперматогенеза.

2. При некоторых формах мужской гипфертильности концентрация лимонной кислоты в эякуляте зависит не только от уровня

абсолютной андрогенизации, но и от уровня относительной.

3. В случаях выраженного гипосперматогенеза с наличием перинатальной отягощенности в анамнезе отмечается уменьшение соотношения «лимонная кислота/тестостерон», что, возможно, обусловлено снижением воздействия мужского полового гормона на предстательную железу.

Список литературы

1. Горпинченко И.И., Добровольская Л.И. Клинико-лабораторная диагностика бесплодия. Сексология и андрология; Под ред. А.Ф. Возианова, И.И. Горпинченко. К.: Абрис, 1997: 675–716.
2. Варпанетов Б.А., Демченко А.Н. Предстательная железа и возрастные нарушения половой деятельности. К.: Здоров'я, 1975. 214 с.
3. Михайличенко В.В. Бесплодие у мужчин: Руководство по андрологии; Под ред. О.Л. Тиктинского. Л.: Медицина, 1990: 297–335.
4. Cooper T.G., Weidner W., Nieschlag E. The influence of inflammation of the human male genital tract on secretion of the seminal markers alpha-glucosidase, glycerophosphocholine, carnitine, fructose and citric acid. Int. J. Androl. 1990; 13, 5: 329–336.
5. Kanyo A., Sas M. Citric acid content in the ejaculate, significance of its determination in andrological diagnostics. Int. Urol. Nephrol. 1975; 7, 1: 83–87.
6. Гусейнов В.А. Патогенез экскреторно-токсического бесплодия, осложненного влиянием электромагнитного поля. Сексология и андрология 2000; 5: 92–94.
7. Gonzales G.F., Garcia-Hjarles M.A. Blood/seminal serotonin levels in infertile men with varicocele. Arch. Androl. 1990; 24, 2: 193–199.
8. Telisman S., Clitkovic P., Jurasovic J. et al. Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomarkers of lead, cadmium, zinc and copper in men. Environ. Health. Perspect. 2000; 108, 1: 45–53.
9. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М.: Практика, 1998. 459 с.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ КОНЦЕНТРАЦІЄЮ ЛИМОННОЇ КИСЛОТИ В ЕЯКУЛЯТІ ТА РІВНЯМИ АНДРОГЕНІЗАЦІЇ У ЧОЛОВІКІВ З ПАТОСПЕРМІЯМИ

В.О. Бондаренко

Досліджено концентрацію лимонної кислоти в еякуляті, рівні тестостерону, естрадіолу та їх співвідношення у чоловіків з патосперміями. Показано, що незалежно від ступеня порушення сперматогенезу при гіпотестостеронових варіантах ідіопатичної олігозооспермії відмічається зниження концентрації лимонної кислоти в сім'яній рідині. При деяких формах гіпосперматогенезу виявлена кореляція між концентрацією лимонної кислоти та рівнями абсолютної або відносної андрогенізації. Встановлено зменшення співвідношення «лимонна кислота/тестостерон» при вираженій патоспермії з наявністю перинатального обтяження в анамнезі.

Ключові слова: андрогенізація, лимонна кислота, олігозооспермія, перинатальне обтяження, тестостерон, естрадіол.

INTERRELATION BETWEEN CONCENTRATION OF CITRIC ACID IN EJACULATE AND ANDROGENIZATION LEVEL IN MEN WITH PATHOSPERMIA

V.A. Bondarenko

Concentration of citric acid in ejaculate, testosterone and estradiol levels and its interrelation in men with pathospermia have been researched. It has been shown that the decrease of concentration of citric acid in seminal plasma was noted in hypotestosterone variants of idiopathic oligozoospermia independently of degree of spermatogenesis disorder. Correlation between concentration of citric acid and absolute and relative androgenization levels in some hypospermatogenesis forms has been revealed. Decrease of relation of citric acid concentration and testosterone levels in expressed pathospermia at patients with perinatal burden in anamnesis has been established.

Key words: androgenization, citric acid, oligozoospermia, perinatal burden, testosterone, estradiol.

Поступила 18.11.2002

ПЕДИАТРИЯ

СОСТОЯНИЕ ИММУНИТЕТА ПРИ ИНФЕКЦИОННОМ МОНОНУКЛЕОЗЕ У ДЕТЕЙ

Т.А. Ачкасова

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

У детей, больных инфекционным мононуклеозом, с первых дней заболевания отмечены выраженные изменения в иммунном статусе. За время болезни иммунологические нарушения в состоянии неспецифической резистентности, клеточного и гуморального иммунитета значительно возрастают. На момент клинического выздоровления в иммунной системе детей сохраняются глубокие изменения. Учитывая поражение иммунной системы в остром периоде заболевания, сохраняющуюся персистенцию вируса в организме, реактивацию инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр, при снижении клеточного иммунитета, необходимо включить в терапию инфекционного мононуклеоза иммунокорректирующие препараты с обязательным иммунологическим обследованием.

Ключевые слова: *иммунная система, инфекционный мононуклеоз, терапия.*

Инфекционный мононуклеоз — один из вариантов течения инфекционного процесса, вызванного вирусом Эпштейна–Барр (ВЭБ). Известно, что ВЭБ распространен повсеместно [1–4]. Несмотря на разнообразие во времени первичного инфицирования, с возрастом уровень инфицированности повышается, достигая 80–100 % [1, 4]. После заражения ВЭБ пожизненно персистирует в В-лимфоцитах, возможно его периодическое выделение с орофарингеальными секретами [1, 3, 4]. В различных регионах отмечено клиническое разнообразие вызываемых вирусом заболеваний: в Европе преобладает инфекционный мононуклеоз, в странах Азии — назофарингеальная карцинома, в Африке — лимфома Беркитта [3]. Не вызывает сомнения патогенетическая роль ВЭБ в развитии таких онкологических заболеваний, как лимфома Беркитта, назофарингеальная карцинома, В- и Т-клеточная лимфома, опухоли шеи, головы, легких, желудка [5–10]. Известно, что у детей с лимфогранулематозом, лимфолейкозом отмечается повышение титра антител к ВЭБ [7, 11]. Доказано, что дети, перенесшие инфекционный мононуклеоз, чаще болеют лимфогранулематозом, чем перенесшие первичное инфицирование бессимптомно [7, 11]. Имеются данные о том, что ВЭБ активизирует экспрессию ВИЧ-генов продуктами своего генома [12, 13]. Активация ВЭБ-инфекции широко описана

при иммунодефицитах после трансплантации органов [14–16]. Проведены интересные исследования по сравнению ДНК-последовательностей ВЭБ и генома человека. При поиске гомологий с уровнем совпадений идентичных пар нуклеотидов от 40 % и выше обнаружено более 150 таких ДНК-последовательностей [17]. Таким образом, благодаря способности встраивать свою ДНК-последовательность в геном некоторых клеток человека, персистировать в лимфоцитах, моноцитах, макрофагах и эндотелиальных клетках, возможности стимуляции им синтеза некоторых клеточных белков, составляющих продукцию данных клеток в норме, ВЭБ является активным участником процесса эволюции человека, приводящим к стойким изменениям наследственных структур, вызывая изменения в иммунной системе и определяя иммунологическую резистентность организма и, соответственно, дальнейшую судьбу человека. Доказано, что ВЭБ продуцирует белок, гомологичный интерлейкину-10, вызывающий пролиферацию В-лимфоцитов, снижение активности ЕК-лимфоцитов, подавление макрофагальной активности [18, 19]. Однако инфекционному мононуклеозу до сих пор не уделяется достаточного внимания инфекционистами и иммунологами, и данное заболевание по-прежнему традиционно относят к разряду так называемых «детских инфекций».

Материал и методы. Для изучения иммунного статуса обследовано 39 больных инфекционным мононуклеозом детей в возрасте 5–10 лет. Заболевание у всех детей протекало в среднетяжелой форме. Диагноз инфекционного мононуклеоза был поставлен на основании типичной клинической картины, изменений периферической крови (атипичные мононуклеары — более 7 %), положительной реакции Гофф–Бауэра, обнаружении ДНК ВЭБ методом полимеразной цепной реакции. Забор крови для иммунологического исследования производили в остром периоде (3–5-й день болезни) и перед выпиской из стационара (15–18-й день болезни). Контрольную группу составили 20 здоровых детей той же возрастной категории.

В целях изучения иммунной системы определяли:

- титр комплемента по модификации Л.С. Резниковой;
- лизоцим крови методом диффузии в агаре по А.А. Каграмановой;
- фагоцитарную активность нейтрофилов по Е.А. Кост и М.И. Стенко;
- уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) по методу Ю.А. Гриневич, А.Н. Алферова в модификации;
- уровень иммуноглобулинов иммуноферментным методом;

- субпопуляции лимфоцитов иммуноферментным методом с помощью моноклональных антител на иммуноферментном анализаторе «Диагност» АИФ-6Ц-1 с применением соответствующих тест-систем фирмы «Тест» (Москва);

- ДНК ВЭБ методом полимеразной цепной реакции — праймеры ЗАО «НПФ ДНК-Технология», амплифицирующие фрагмент раннего гена ВМЛF1.

Результаты исследования обработаны статистически ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Как показали исследования, состояние иммунитета у детей на момент поступления в стационар отличалось от показателей группы сравнения. К моменту выписки показатели не только не достигали нормальных значений, но и значительно ухудшались. Полученные данные представлены в таблице.

Титр комплемента при поступлении в стационар составлял ($47,04 \pm 0,70$) % и был ниже, чем в группе сравнения, на 27,9 %. На момент выписки из стационара его значение равнялось ($42,43 \pm 0,79$) %, что на 34,9 % ниже, чем в группе здоровых детей.

Содержание лизоцима в периферической крови у детей этой группы при поступлении в стационар было на 29,8 % ниже, чем в группе сравнения, и составляло ($9,86 \pm 0,20$) г/л, а пе-

Состояние неспецифической резистентности, клеточного и гуморального иммунитета у детей с инфекционным мононуклеозом ($M \pm m$)

Показатель	Контроль	Больные инфекционным мононуклеозом	
		при поступлении	при выписке
Титр комплемента, %	$65,20 \pm 2,98$	$47,04 \pm 0,70$	$42,43 \pm 0,79$
Лизоцим, г/л	$14,04 \pm 0,36$	$9,86 \pm 0,20$	$7,63 \pm 0,18$
Фагоцитарная активность, %	$63,34 \pm 1,06$	$44,36 \pm 0,64$	$39,03 \pm 0,82$
Фагоцитарный индекс, ед.	$6,36 \pm 0,20$	$4,82 \pm 0,11$	$4,56 \pm 0,14$
ЕК-лимфоциты (CD16+), %	$12,76 \pm 0,52$	$10,60 \pm 0,26$	$7,85 \pm 0,33$
О-лимфоциты, %	$12,96 \pm 0,44$	$16,38 \pm 0,28$	$20,97 \pm 0,46$
Т-лимфоциты (CD3+), %	$53,16 \pm 0,54$	$48,98 \pm 0,35$	$33,98 \pm 0,57$
Т-хелперы (CD4+), %	$35,64 \pm 0,70$	$32,22 \pm 0,46$	$18,46 \pm 0,48$
Т-супрессоры (CD8+), %	$17,52 \pm 0,43$	$16,74 \pm 0,35$	$15,41 \pm 0,46$
ИРИ (CD4+/CD8+), ед.	$2,08 \pm 0,08$	$1,99 \pm 0,07$	$1,25 \pm 0,06$
В-лимфоциты (CD22+), %	$21,08 \pm 0,45$	$24,08 \pm 0,46$	$37,31 \pm 0,74$
Активир. Т- и В-лимфоциты (CD25+), %	$20,92 \pm 0,47$	$20,98 \pm 0,39$	$16,80 \pm 0,42$
IgM, г/л	$1,20 \pm 0,05$	$1,38 \pm 0,04$	$1,64 \pm 0,03$
IgG, г/л	$15,76 \pm 0,43$	$15,59 \pm 0,32$	$15,72 \pm 0,32$
IgA, г/л	$1,500 \pm 0,049$	$1,38 \pm 0,06$	$1,26 \pm 0,06$
ЦИК, ед.	$0,082 \pm 0,005$	$0,096 \pm 0,003$	$0,130 \pm 0,003$

ред выпиской из стационара — значительно снизилось — $(7,63 \pm 0,18)$ г/л, что на 45,66 % меньше, чем в группе сравнения.

Фагоцитарная активность лейкоцитов на момент поступления составил $(44,36 \pm 0,64)$ %, что на 30 % ниже, чем в группе сравнения, а за время болезни снизилась до $(39,03 \pm 0,82)$ %. Таким образом, на момент выписки из стационара этот показатель был на 38,4 % ниже, чем у здоровых детей.

Фагоцитарный индекс как на момент поступления, так и при выписке был ниже, чем в группе сравнения. На момент поступления он составлял $(4,82 \pm 0,11)$, что на 24,2 % ниже нормального значения. За время болезни фагоцитарный индекс снизился до $(4,56 \pm 0,14)$, т. е. стал на 28,3 % ниже, чем в группе сравнения.

Количество ЕК-лимфоцитов на момент поступления было снижено на 16,9 % по сравнению с контролем и составляло $(10,69 \pm 0,26)$ %, а на момент клинического выздоровления — $(7,85 \pm 0,33)$ %, что на 38,5 % меньше, чем в группе сравнения.

О-лимфоциты при поступлении в стационар составляли $(16,38 \pm 0,28)$ % лимфоцитов, что на 26,4 % выше норм. К моменту выписки их количество достигало $(20,97 \pm 0,46)$ %, т. е. увеличилось за время болезни на 61,8 % по сравнению с показателем контрольной группы.

Общее количество Т-лимфоцитов (CD3+) при поступлении детей в стационар было на 7,9 % ниже, чем в группе сравнения, и составляло $(48,95 \pm 0,35)$ %. К моменту выписки количество Т-лимфоцитов уменьшилось на 36,1 % по сравнению с их количеством в контрольной группе и составило $(33,98 \pm 0,57)$ %.

Количество Т-супрессоров (CD8+) на момент поступления достоверно не отличалось от контрольных показателей. При выписке из стационара эти клетки составляли $(15,41 \pm 0,46)$ %, что на 12 % ниже, чем у здоровых детей.

Количество Т-хелперов (CD4+) было изменено как при поступлении, так и при выписке из стационара: при поступлении — $(32,22 \pm 0,46)$ % лимфоцитов, что на 9,6 % ниже, чем в группе сравнения, при выписке — снижение до $(18,46 \pm 0,48)$ %, что на 48,2 % ниже, чем у здоровых детей.

В связи со значительным изменением количества Т-хелперов изменялся и иммунорегуляторный индекс. При поступлении отношение Т-хелперов к Т-супрессорам составляло $(1,99 \pm 0,07)$, при выписке — $(1,25 \pm 0,06)$. Таким образом, при поступлении в стационар ИРИ был на 4,3 %, а при выписке — на 39,9 % ниже, чем в контрольной группе.

Список литературы

1. Герпес. Патогенез и лабораторная диагностика: Руководство; Под ред. В.А. Исакова, В.В. Борисова, Д.В. Исакова. СПб., 1999. 190 с.

В-лимфоциты составляли $(24,08 \pm 0,46)$ % лимфоцитов при поступлении и $(37,31 \pm 0,74)$ % — после клинического выздоровления, что соответственно на 14,2 и 77,0 % выше, чем в контроле.

Количество активированных Т- и В-лимфоцитов (CD25+) при поступлении детей в стационар достоверно не отличалось от такового в группе контроля. Однако за время болезни количество этих клеток снизилось с $(20,98 \pm 0,39)$ до $(16,8 \pm 0,42)$ %, что на 19,7 % ниже, чем у детей контрольной группы.

Уровень иммуноглобулинов класса G как при поступлении в стационар, так и при выписке достоверно не отличался от показателя контрольной группы.

Уровень иммуноглобулинов класса A при поступлении в стационар был ниже, чем в группе сравнения, на 8 % и составлял $(1,38 \pm 0,06)$ г/л, а на момент выписки снизился до $(1,26 \pm 0,06)$ г/л и стал ниже нормы на 16 %.

Уровень ЦИК у больных при поступлении в стационар составлял $(0,096 \pm 0,003)$ ед., что на 17 % больше, чем в группе контроля. На момент выписки из стационара уровень ЦИК увеличился до $(0,130 \pm 0,003)$ ед., т. е. на 58,5 % по сравнению с уровнем у лиц контрольной группы.

После курса лечения, включавшего в себя антибактериальную, десенсибилизирующую и дезинтоксикационную терапию, детей выписывали из стационара в удовлетворительном состоянии. Однако существующие уже в начале заболевания нарушения иммунного статуса значительно увеличились. Это обстоятельство свидетельствует о том, что, несмотря на клиническое выздоровление, дисбаланс иммунной системы, вызванный Эпштейн-Барр вирусной инфекцией, сохраняется и после исчезновения клинических симптомов болезни.

Выводы

1. У детей, больных инфекционным мононуклеозом, выраженные изменения в иммунном статусе отмечаются с первых дней болезни.

2. За время болезни иммунологические сдвиги в состоянии неспецифической резистентности, клеточного и гуморального иммунитета значительно возрастают. На момент клинического выздоровления в иммунной системе детей остаются глубокие изменения.

3. Учитывая выраженное влияние вируса Эпштейн-Барр на иммунную систему, целесообразно применение иммуномодуляторов в терапии инфекционного мононуклеоза под контролем иммунограммы.

2. Bugli F., Bastidas R., Burton D.R., Williamson R.A., Clementi M., Burioni R. Molecular profile of a human monoclonal antibody fab fragment specific for Epstein–Barr virus gp350/220 antigen. *Hum. Immunol.* 2001 Apr.; 62 (4): 362–367.

3. Levine P.H., Ablashi D.V., Nonoyama M. Epstein–Barr virus and Human disease. Clifton, 1987.

4. Miller G. Epstein–Barr virus: biology, pathogenesis and medical aspects. *Virology*; Ed. by B.N. Fields. New York, 1990: 1921–1958.

5. Хасан Хамад, Глухов А.И., Гордеев С.А., Силуянов С.Н., Белушкина Н.Н. Анализ содержания геномной ДНК некоторых вирусов герпетической группы в мононуклеарных клетках крови пациентов с кожной Т-клеточной лимфомой. *Вопр. биол. мед. и фарм. химии* 1998; 3: 25–28.

6. Исаева Т.М., Кузнецова Т.И., Уразова Л.Н., Музафарова Н.В., Подоплекин В.Д. Взаимосвязь между показателями вирусспецифического иммунитета и гормональным статусом у больных раком легкого и гортани. *Актуальные проблемы современной онкологии.* Томск, 1994; 11: 64–67.

7. Зборовская А.А., Алейникова О.В., Коломиец Н.Д., Савицкая Т.В. Выявление серологических маркеров вируса Эпштейна–Барр при злокачественных лимфомах у детей. *Гематология и трансфузиология* 1998; 43, 1: 36–39.

8. Гурцевич В.Э., Галецкий С.А., Неред С.Н., Новикова Е.В., Яковлева Л.С. Обнаружение и характеристика опухолей желудка, ассоциированных с вирусом Эпштейна–Барр. *Вестн. РАМН* 1999; 3: 56–69.

9. Mraz-Gernhard S., Natkunat Y., Hoppe R.T., Le Boit P., Kohler S., Kim Y.H. Natural Killer/Natural Killer-Like T-Cell Lymphoma, CD56+, Presenting in the Skin: An Increasingly Recognized Entity With an Aggressive Course. *J. Clin. Oncol.* 2001 Apr. 15; 19 (8): 2179–2188.

10. Shimakage M., Sasagawa T., Kawahara K., Yutsudo M., Kusuoka H., Kozuka T. Expression of Epstein–Barr virus in cutaneous T-cell lymphoma including mycosis fungoides. *Int. J. Cancer.* 2001 Apr. 15; 92 (2): 226–231.

11. Леенман Е.Е., Афанасьев Б.В., Пожарский К.М. О роли вируса Эпштейна–Барр в патогенезе лимфогранулематоза. Иммуногистохимическое и молекулярно-биологическое (гибридизация *in situ*) исследование. *Архив патологии* 1999; 1: 15–22.

12. Баринский И.Ф., Носик Д.Н., Кальнов С.Л., Никитина А.А., Львов Н.Д. Активация репродукции вирусов при смешанной инфекции вирусом иммунодефицита человека и герпесвирусами. *Вопр. вирусологии* 1994; 5: 223–226.

13. Хаитов Р.М., Глуценко М.В., Трубоченинова Л.П., Прокопенко В.Д. Персистирующие вирусы в серодиагностике ВИЧ-инфекции. *Вестн. РАМН* 1992; 9–10: 59–62.

14. Ильин С.Ю. Роль вируса Эпштейна–Барр в цитогенетических изменениях клеток крови у людей, подвергшихся действию ионизирующей радиации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск, 1995. 24 с.

15. Чердынцева Н.В., Исаева Т.М., Алфримзон Е.А., Дизер И.А., Клишо Е.В. Сравнительное изучение субпопуляций лимфоцитов крови и титра антител к вирусу Эпштейна–Барр у лиц, проживающих в экологически неблагоприятных условиях. *Актуальные проблемы пропедевтической и клинической фармакологии: Мат. конф.* Омск, 1997: 99–101.

16. Brousse N. Nasal Natural Killer Lymphoma Associated With Epstein–Barr Virus in a Patient Infected With Human Immunodeficiency Virus. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2001 May; 125 (5): 660–662.

17. Купчинский Р.А. Вирус Эпштейна–Барр содержит ДНК последовательности, высокоомологичные многим важнейшим генам и мРНК человека. *Журн. эволюц. биохимии и физиологии* 1994; 30, 11: 158–160.

18. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. Одесса, 1999. 603 с.

19. Beaulieu A.D., Paquin R., Gosselin J. Epstein–Barr virus modulated protein synthesis in human neutrophils. *Blood* 1996; 86, 7: 2789–2798.

СТАН ІМУНІТЕТУ ПРИ ІНФЕКЦІЙНОМУ МОНОНУКЛЕОЗІ У ДІТЕЙ

Т.А. Ачкасова

У дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, відмічено виражені зміни в імунному статусі з перших днів хвороби. За час хвороби імунологічні порушення в стані неспецифічної резистентності, клітинного й гуморального імунітету значно зростають. На момент клінічного видужання в імунній системі дітей залишаються глибокі зміни. Враховуючи ураження імунної системи в гострому періоді хвороби, персистенцію вірусу в організмі, яка зберігається, реактивацію інфекції, викликану вірусом Епштейна–Барр, при зниженні клітинного імунітету, доцільно включити в терапію інфекційного мононуклеозу імунокоригуючі препарати з обов'язковим імунологічним обстеженням.

Ключові слова: імунна система, інфекційний мононуклеоз, терапія.

CONDITION OF IMMUNITY AT INFECTIOUS MONONUCLEOSIS AT CHILDREN

Т.А. Achkasova

The expressed changes in immune status since the first days of illness are marked at children with infectious mononucleosis. The immunological infringements in a condition of a nonspecific resistance, cell and humoral immunity considerably accrue during illness. Deep changes are kept on the moment of clinical convalescence in immune system of children. Taking into account damage of immune system to the acute period of disease, persistence of a virus in an organism it is necessary to include the proved reactivation EBV of an infection at down stroke of immunity, in therapy of an infectious mononucleosis immune preparations with the obligatory immunological control.

Key words: immune system, infectious mononucleosis, therapy.

Поступила 24.12.2002

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.Ю. Труш, С.В. Кузнецов

Харьковский государственный медицинский университет

Проанализированы данные литературы, касающиеся клинической характеристики врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей. Выделен наиболее характерный симптомокомплекс данной патологии, который позволит врачам практического здравоохранения своевременно диагностировать заболевание и адекватно подойти к фармакотерапии.
Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, дети, врожденная инфекция.

Цитомегаловирусная инфекция (ЦМВИ) является одной из актуальнейших проблем современной медицины [1–3]. Это обусловлено ее широким распространением [4–6], наносимым огромным экономическим ущербом обществу [7–9], трудностью терапии больных [8, 10, 11] и высоким процентом неблагоприятных исходов [3, 12, 13].

Экспертами Европейского регионального бюро ВОЗ ЦМВИ отнесена к группе болезней, определяющих будущее инфекционной патологии [9, 10, 14].

ЦМВИ характеризуется значительным полиморфизмом клинических проявлений [15, 16], обусловленным многими факторами: сроками инфицирования плода или ребенка, наличием специфических антител к цитомегаловирусу (ЦМВ) у матери, состоянием иммунных сил инфицируемого и другими причинами [3, 17].

Разработано большое количество клинических классификаций ЦМВИ [15, 18, 19]. Однако наиболее детальной, по мнению большинства ученых [1, 2, 20], является классификация, предложенная А.М. Ожеговым с соавт. (2000 г.) [19]:

I. Период возникновения:

- 1) внутриутробный (врожденная);
- 2) постнатальный (приобретенная).

II. Форма:

- 1) локализованная (сиалоаденит);
- 2) генерализованная (менингит/энцефалит, пневмония, кардит, гепатит, нефрит, энтероколит, пороки развития и органные дисплазии, хориоретинит и др.).

III. Фаза:

- 1) активная;
- 2) неактивная;
- 3) резидуальная:
 - а) без рецидива;
 - б) с рецидивом;
 - в) с суперинфекцией.

IV. Течение:

- 1) острое;
- 2) хроническое;
- 3) латентное (бессимптомное носительство).

V. Осложнения:

- 1) поражение внутренних органов и систем с развитием печеночной, почечной, надпочечниковой и легочно-сердечной недостаточности;
- 2) синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания;
- 3) вторичная иммунная недостаточность;
- 4) вторичная вирусная, бактериальная и грибковая инфекции.

VI. Исходы:

- 1) выздоровление;
- 2) поражение ЦНС (микроцефалия, прогрессирующая гидроцефалия, ДЦП, эписиндром, атаксия, минимальная мозговая дисфункция и др.);
- 3) глухота, дефекты зрения;
- 4) отставание в физическом и умственном развитии;
- 5) хроническая патология со стороны внутренних органов (легких, сердца, печени, почек и др.);
- 6) анемия, тромбоцитопеническая пурпура, тромбоцитопатия;
- 7) летальный исход.

По мнению А.М. Ожегова с соавт. [19], диагноз врожденной ЦМВИ может быть поставлен ребенку в первые 2–3 нед жизни при наличии у него соответствующей симптоматики, отягощенного акушерского анамнеза с выявлением в его крови специфических иммунологических маркеров (анти-ЦМВ IgM, анти-ЦМВ IgG) в титре, превышающем материнский уровень, а также ДНК ЦМВ в крови и моче, цитомегалических клеток в моче и слюне ребенка.

Врожденная ЦМВИ возникает, как правило, вследствие первичной или рецидивирующей ЦМВИ у матери [10, 11, 21]. При этом вероятность инфицирования плода составляет 26–50 % [15]. Однако первичная материнская инфекция с большей вероятностью ведет к фетальной инфекции, чем рецидивирующая [22].

Клиническая картина характеризуется многообразием признаков — от едва выявляемых до грубых дефектов развития, от скрытых бессимптомных и субклинических до генерализованных форм [9, 17, 20].

Если врожденная ЦМВИ возникла в результате первичной инфекции матери, то клинические проявления последствий инфицирования плода достоверно будут более выраженными из-за отсутствия пассивно приобретенных материнских антител [3]. Антитела не защищают от инфицирования, но играют существенную роль в модификации инфекции, уменьшая тяжесть первичной ЦМВИ у плода путем ослабления вирулентности вируса [3, 17].

Поражение плода в первой половине беременности часто ведет к его гибели или формированию несовместимых с жизнью пороков развития, а также к тяжелой инвалидизации ребенка [2, 13, 21]. В этом случае возможно рождение ребенка со следующими пороками развития:

со стороны ЦНС: микроцефалия, микрогирия, гидроцефалия, нарушение архитектоники вещества головного мозга с развитием олигофрении, двусторонние перивентрикулярные обызвествления [1, 2, 23];

со стороны легких: врожденные бронхоэктазы, гипоплазия легочной ткани [2, 10, 15];

со стороны почек: гипо- и дисплазия [2];

со стороны органов пищеварения: гипоплазия кишечника, кистозный фиброз поджелудочной железы, гипоплазия вне- и внутрипеченочных ходов [2];

со стороны сердечно-сосудистой системы: незаращение межпредсердной и/или межжелудочковой перегородок, фиброэластоз эндокарда, кардиопатия, пороки развития клапанов аорты, легочного ствола [12, 18, 22].

Инфицирование плода на поздних сроках беременности не нарушает строения органов и проявляется сразу после рождения в виде: желтухи с конъюгированной билирубинемией [18, 22]; гепатоспленомегалии [1, 15]; тромбоцитопенической пурпуры [3, 24]; поражения ЦНС [10, 12, 18]; пневмонии [2, 20]; респираторного дистресса [3, 25]; поражения внутреннего уха и органа зрения [21, 26]; патологии желудочно-кишечного тракта и почек [4, 27]; недоношенности и/или внутриутробного отставания в развитии [20, 23]; поражения слюнных желез [2, 10, 12].

Согласно данным некоторых исследователей [5, 10, 22], плод может рассматриваться как иммунокомпрометируемый хозяин, поэтому проявления болезни часто имеют мультисистемный характер. Однако только 5–10 % новорожденных с врожденной ЦМВИ имеют симптомы к рождению [3, 13, 17].

В большинстве случаев желтуха появляется в первые двое суток жизни и бывает выраженной [16]. Генез ее может быть различным: поражение гепатоцитов, желчевыводящих путей, гемолиз эритроцитов. У всех детей моча становится насыщенной вследствие увеличения концентрации желчных пигментов и уробилина; кал — частично обесцвеченным [15, 18].

При гепатоспленомегалии нижний край печени выступает из-под реберной дуги на 3–7 см, селезенки — на 5–10 см.

В литературе описывается возникновение гепатита с перипортальным фиброзом ЦМВ-этиологии, который диагностируется как в первые дни, так и на второй неделе жизни новорожденных [2, 16, 28]. При этом отмечается увеличение печени и селезенки, ранняя и затяжная желтуха, повышение содержания прямого билирубина (от 70 до 170 мкм/л), активности АЛТ и АСТ (в 1,5–2,0 раза выше физиологической) [28], Ф-1-ФА (в 2–5 раз), повышение уровня общего холестерина, β -липопротеидов, снижение уровня общего белка, альбуминов при умеренном повышении α_1 - и γ -глобулинов, уровень протромбинов в разгар заболевания может не отличаться от нормы, а тимоловая проба повышается незначительно [18, 28].

Характерный клинический признак генерализованной формы цитомегалии — геморрагический синдром, отмеченный в 100 % случаев [18, 24, 28]. Обычно уже в первые часы или в течение первых суток после рождения у ребенка на лице, туловище, конечностях появляются множественная петехиальная сыпь, кровоизлияния в кожу, слизистые оболочки, кровотечения из пупочной ранки, кровь в стуле, рвота по типу «кофейной гущи». Частым грозным осложнением, наряду с анемией и тромбоцитопенией, является ДВС-синдром [2, 10, 24].

Как правило, геморрагический синдром через 8–10 дней бесследно проходит и может снова возникнуть через несколько недель. Однако иногда геморрагические признаки являются ведущими, а желтуха возникает позднее и неярко выражена [18, 24].

Специфическим для врожденной ЦМВИ является поражение ЦНС, внутреннего уха и органа зрения [1, 22, 25].

При поражении ЦНС, помимо данных пороков развития, наблюдаются симптомы гидроцефалии, признаки гипоксически-ишеми-

ческого поражения, угнетение безусловных рефлексов [10, 13], внутричерепные кальцификаты, вялость, сонливость, плохое сосание, гипотония, судороги, поражение черепно-мозговых нервов, признаки продуктивного цитомегаловирусного менингоэнцефалита и энцефалита, продуктивного менингита (которые развиваются значительно чаще, чем диагностируются прижизненно [12]), тремор нижней губы и верхних конечностей, ригидность конечностей, нистагм, повышение белка в ликворе [1, 2, 16].

Таким образом, наиболее характерными церебральными признаками ЦМВИ являются развитие ликворно-гипертензионного, гидроцефального синдромов, а также синдрома угнетения ЦНС [1].

Исследования показывают, что обычно поздно начавшиеся поражения ЦНС редко ведут к выраженным умственным или моторным расстройствам [21].

У 45–90 % детей, имевших симптомы ЦМВИ к рождению, наблюдаются умственная отсталость и сенсоневральная глухота. Существует предположение о том, что основная причина глухонемоты — цитомегалия [22]. Потеря слуха, вызванная ЦМВ, прогрессирует в детском возрасте. У детей с нормальным слухом на момент рождения может развиться глухота позже. Прогрессирующее снижение слуха обычно отмечается до 4 лет, но иногда может затягиваться до школьного возраста [22, 23].

При врожденной ЦМВИ отмечаются следующие поражения органа зрения: микрофтальмия, хориоретиниты, катаракта, атрофия зрительного нерва, заканчивающаяся развитием полной слепоты [15]. Ретинит, как правило, проявляется при манифестной форме инфекции. Он может рецидивировать и вести к дальнейшей потере зрения [25–27].

Одним из частых признаков врожденной ЦМВИ является поражение мелких бронхов и бронхиол с развитием перибронхита [10]. В 75 % случаев развивается интерстициальная пневмония с ЦМВ трансформацией альвеолоцитов [1, 2, 16]. При этом в клинической картине наблюдаются симптомы токсикоза, наличие сухих и крепитирующих хрипов. При рентгенологическом исследовании определяют следующие наиболее частые признаки: обогащение легочного рисунка (приблизительно у 85–93 % больных), изменение корней легких в виде их расширения, повышения интенсивности и малой структурности (приблизительно у 60 % больных) [23]. В отличие от такой же клинико-рентгенологической картины острого бронхита при ОРВИ, изменения в легких при ЦМВИ сопровождаются выраженным гиперпневматозом, особенно базальных отде-

лов. При поражении дыхательной системы ЦМВ часто возникают осложнения: присоединение бактериальной флоры и прогрессирующие пневмонии, развитие ателектазов [1].

По частоте специфических изменений легкие занимают второе место после поражения ЦНС [1].

Одним из постоянных признаков врожденной ЦМВИ является поражение почек по типу нефрозонефрита с периодической лейкоцитурией и протеинурией, определяемых при исследовании мочевого осадка [16], а характерной чертой врожденной генерализованной формы ЦМВИ, согласно многим литературным источникам, — поражение желудочно-кишечного тракта [4, 16, 19].

В.Д. Макаренко [4], проведя целенаправленные исследования детей первого года жизни с длительной дисфункцией кишечника, которая наблюдалась на неблагоприятном преморбидном фоне (отягощенный акушерский анамнез, гепатоспленомегалия, поражение ЦНС, перинатальная гипотрофия), выделяет генерализованную форму ЦМВИ с преимущественным поражением кишечника в виде гастроэнтерита, энтероколита (у 17,7 % детей). Этиология заболевания во всех случаях подтверждена серологическими методами исследования и определением ДНК ЦМВ в образцах крови, слюны и мочи методом ДНК-гибридизации.

При врожденной ЦМВИ наряду с пороками развития сердца отмечается его поражение в виде интерстициального миокардита, кардиопатии, фиброэластоа эндокарда [2, 18, 29].

Сиалоаденит у детей грудного возраста при врожденной ЦМВИ практически не диагностируется при жизни, однако многие родители отмечали у своих детей с рождения хриплое или «хрюкающее» дыхание [16]. Вовлечение в патологический процесс слюнных желез отмечается в 100 % случаев [2, 10, 12].

По данным В.И. Кулакова с соавт. [21], у женщины с латентной ЦМВИ может родиться ребенок как без видимых поражений, так и с мононуклеозоподобным синдромом в виде умеренной лимфаденопатии, небольшой лихорадки, безжелтушного гепатита доброкачественного течения.

У всех детей с врожденной генерализованной ЦМВИ наблюдаются омфалит, тромбоз флебит, перифлебит пуповины, что, вероятно, связано с цитомегалическим поражением последа и вовлечением в процесс пупочного кольца и пупочных сосудов [2].

Врожденная ЦМВИ часто сопровождается длительным стойким повышением температуры тела [18, 29]. ЦМВИ, характеризующаяся значительным снижением активности иммунитета, часто наблюдается на фоне бак-

териальных и грибковых инфекций с развитием тяжелых осложнений [5, 9, 12]. Приблизительно 5–10 % детей, имеющих симптомы ЦМВИ к рождению, погибают в течение первых месяцев жизни [22, 30].

По данным многих авторов, 90–95 % случаев внутриутробного инфицирования плода протекает латентно (субклинически) [13, 17]. Вместе с тем диагностирование субклинической формы врожденной ЦМВИ еще не означает гарантии благополучия в будущем [17, 30]. Проведя длительные каменноестические наблюдения, зарубежные исследователи установили, что у 10–20 % детей (а по данным отечественных ученых, у 70–80 %) в ближайшие два года и в более поздние сроки проявляются различного рода отклонения: дефекты слуха, зрения, детский церебральный паралич, отставание в умственном развитии, нарушение поведения, плохая успеваемость в школе, эписиндром [13, 17, 21].

Таким образом, учитывая необычайно широкий спектр клинических проявлений врожденной ЦМВИ, целесообразно выделить наиболее характерные признаки данной патологии у детей:

задержка внутриутробного развития и/или недоношенность ребенка;
врожденные пороки развития (ЦНС, сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем, почек и органов пищеварения);
различные поражения ЦНС;
гепатоспленомегалия, гепатит;
затяжные пневмонии, рецидивирующие бронхиты;
анемия, тромбоцитопения, геморрагический синдром;
поражение почек, внутреннего уха и органа зрения;
полиадения;
дисфункция желудочно-кишечного тракта, особенно в сочетании с лимфаденопатией и поражением ЦНС.

Наличие у ребенка одного или сочетания нескольких симптомов инфицирования ЦМВ требует пристального внимания врачей практического здравоохранения и диктует необходимость обследования его на ЦМВИ.

Не следует забывать и о том, что ЦМВИ определяет исход многих заболеваний, поэтому своевременная ее диагностика решает не только медицинские проблемы, но и социальные.

Список литературы

1. Козько В.Н., Ганжа Н.Г., Козько Е.В. Клинические аспекты врожденной и приобретенной цитомегаловирусной инфекции. *Врач. практика* 2000; 5: 25–27.
2. Серов В.Н., Музыкантова В.С., Калашников В.Г. Врожденная цитомегалия — клинко-анатомическая характеристика. *Акушерство и гинекология* 1992; 3–7: 33–36.
3. Симакова М.Г., Смирнова В.С., Дурова А.А., Овечко-Филлипова Л.Н. Клиника, диагностика и лечение внутриутробной инфекции. Там же. 1995; 4: 7–9.
4. Макаренко В.Д. Клініко-діагностична характеристика уражень кишок при цитомегаловірусній інфекції у дітей першого року життя. *Інфекц. хвороби* 1997; 4: 25–26.
5. Матвеев В.А. Цитомегаловирусная инфекция как фактор иммуносупрессии для детей первого года жизни. *Эпидемиология и инфекц. болезни* 1998; 6: 34–36.
6. Выдумкина С.П., Зазимко Л.А., Кузенкова А.В. Частота цитомегаловирусной инфекции среди лиц разных возрастных групп. *Вопр. вирусологии* 1999; 1: 19–21.
7. Таболин В.А., Володин Н.Н., Гераськин В.П. и др. Диагностика, клиника и лечение цитомегаловирусной инфекции у детей. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии* 1994; 3: 16–19.
8. Долгих М.С. Герпесвирусные инфекции у иммунодефицитных пациентов. *Тер. архив* 2001; 11: 59–65.
9. Баринский И.И. Роль герпетических инфекций в патологии человека. *Врач* 1994; 5: 5–8.
10. Ходак Л.А. Цитомегаловирусная инфекция у детей. *Харьков. мед. журн.* 1997; 1: 44–46.
11. Руденко А.О., Муравська Л.В. Герпесвірусні інфекції людини — світова проблема. *Інфекц. хвороби* 2001; 2: 5–11.
12. Трубина Л.М., Кольцова И.Г. TORCH-інфекції в неонатології і педіатрії. *Так само.* 1999; 4: 5–10.
13. Веденеева Г.Н., Фоменко Б.А., Евсюкова И.И., Сельков С.А. Состояние и последующее развитие новорожденных детей от матерей с цитомегаловирусной инфекцией. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии* 1997; 3: 25–29.
14. Кешишян Е.С. Внутриутробная цитомегаловирусная и герпетическая инфекции. *Мед. помощь* 1994; 1: 29–31.
15. Рахманова А., Пригожина В., Неверов В. Цитомегаловирусная инфекция. *Мед. газета* 2000; 27: 8.
16. Русанова Н.Н., Коченгина С.А., Бузиашвили Л.Ю. Клинико-иммунологическая характеристика цитомегаловирусной инфекции у детей первых месяцев жизни. *Материнство и детство* 1992; 37, 1: 28–29.
17. Чешик С.Г., Малышев Н.А., Досев Л.Д. и др. Внутриутробное инфицирование плода вирусом цитомегалии и субклиническая форма инфекции у новорожденного. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии* 1995; 2: 20–24.
18. Учайкин В.Ф. Руководство по инфекционным болезням. М.: ГЭОТАР-МЕД, 1998. 810 с.
19. Ожегов А.М., Мальцев С.В., Шакирова Э.М. Рабочий вариант классификации цитомегаловирусной инфекции у детей. *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии* 2000; 4: 21–23.

20. Сидорова И.С., Черниенко И.Н. Внутриутробные инфекции: хламидиоз, микоплазмоз, герпес, цитомегалия. Там же. 1998; 3: 7–13.
21. Кулаков В.И., Гуртовой Б.Л., Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л. Цитомегаловирусная инфекция в акушерстве (В помощь практикующему врачу). М.: ГЭОТАР-МЕД, 2001. 32 с.
22. Чернышова Л.И. Цитомегаловирусная инфекция. Сучасні інфекції 1999; 3: 71–79.
23. Богатирьова Р.В. Материнсько-плодова інфекція: TORCH-синдром: пренатальна діагностика, лікування, профілактика. Педіатрія, акушерство та гінекологія 1998; 6: 70–74.
24. Ушакова Н.Г., Такташев Р.А., Епинетова Е.Н., Касаткина Н.В. Гематологические изменения при цитомегаловирусной инфекции у детей раннего возраста. Педиатрия 1996; 1: 91–92.
25. Прилуцкий А.С., Майлян Э.А., Туйнов В.А. и др. Цитомегаловирусные инфекции. Нов. медицины и фармации 2001; 21–22: 31–35.
26. Крамарев С.О., Ходак Х.А., Навет Т.І. Цитомегаловірусна інфекція у дітей. Педіатрія, акушерство та гінекологія 1998; 4: 47–51.
27. Крамарев С.О. Герпетична інфекція у дітей. Так само. 1997; 2: 5–8.
28. Вельтищева Е.Ю., Нусан Л.Г., Видута О.Д., Салмова Т.С. Вирусспецифические и неспецифические иммунные комплексы в диагностике цитомегаловирусного гепатита новорожденных. Педиатрия 1996; 1: 35–36.
29. Возіанова Ж.І. Інфекційні і паразитарні хвороби. К.: Здоров'я, 2001. Т. 1. 854 с.
30. Матвеев В.А., Козинец О.Д., Сонькин Л.И. Клиническая картина врожденной цитомегаловирусной инфекции у детей первого года жизни. Педиатрия 1992; 1: 44–47.

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ПРИРОДЖЕНОЇ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

І.Ю. Труш, С.В. Кузнєцов

Проаналізовані дані літератури, які стосуються клінічної характеристики природженої цитомегаловірусної інфекції у дітей. Виділений найбільш характерний симптомокомплекс цієї патології, який дозволить лікарям практичної медицини своєчасно діагностувати захворювання та адекватно підійти до фармакотерапії.

Ключові слова: цитомегаловірусна інфекція, діти, природжена інфекція.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUSAL INFECTION (THE REVIEW OF THE LITERATURE)

I.Yu. Troosh, S.V. Kuznetsov

Main facts of literature about clinical characteristics of congenital cytomegaloviral (CMV) infection at children were analyzed. The most characteristic syndromes of this pathology were picked out for a diagnostic of CMV-infection in time and administer of adequate therapy.

Key words: cytomegaloviral infection, children, congenital infection.

Поступила 17.02.2003

ПРИМЕНЕНИЕ ЭСПА-ЛИПОНА (α -ЛИПОВОЙ КИСЛОТЫ) У МАЛЬЧИКОВ-ПОДРОСТКОВ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ ВАРИАНТОМ ТЕЧЕНИЯ ГИПОТАЛАМИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПУБЕРТАТНОГО ПЕРИОДА

О.О. Хижняк

Институт охраны здоровья детей и подростков АМН Украины, г. Харьков

Представлен материал о возможности применения эспа-липона (α -липоевой кислоты) у мальчиков-подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода. Даны клинико-лабораторная характеристика больных и критерии отбора для лечения. Сделан вывод об эффективности и безопасности применения препарата.

Ключевые слова: гипоталамический синдром пубертатного периода, мальчики-подростки, метаболический синдром, лечение, α -липоевая кислота.

Гипоталамический синдром пубертатного периода (ГСПП) является довольно распространенным заболеванием подросткового возраста и характеризуется эндокринными, вегетативными, обменными и трофическими расстройствами. По данным некоторых авторов, у 44 % больных при обследовании можно выявить симптомокомплекс, тождественный метаболическому синдрому (МС) взрослых [1].

С конца 80-х годов XX ст. после описания G. Reaven «синдрома X» [2] практически во всех странах мира ведутся исследования по изучению этиологии, патогенеза, осложнений этого состояния. Для МС патогномичными признаками являются инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе или инсулиннезависимый сахарный диабет, абдоминальное ожирение, артериальная гипертензия, дислиппротеинемия, нарушения в системе гемостаза [3, 4]. В последние годы многочисленными исследованиями, направленными на изучение патофизиологических и патофизиологических механизмов развития МС, убедительно доказано, что при данном состоянии имеется чрезвычайно высокий суммарный риск развития ишемической болезни сердца и других заболеваний, обусловленных атеросклерозом [5, 6]. Снижение чувствительности тканей-мишеней к действию инсулина и вызванную этим гиперинсулинемию можно считать основным патогенетическим фактором развития метаболических расстройств. При этом происходит усиление липолиза в жировых депо, повышение концентрации свободных жирных кислот, усиление синтеза триглицеридов (ТГ) в печени, повышение содержания в крови липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) и, как следствие, снижение уровня холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП). Абдоминальное

ожирение также может быть пусковым механизмом развития гипертриглицеридемии и других метаболических нарушений, связанных с инсулинорезистентностью [7].

Одним из клинических вариантов течения ГСПП, по нашему мнению, является метаболический, характеризующийся некоторыми или всеми компонентами метаболического X синдрома взрослых. Наиболее часто у подростков с этим вариантом течения ГСПП отмечаются следующие клинические признаки заболевания: гиперинсулинемия; нарушение толерантности к глюкозе; повышение уровня липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и/или снижение уровня ЛПВП; транзиторная и/или стойкая артериальная гипертензия; абдоминальное ожирение.

У подростков с ГСПП, особенно при выраженном абдоминальном ожирении, уже в 14–15 лет можно диагностировать начальные проявления дислиппротеинемии. Обнаруженные у детей нарушения являются факторами повышенного риска развития атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний в старшем возрасте и поэтому требуют своевременной и эффективной медикаментозной коррекции. Тем не менее, несмотря на многочисленные схемы терапии подростков с ГСПП, предложенные методы лечения не всегда обладают высокой эффективностью.

С момента открытия α -липоевой (тиоктовой) кислоты прошло более 50 лет. За это время препараты на основе α -липоевой кислоты все шире и шире используются врачами многих специальностей, в частности эндокринологами. Являясь препаратом метаболической природы, α -липоевая кислота оказывает максимальный терапевтический эффект при минимальном нарушении гомеостаза в организме. Это преимущество очень важно учитывать

в детской эндокринологической практике, особенно у детей в период становления, роста молодого организма и полового созревания.

К настоящему времени проведены перспективные, рандомизированные, двойные слепые, плацебоконтролируемые клинические исследования, которые подтверждают высокую эффективность и безопасность препаратов α -липовой кислоты (ALADIN, DEKAN, ORPIL) при лечении больных с нейропатиями различного генеза (алкогольных, диабетических и др.), автономными диабетическими нейропатиями, а также при профилактике многообразных осложнений сахарного диабета.

Эспа-липон, участвуя в окислительном декарбоксилировании пирувата и α -кетокислот, предотвращает образование конечных продуктов гликирования, способствует максимальной утилизации глюкозы. Препарат обладает мощным антиоксидантным потенциалом, как прямым, так и опосредованным системой глутатиона.

В качестве лекарственного препарата α -липовая кислота оказывает гипогликемическое (повышая чувствительность к инсулину), гиполипидемическое, энергетическое и нейротропное действие. При ее применении в достаточных дозах повышается чувствительность инсулиновых рецепторов и внутриклеточный транспорт глюкозы и, как следствие, снижается инсулинорезистентность. Под влиянием α -липовой кислоты, подавляющей процессы высвобождения жирных кислот из жировой ткани, уменьшается образование холестерина и его атерогенных фракций [8].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности применения препарата «Эспа-липон» («Эспарма», Германия) для коррекции дислипотеинемии у мальчиков-подростков с ГСПП.

Объект и методы. Обследовано 15 мальчиков-подростков с диагнозом ГСПП, средний возраст которых составил $(15,7 \pm 0,4)$ года, которые ранее прошли 14-дневный курс лечения в условиях детского эндокринологического стационара. Традиционная терапия включала в себя диуретики, витамины группы В, препараты, нормализующие сосудистый тонус, курс лечебной физкультуры, физиотерапию. Результатом этого лечения было улучшение общего самочувствия больных, в то время как показатели липидного спектра крови, уровни иммунореактивного инсулина (ИРИ) и АД, а также индекс массы тела (ИМТ) оставались без существенной динамики. Учитывая низкую эффективность традиционной терапии у больных данной группы, назначение им α -липовой кислоты было целесообразно и патогенетически обосновано. Больные прини-

мали препарат «Эспа-липон» в дозе 600 мг перорально за 30–40 мин до еды один раз в сутки в течение 2 мес.

Клиническое обследование включало в себя определение физического развития пациентов с использованием перцентильных диаграмм, вычисление ИМТ, индекса «окружность талии/окружность бедер» (ОТ/ОБ), мониторинг АД. Радиоиммунологическим методом определяли содержание ИРИ в крови, ферментативным — уровень общего холестерина (ОХ), ТГ, ЛПВП с использованием стандартных наборов фирмы «Cormay Multi» (Польша). По стандартной методике проводили расчет содержания в крови ЛПНП, ЛПОНП, коэффициента атерогенности. Больным проводили стандартный тест толерантности к глюкозе с определением уровня гликемии глюкозооксидационным методом.

Контрольную группу составили 15 здоровых сверстников.

Результаты и их обсуждение. До начала лечения больные предъявляли жалобы на частые головные боли, избыточную массу тела, повышение АД. При объективном осмотре у данных подростков диагностировано абдоминальное ожирение 2–3-й степени (ИМТ > 30 кг/м²; ОТ/ОБ > 1). Систолическое артериальное давление составляло 140–150 мм рт. ст., диастолическое — 90–100 мм рт. ст. При обследовании выявлен повышенный уровень ИРИ в крови — $(263,83 \pm 4,11)$ нмоль/л; низкий уровень гликемии после стандартной нагрузки глюкозой — $(3,8 \pm 0,6)$ ммоль/л; высокий уровень ЛПОНП — $(0,28 \pm 0,19)$ ммоль/л против $(0,14 \pm 0,01)$ ммоль/л в контроле; высокий уровень ТГ — $(1,09 \pm 0,11)$ ммоль/л по сравнению с $(0,73 \pm 0,08)$ ммоль/л в контроле; низкий уровень ЛПВП — $(1,01 \pm 0,04)$ ммоль/л против $(1,32 \pm 0,05)$ ммоль/л ($p < 0,05$) в контроле. Обращает на себя внимание тот факт, что у больных данной группы, несмотря на выраженное ожирение и наличие положительной корреляции между ОХ и ИМТ, достоверного повышения уровня ОХ в крови не выявлено.

После курса лечения препаратом «Эспа-липон» в достаточной суточной дозировке 600 мг у 80 % больных отмечена нормализация показателей ЛПВП, ЛПНП, ТГ, средние значения которых представлены в таблице. У остальных больных эти показатели имели тенденцию к нормализации, однако не достигали возрастной нормы по сравнению с аналогичными показателями в контрольной группе.

Достоверное снижение уровня ИРИ в крови зарегистрировано у 66,7 % пациентов (таблица). Полученные результаты свидетельствуют о снижении инсулинорезистентности у больных благодаря нормализации чувствительности периферических рецепторов к дей-

Динамика показателей липидного спектра крови и уровня инсулина в сыворотке крови у больных с гипоталамическим синдромом пубертатного периода на фоне терапии эспа-липоном 600

Показатель липидного обмена	До лечения	Через 2 мес после лечения
ОХ, ммоль/л	4,24±0,29	4,00±0,16
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,01±0,04	1,20±0,06*
ТГ, ммоль/л	1,09±0,11	0,84±0,09*
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,28±0,19	0,18±0,07*
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,94±0,23	2,35±0,16*
ИРИ, ммоль/л	263,83±4,11	175,26±6,89*

* $p < 0,05$.

ствию инсулина [10]. Также выявлена четкая тенденция к снижению массы тела. У 46,7 % отмечено снижение уровня АД, вероятно, вследствие нормализации функции вегетативной нервной системы. Переносимость препарата всеми больными была очень хорошей, побочных явлений не зарегистрировано.

Выводы

Применение препарата «Эспа-липон» для лечения подростков с гипоталамическим синдромом пубертатного периода позволяет достичь нормализации показателей липидного обмена, артериального давления; снижения

массы тела и уменьшения проявления инсулинорезистентности.

Указанные эффекты способствуют уменьшению риска развития сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний, обусловленных ранним формированием атеросклероза сосудов.

В связи с высокой эффективностью и хорошей переносимостью препарат «Эспа-липон» может быть рекомендован для лечения пациентов с метаболическим вариантом течения гипоталамического синдрома пубертатного периода.

Список литературы

1. Болотова Н.В., Дронова Е.Г., Лазебникова С.В. Распространенность, факторы риска и возможность коррекции метаболического синдрома у детей с различными формами ожирения. Актуальные вопросы эндокринологии. Тез. докл. III Всерос. науч.-практ. конф. Пермь, 2000: 193.
2. Reaven D.M. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37: 1595–1607.
3. Болотова Н.В., Аверьянов А.П., Дронова Е.Г., Лазебникова С.В. Метаболический синдром — актуальная проблема современности. Роль рационального питания в его коррекции: Метод. рекомендац. Саратов: Изд-во Саратов. мед. ун-та, 2002. 19 с.
4. Швец Н., Бенца Т. Метаболический синдром: методы ранней диагностики и лечения. *Ліки України* 2002; 9: 11–14.
5. Метельская В.А. Сочетание компонентов метаболического синдрома у лиц с артериальной гипертонией и их связь с дислипидемией. *Тер. архив* 1998; 2: 19–23.
6. Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Кластер факторов высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний: метаболический синдром. *Международ. мед. журн.* 1999; 2: 21–24.
7. Мамедов М.Н., Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Связь абдоминального типа ожирения и синдрома инсулинорезистентности у больных артериальной гипертонией. *Кардиология* 1999; 9: 18–22.
8. Щербакова М.Ю., Самсыгина Г.А., Мурашко Е.В. О первичной профилактике атеросклероза у детей группы высокого риска. *Леч. врач* 2000; 5–6: 18–21.
9. Касаткина Э.П., Одуд Е.А., Сивоус Г.И., Сичинава И.Г. Современные подходы к ранней диагностике и лечению специфических осложнений сахарного диабета у детей и подростков. Там же: 16–19.
10. Щербак А.В. Эспа-липон — надежный и эффективный препарат для лечения диабетической нейропатии. *Диабетик* 2000; Май-июнь: 34–37.

ЗАСТОСУВАННЯ ЕСПА-ЛІПОНУ (α-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ) У ХЛОПЦІВ-ПІДЛІТКІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ ВАРІАНТОМ ГІПОТАЛАМІЧНОГО СИНДРОМУ ПУБЕРТАТНОГО ПЕРІОДУ

О.О. Хижняк

Представлено матеріал про можливість застосування еспа-ліпону (α-ліпоєвої кислоти) у хлопців-підлітків з гіпоталамічним синдромом пубертатного періоду. Дано клініко-лабораторну характеристику хворих і критерії відбору для лікування. Зроблено висновок про ефективність та безпеку застосування препарату.

Ключові слова: гіпоталамічний синдром пубертатного періоду, хлопці-підлітки, метаболічний синдром, лікування, α-ліпоєва кислота.

USE OF ESPA-LIPON (α -LIPOIC ACID) IN TEEN-AGE BOYS WITH A METABOLIC VARIANT OF HYPOTHALAMIC SYNDROME OF PUBERTY

O.O. Khyzhnyak

Material about possibility of Espa-Lipon (α -lipoic acid) practical application in teen-age boys with hypothalamic syndrome of puberty has been presented. Clinical and laboratory characteristics of patients and certain criteria of their selection for further treatment have been given. The conclusion on effectiveness and safety of the drug application has been adduced.

Key words: hypothalamic syndrome of puberty, teen-age boys, metabolic syndrome, treatment, α -lipoic acid.

Поступила 03.12.2002

НІТРАТНЕ НАВАНТАЖЕННЯ ОРГАНІЗМУ ЯК ОДИН З ПАТОГЕНЕТИЧНИХ ЛАНЦЮГІВ РОЗВИТКУ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНОЇ АНЕМІЇ У ДІТЕЙ РАНЬОГО ВІКУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

М.М. Фастовець

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

За даними літератури діти раннього віку являють собою групу населення, найбільш чутливу до розвитку залізодефіцитної анемії (ЗДА) і дії нітратів. Нітратне навантаження поглиблює дефіцит заліза, виснажує його запаси в організмі, негативно впливає на баланс залізотранспортних білків і є одним з патогенетичних ланцюгів розвитку ЗДА.

Ключові слова: діти раннього віку, залізодефіцитна анемія, нітратне навантаження організму.

На залізодефіцитну анемію (ЗДА) в світі страждає близько 2 млрд. чоловік, тобто 1/3 всього населення Землі [1]. Відповідно до даних ВОЗ, дефіцит заліза визначається як мінімум у 20–25 % немовлят, у 43 % дітей у віці до 4 років і у 37 % дітей 5–12 років. Навіть у розвинених країнах ці показники не нижче за 12 % у дітей до 4 років і 7 % — у дітей від 5 до 12 років. У дітей раннього віку ЗДА спостерігається у 26–60 %, становить більш 90 % від усіх видів анемії і є найбільш розповсюдженою доброякісною гемопатією [2].

На перший погляд, може скластися думка, що про ЗДА на сьогоднішній день майже все відомо. Але тоді виникає питання: чому ж ця патологія залишається такою розповсюдженою і не завжди коригується залізовміщувачими препаратами?

До недавнього часу причинами розвитку сидеропенії у дітей раннього віку вважали: недостатнє надходження заліза від матері до плоду внутрішньоутробно через дефіцит заліза у жінок, гестози другої половини вагітності, фетоплацентарну недостатність, хронічні запальні процеси, що загострюються в цей період, недоношеність, багатопліддя; аліментарний дефіцит заліза при несвоєчасному введенні м'ясних і рибних страв підгодовування, які є основними поставниками харчового заліза; порушення абсорбції заліза внаслідок знижен-

ня продукції соляної кислоти і зменшення часу, необхідного для всмоктування заліза [3, 4].

Дані сучасної літератури свідчать про те, що цей перелік причин, які негативно впливають на баланс заліза в інтенсивно зростаючому організмі, досить неповний. Слід зауважити, що вміст заліза в організмі залежить також від біотопів місцевості, в якій проживає населення. Деякі автори [5] виявили у дітей, які мешкають на забрудненій радіонуклідами території Брянської області, анемії, що супроводжуються дефіцитом заліза в організмі, в 44,5 % випадків. У решти ці стани були зумовлені порушенням синтезу гемоглобіну чи недостатнім утворенням еритроцитів.

В останні роки відзначають перерозподіл структури анемічних станів та збільшення полідефіцитних анемії. Досліджено, що у 37 % дітей контрольованих регіонів Київської, Житомирської та Чернігівської областей анемії мають поліетіологічний характер. У 2 % обстежених вони супроводжуються підвищенням вмісту заліза в організмі [5].

Все частіше зустрічаються публікації про негативний вплив екологічних чинників на розвиток тієї чи іншої патології, хоча ще кілька десятиліть тому екологічний фактор широко використовувався і традиційною, і нетрадиційною медициною як невід'ємна частина оздоровчого комплексу.

На сьогодні, безумовно, одними з пріоритетних забруднювачів навколишнього середовища є сполуки азоту, зокрема нітрати. Слід відзначити, що переважна більшість території України є екологічно несприятливими регіонами у забрудненні нітратами та нітритами ґрунту, ґрунтових вод, питної колодязної води та продуктів харчування переважно рослинного походження. За останні два десятиліття «географія» забруднення нітратами продукції суттєво розширилася [6, 7].

Нітрати є солями азотної кислоти, які накопичуються в продуктах харчування і воді при надлишковому вмісті в ґрунті азотних добрив.

Нітрати надходять в організм людини з водою і продуктами харчування переважно рослинного походження. Немовлята отримують нітрати також з материнським і коров'ячим молоком, водою при розведенні молочних сумішей, овочевими соками, пюре й ін. [8].

При надходженні в організм нітрати активно всмоктуються в шлунково-кишковому тракту та потрапляють у кров. З кров'ю нітрати розносяться по всьому організму, їх можна виявити у всіх біологічних рідинах: сироватці крові, слині, сечі, поті й молоці. При цьому частина нітратів бактеріальною мікрофлорою кишечника відновлюється до ще більш токсичної форми — нітритів. Основний шлях виведення нітратів і нітритів — через нирки. Виявлено, що за добу виділяється з сечею 60–70 % нітратів, з фекаліями — 10–20 %, а лише близько 10 % залишається в органах і тканинах [9].

Слід зазначити, що нітрати не тільки надходять до організму ззовні, але й утворюються в ньому, тобто у малій кількості нітрати постійно присутні в організмі людини і не викликають патологічних змін [10]. Всі біди починаються тоді, коли нітратів стає надто багато. Можливий розвиток гострого нітратного отруєння. В умовах тривалого хімічного забруднення докілька метгемоглобіноутворювачами складаються передумови для формування хронічної нітратної інтоксикації [11].

Дослідниками США, Німеччини, Чехії, Росії встановлено, що нітрати і нітрити викликають у людини метгемоглобінемію, патологію нервової і серцево-судинної систем, рак шлунка [12]. У дітей нітрати призводять до розвитку захворювань крові — анемії, у ембріонів — до ембріональної анемії [13].

Слід зауважити, що діти, а в першу чергу діти раннього віку, більш, ніж дорослі, схильні як до розвитку дефіциту заліза, так і до нітратного навантаження організму. Це пов'язано з цілим рядом фізіологічних особливостей дитячого організму.

У дитини запаси заліза в організмі малі, а потреби в ньому в процесі розвитку великі. У

4–6 міс життя запаси заліза в дитячому організмі суттєво знижуються, і немовлята потребують значно більшої його кількості. Додаткове залізо необхідне для утворення еритроцитів і росту. Під час першого року життя дитина повинна потроїти масу тіла і подвоїти запаси заліза. Відповідно, в цей період потреби в цьому мікроелементі значно зростають, і вірогідність розвитку дефіциту заліза велика [14].

Висока чутливість дитячого організму до дії нітратів пояснюється тим, що, по-перше, у дітей раннього віку недостатньо розвинена ферментативна система, спроможна відновлювати метгемоглобін у гемоглобін; по-друге, фетальний гемоглобін, що складає значну частину загального гемоглобіну у немовлят, може легше перетворюватися в метгемоглобін під дією нітратів; по-третє, грудні діти майже в 10 разів більше споживають рідини в перерахунок на масу тіла, ніж дорослі, і, відповідно, є можливість більшого надходження нітратів до організму; вчетверте, у дітей до року чутливість до нітратів значно зростає завдяки пониженій кислотності шлунка [15].

При пониженій або близькій до нейтральної кислотності шлунка, характерній для дітей першого року життя, погіршується всмоктування заліза, а із нітратів утворюються нітрити [8]. Отже, цей фактор спричиняє як нітратне навантаження організму, так і розвиток ЗДА у дітей.

ЗДА з сучасних позицій визначається як клініко-гематологічний синдром, в основі якого лежить порушення синтезу гемму внаслідок дефіциту заліза, що розвивається при різних фізіологічних або патологічних процесах [17].

В патогенезі ЗДА вирішальне значення мають недостатнє надходження заліза в кістковий мозок і порушення синтезу гемоглобіну. Це призводить до зниження вмісту заліза в клітинах-попередниках еритропоєзу і в зрілих циркулюючих еритроцитах, підсилення неефективного еритропоєзу при високій активності еритропоєтина. Важливу роль в генезі ЗДА як у дітей, так і у дорослих відводять зниженню тривалості життя циркулюючих еритроцитів, їх гемолізу внаслідок композиційних порушень структури ліпідного складу мембран [17, 18].

Недостатність заліза визначається як дефіцит його загальної кількості, зумовлений невідповідністю між підвищеними потребами організму в залізі і його надходженням або втратами, що призводить до негативного балансу.

Найбільш типовими строками маніфестації ЗДА в ранньому віці є 6–18-й місяць.

Класичними лабораторними ознаками ЗДА є низький вміст заліза в сироватці крові, кістковому мозку і депо.

Після виснаження запасів заліза розвивається ЗДА (клінічно виражений дефіцит заліза). Синтез гемоглобіну й інших залізовміщуючих сполучень, необхідних для метаболізму, обмежений. Спостерігається гіпохромія, мікроцитоз, низький рівень заліза в сироватці крові, збільшення загальної і латентної залізовв'язуючої здатності сироватки, концентрації еритроцитарного протопорфірину, зниження кількості феритину, рівня гемоглобіну та зменшення трансферину [19, 20].

Яким же чином нітратне навантаження впливає на баланс заліза в організмі і викликає його дефіцит?

Відомо, що при надходженні нітратів у кров утворюється метгемоглобін. Деякі автори вважають, що головною причиною всіх негативних явищ є не стільки нітрати, скільки їх метаболіти — нітрити. Саме нітрити при взаємодії з гемоглобіном перетворюють його на метгемоглобін, не спроможний переносити кисень [21].

При окисненні гемоглобіну нітратом натрію в метгемоглобін на проміжних етапах утворюються нітратні й нітритні аніони, оксид і діоксид азоту. В умовах *in vivo* перетворення гемоглобіну на МетНб відбувається через взаємодію радикала NO_2 з двохвалентним залізом гему. Після надходження в кров іони NO_2 проникають через еритроцитарні мембрани, порушують їх структуру і вступають у зв'язок з гемоглобіном. Кров'яний пігмент переходить в метгемоглобін, що містить трьохвалентне залізо, а іони NO_2 відновлюються в NO [22].

Вплив NO в організмі також опосередковується взаємодією з іонами заліза. NO , що утворився в клітинах, транспортується через клітинні мембрани назовні у вигляді низькомолекулярних нітрозильних комплексів заліза з лігандами. При цьому розтрачуються внутрішньоклітинні фонди відновленого заліза [23, 24].

Таким чином, процес метгемоглобінутворення супроводжується виснаженням запасів заліза в організмі. В дитячому організмі, в якому вміст заліза часто не відповідає його підвищеним потребам, додаткове розтрачення заліза на утворення метгемоглобіну призводить до негативного балансу цього мікроелементу в організмі. При цьому руйнуються і еритроцити [25], і гемоглобін, знижується їх кількість в сироватці крові.

У людини в нормальному стані міститься в крові близько 2 % метгемоглобіну. Метгемоглобінемію розрізняють за ступенями тяжкості: безсимптомна (МетНб — 2,5–5 %), легка (МетНб — 5–10 %), середня (МетНб — 10–20 %) з ціанозом та тахікардією, тяжка (МетНб — більше 20 %) з ціанозом, тахікардією, нудотою, блюванням. При вмісті МетНб

більш ніж 50 % настає смерть, схожа на смерть від задухи [9].

Концентрація метгемоглобіну в крові регулюється метгемоглобінредуктазою, яка відновлює метгемоглобін в гемоглобін. Метгемоглобінредуктаза починає вироблятися у людини тільки з трьохмісячного віку, але протинітратні механізми у дитини формуються лише к одному року [26], тому діти до року перед нітратами беззахисні.

В багатьох літературних джерелах визначення вмісту метгемоглобіну крові вважається основним лабораторним показником, що характеризує нітратне перевантаження організму. Але існують доведені дані, що навіть при великих концентраціях нітратів у крові (2215 мг/кг) вміст метгемоглобіну становить лише 2,1–4,5 %, що набагато менше за небезпечні концентрації [26]. Відсутність підвищення метгемоглобіну при нітратному перевантаженні спостерігалася і в дослідях *in vitro* [22].

Деякі автори [9] вважають, що якщо кількість МетНб не перевищує 5–15 %, то таку форму метгемоглобінемії слід вважати «безсимптомною», і вона свідчить не про легкість процесу, а про його хронічність.

Негативний вплив метгемоглобінутворювачів на баланс заліза в організмі опосередковується і дією на залізотранспортні білки плазми крові. Нітрит натрію викликає суттєві зміни у вмісті Fe^{3+} -трансферину і Cu^{2+} -церулоплазміну.

Fe^{3+} -трансферин здійснює транспорт заліза в різні клітини, де забезпечує функцію залізовміщуючих білків і ферментів, зокрема гемоглобіну, цитохромів та інших гемових білків. Cu^{2+} -церулоплазмін забезпечує окиснення іонів заліза та їх включення в апотрансферин. При нітратному навантаженні зростає фонд Fe^{3+} -трансферину і знижується фонд Cu^{2+} -церулоплазміну. Пришвидшене окиснення Fe^{2+} в Fe^{3+} начебто дублює дію церулоплазміну.

Відомо, що при розвитку ЗДА кількість трансферину зменшується внаслідок зменшення його насичення залізом. В умовах же нітратного навантаження, навпаки, фонд трансферину зростає. Це можна пояснити тим, що при даному стані в крові утворюється значна кількість нітрозильних комплексів заліза, які в процесі вивільнення NO окислюють залізо до трьохвалентного стану, при якому воно приєднується до трансферину і збільшує його фонд [10].

В процесі окиснення гемоглобіну в метгемоглобін утворюються радикальні метаболіти: HO_2 , O_2 , OH , NO_2 [22], тобто метгемоглобінутворення — міцний радикалгенеруючий процес. ЗДА навіть в умовах відсутності нітратного навантаження супроводжується дефіцитом антиоксидантних ферментів [27]. При

поєднанні обох цих факторів антиоксидантний захист організму значно страждає. Відмічено, що в організмі існують протинітратні механізми. В процесі детоксикації нітратів також утворюються вільні радикали, що ще більше погіршує антиоксидантні властивості організму [7].

Таким чином, діти раннього віку — група населення, найбільш чутлива до розвитку ЗДА і впливу нітратів. Нітратне навантаження поглиблює дефіцит заліза в організмі, виснажує його запаси, негативно впливає на баланс залізотранспортних білків і виступає одним з патогенетичних ланцюгів розвитку ЗДА.

Список літератури

1. Ладодо К.С., Боровик Т.Э., Семенова Н.Н. Эффективность использования специализированного лечебно-профилактического продукта «Гемалад» у детей с железодефицитной анемией. Рос. педиатр. журн. 2001; 3: 51–53.
2. Viteri F.E. Screening for iron deficiency anemia by drug history in a high risk population. Biomed. Environ Sci. 1998; 11, 1: 46–60.
3. Казакова Л.М. Профилактика дефицита железа в группе риска по этой патологии. Педиатрия 1997; 2: 88–90.
4. Vazquez-Seoant P., Windom R., Pearson H. Iron deficiency infancy and childhood. New Engl. J. Med. 1985; 313: 1239–1240.
5. Медицина дитинства; Під ред. П.С. Мошчича. К.: Здоров'я, 1999. Т. 3: 604–633.
6. Ажила Я.И., Реутов В.П., Каюшин Л.П. Экологические и медико-биологические аспекты проблемы загрязнения окружающей среды нитратами и нитритами. Физиология человека 1990; 16, 3: 131–149.
7. Горішна О.В. Екологія довкілля і стан здоров'я дітей. Антропогенна дія нітратів. Перинатологія та педіатрія 2001; 1: 60–64.
8. Габович Р.Д., Припутина Л.С. Гигиенические основы охраны продуктов питания от вредных химических веществ. М.: Медицина, 1990. 93 с.
9. Гоженко А.И., Доренский В.С., Рудина Е.И. Причины и механизмы интоксикации нитратами и нитритами. Медицина труда и промышленная экология 1996; 4: 15–21.
10. Дмитренко Н.П., Сноз С.В., Шандренко С.Г. Влияние акцепторов оксида азота на критериально значущие биохимические показатели при нитратной нагрузке. Совр. проблемы психологии 1998; 1: 24–28.
11. Траверсе Г.М., Горішна О.В. Корекція кверцетином антиоксидантного захисту організму дітей, які постійно вживають воду з підвищеним вмістом нітратів. Медицина сьогодні і завтра 2001; 4: 95–96.
12. Barret J.H., Parslow R.S., McKinney P.A. Nitrate in drinking water and the incidence of gastric, esophageal and brain cancer in Yorkshire, England. Cancer Causes Control 1998; 19: 153–159.
13. Краснушкин А., Абасашвили Г. Экология жилища — факторы риска. Технологии строительства 1999; 1: 5–17.
14. Цымбал И.Н. Железодефицитная анемия у детей. Леч. врач 2001; 10: 22–27.
15. Ємченко Н. Знайомі і незнайомі нітрати. Біологія і хімія в школі 1997; 1: 2–7.
16. Упо Н., Tsudo K. Iron status and exercise. Nippon-Rinsho. 1991; 46, 3: 621–626.
17. Соболева М.К., Манакова Т.Е. Эритропоэтическая активность плазмы у здоровых и больных железодефицитной анемией детей. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1993; 1: 31–33.
18. Соболева М.К., Шаранов В.И., Грек О.Р. Жирные кислоты липидной фракции эритроцитарных мембран и интенсивность перекисного окисления липидов при дефиците железа. Там же. 1994; 6: 600–603.
19. Пивник А.В., Подберезин М.М., Кременецкая А.М. Клинико-гематологическая характеристика различных форм анемий. Гематология и трансфузиология 2000; 2: 3–7.
20. Block J., Halliday J. et al. Iron metabolism in health and disease. W.B. Saunders company, 1994.
21. Горішна О.В. Вплив нітратного забруднення питної води на формування метгемоглобемії у дітей. Совр. пробл. токсикологии 2002; 1: 62–63.
22. Шугалей И.В., Целинский И.В., Малинина Т.В. О токсическом действии нитрита натрия. Гигиена и санитария 1991; 4: 49–53.
23. Lancaster J.R., Langrehr J.M., Bergonia H.A. EPR detection of heme and nonheme iron — containing protein nitrosylation by nitric oxid during rejection of rat heard allograft. J. Biol. Chem. 1992; 267, 16: 10994–10998.
24. Moncada S., Palmer R.M.G., Higgs E.A. Nitric oxide: physiology, pathophysiology and pharmacology. Pharmacol. Rev. 1999; 43, 1: 109–142.
25. Van der Vliet A. Interactions of peroxynitrite with human plasma and its constituents: oxidative damage and antioxidant depletion. Biochem. J. 1994; 303, 2: 295–301.
26. Волкова Н.В. Гигиенические значения нитратов в плане отдаленных последствий их действия на организм. Л.: Медицина, 1980. 208 с.
27. Синевич О.Ю., Степнов М.И. Железодефицитная анемия у детей раннего возраста: некоторые аспекты метаболических нарушений, их медикаментозная коррекция. Педиатрия 2002; 2: 54–59.

НИТРАТНАЯ НАГРУЗКА ОРГАНИЗМА КАК ОДНО ИЗ ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИХ ЗВЕНЬЕВ РАЗВИТИЯ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**М.Н. Фастовец**

По данным литературы дети раннего возраста представляют собой группу населения, наиболее чувствительную к развитию железодефицитной анемии (ЖДА) и воздействию нитратов. Нитратная нагрузка усугубляет дефицит железа, истощает его запасы в организме, отрицательно влияет на баланс железотранспортных белков и является одним из патогенетических звеньев развития ЖДА.

Ключевые слова: дети раннего возраста, железодефицитная анемия, нитратная нагрузка организма.

NITRAT LOAD OF THE ORGANISM AS ONE OF PATHOGENETIC CHAINS OF IRON DEFICIENCY ANEMIA IN INFANTS (LITERATURE REVIEW)**M.N. Fastovets**

Infants are a group of population which is mostly sensitive to the progress of iron deficiency anemia (IDA) and to the nitrat influence. Nitrat load extends makes iron deficit in the organism, exhausts its supply, negatively influences the balans of iron-transporting albumen and is one of the pathogenetic chains of the progress of IDA.

Key words: infants, iron deficiency anemia, nitrat load of the organism.

Поступила 12.12.2002

**ФАКТОРИ РИЗИКУ ТА УМОВИ ВИНИКНЕННЯ
БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМУ
ПРИ ГОСТРІЙ РЕСПІРАТОРНІЙ ВІРУСНІЙ ІНФЕКЦІЇ У НЕМОВЛЯТ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)****І.С. Шумейко****Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава**

Наведені дані про основні фактори ризику та умови виникнення бронхообструктивного синдрому у немовлят при гострій респіраторній вірусній інфекції. Викладено роль чинників внутрішнього та зовнішнього середовища у формуванні гіперреактивності бронхів та сенсibiliзації дитини.

Ключові слова: немовлята, гостра респіраторна вірусна інфекція, бронхообструктивний синдром, фактори ризику.

Одним із найчастіших ускладнень гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ) у дітей раннього віку є розвиток бронхообструктивного синдрому (БОС) [1].

Проблема БОС залишається актуальною через його широку розповсюдженість, нерідко тяжкий перебіг, розвиток ускладнень, а також через схильність до рецидивів цього стану (50 %) та можливість трансформації його в бронхіальну астму [1, 2].

На думку деяких дослідників, БОС — захисний механізм, спрямований на евакуацію бронхіального секрету, кашлевий рефлекс, виділення слизу із келихоподібних клітин та ін. [3]. При ГРВІ БОС є проявом обструктивного бронхіту, тобто гострого ураження бронхів з клінічними ознаками бронхіальної обструкції.

Підґрунтям у розвитку БОС при ГРВІ у дітей раннього віку є анатомо-морфологічні

особливості органів дихання. У грудній клітці середньозадній розмір приблизно дорівнює боковому, ребра від хребта відходять практично під прямим кутом, що обмежує екскурсію легень. Крім того, вузький просвіт бронхів, податливість хрящів бронхіального дерева та недостатній розвиток у респіраторних бронхіолах м'язових та еластичних волокон викликає їх легке спадання. Разом з тим гарна васкуляризація слизової оболонки, порушення колатеральної вентиляції внаслідок сиплості міжальвеолярної сполучної тканини спричиняють розвиток набряку та значну гіперсекрецію в'язкого бронхіального секрету келихоподібними клітинами [3–5].

Дослідниками встановлено взаємозв'язок вихідних показників легеневої функції та частоти розвитку захворювань, які супроводжуються свистячими хрипами у дітей першого року життя. Діти з низькими показниками

прохідності дихальних шляхів мали у чотири рази частіше свистячі хрипи при вірусних інфекціях. Ці дані свідчать про те, що розмір легень є важливим фактором для виникнення обструктивного синдрому. Хлопчики, зазвичай, мають легені меншого розміру, ніж дівчатка, що пояснює частіший розвиток у них обструктивного синдрому [5].

Серед збудників ГРВІ найбільше значення мають респіраторно-синцитіальний вірус (РС-вірус) та вірус парагрипу типу 3, рідше — віруси грипу, адено-, рино-, ентеровіруси. В сприятливих анатомо-фізіологічних та імунологічних умовах віруси значно пошкоджують та викликають запалення слизових оболонок дихальних шляхів та призводять до активації фосфоліпаз, накопичення різних біологічно-активних речовин (БАР), активації тромбоцитів та різних факторів звертання. Під час гострої фази вірусної інфекції у дихальні шляхи поступають в основному нейтрофіли. Ця відповідь регулюється ІЛ-8 [6]. Характерна активація нейтрофілів та підвищення в них рівня гранулоцитарних ензимів, а саме мієлопероксидази. Крім того, активну участь у відповіді макроорганізму на дію респіраторної вірусної інфекції приймають макрофаги та моноцити, в результаті чого посилюється запальний процес [7]. Респіраторні віруси також провокують специфічну та неспецифічну відповідь Т-клітин, в результаті чого CD4+CD8+Т-клітини приймають участь у противірусному імунному захисті. Наприклад, CD8+ -клітини є основним джерелом ФНО- α , який має важливий противірусний ефект. Крім того, віруси, а особливо РС-вірус, підвищують здатність базофілів до дегрануляції та виділення БАР. Важливим є і те, що віруси безпосередньо діють на H_2 -гістамінові рецептори [8].

Віруси також впливають на імунологічну реактивність дитини, оскільки їх антигени викликають імуносупресію та розторможують продукцію вірусспецифічних антитіл та ІgE, хоча ці зміни носять транзиторий характер [4, 9].

Особливе значення у виникненні ГРВІ має стан імунної системи дитини. Відомо, що в перші місяці життя дитини гуморальний імунітет забезпечується за допомогою антитіл, отриманих дитиною трансплацентарно та лактогенно, оскільки синтез своїх особистих антитіл недостатній. Велике значення має також недостатність місцевого імунітету слизових оболонок органів дихання та кишечника. Резистентність по відношенню до ряду мікробних, вірусних, харчових алергенів значною мірою залежить від наявності антитіл ІgA у плазмі крові та у секретах. Низький вміст ІgA у дітей першого року життя зумовлює їх

схильність до різних захворювань. Основна функція ScIgA заключається у протидії пасивному проникненню антигенів через слизові оболонки. Якщо дитина знаходиться на грудному вигодовуванні, то вона за добу пасивно отримує 1,5 г ScIgA. Діти, які вигодовуються штучно, позбавлені такого захисту, тому особливо часто мають прояви харчової алергії, дисбактеріозу кишечника та захворювань легень [10].

Вочевидь, що не лише специфічні зміни в бронхах при ГРВІ відіграють роль у виникненні БОС. За даними Н.П. Шабалова, РС-вірус у дітей одного й того ж віку може викликати гострий бронхіт як із БОС, так і без нього [11]. Іншим важливим аспектом патогенезу деякі автори вважають алергію, оскільки клінічно та патогенетично ці захворювання дещо подібні з бронхіальною астмою [12, 13]. Вірусній інфекції у даному випадку відводиться лише тригерна роль запуску БОС, особливо у дітей раннього віку. У літературі знаходяться як підтвердження цієї гіпотези [4, 5, 13], так і її заперечення. Існують дані, згідно з якими ГРВІ, перенесені в ранній період життя, попереджують розвиток алергічних захворювань [14].

Саме обтяжена спадковість по алергічній патології вважається одним із головних факторів ризику виникнення БОС. Суттєву роль у схильності до алергічної патології відіграє атопія. За даними багатьох наукових досліджень атопія характеризується високим коефіцієнтом спадковості (72–78 %), що наближає її до моногенно спадкових хвороб [10]. Ген атопії локалізується в 11 хромосомі. Маркерами атопії є дев'ять диференціювання Th0 CD4+ лімфоцитів у Т-хелпери другого типу — Th2, які виробляють цитокіни (ІЛ-4, ІЛ-5, ІЛ-10, ІЛ-13). Саме ці цитокіни мають пряме відношення до феномену атопії. Ключовим цитокіном, який підвищує синтез ІgE, є ІЛ-4 [4].

Після народження дитини одним із найголовніших факторів, який сприяє реалізації спадковості, є формування харчової алергії. На думку деяких дослідників, харчові алергени можуть бути безпосередньою та іноді єдиною причиною ураження органів дихання у дітей [15]. Повторними обструктивними бронхітами найчастіше страждають діти з алергічними проявами в анамнезі, у тому числі з харчовою алергією [16].

У дітей раннього віку на формування харчової алергії впливає ряд факторів, таких, як характер вигодовування дитини, фізіологічна незрілість шлунково-кишкового тракту, недостатня сформованість місцевого імунітету. При ранньому переводі дитини на штучне вигодовування, в умовах відносної недостатності ферментативного забезпечення, підвищеної

проникливості слизової оболонки шлунково-кишкового тракту, недостатності місцевих факторів захисту, незмінні макромолекули їжі можуть всмоктуватися у кров'яне русло, що призводить до сенсibiлізації організму.

Оскільки найчастіше при відсутності материнського молока діти вигодовуються коров'ячим молоком та сумішами на його основі, формується алергія саме до їх компонентів. Хоча багато з цих сумішей за кількістю харчових інгредієнтів наближені до жіночого молока, проте протеїни, що входять до їх складу, в антигенному відношенні залишаються сторонніми для дитячого організму. Відомо, що антигенні властивості мають глікопротеїни, молекулярна маса яких становить від 18 000 до 40 000 Да. Тому, зрозуміло, чому сенсibiлізація найчастіше розвивається саме до бета-лактоглобуліну. Його молекулярна маса становить 36000 Да, а концентрація цього білка у сироватці коров'ячого молока — від 3 до 5 г/л [17]. Крім того, при гідролізі бета-лактоглобуліну утворюється близько 100 пептидів з алергенними властивостями [18].

За даними ряду досліджень, протягом перших місяців життя відбувається масивне проникнення сторонніх макромолекул через слизову оболонку кишечника. Масштаби цього явища настільки великі, що протягом перших трьох років життя у 95 % дітей, які вигодовувалися штучно, виявлялися циркулюючі антитіла до білка коров'ячого молока [19]. У більшості дітей ці зміни мають переміжний характер, з віком зменшуються, по мірі того, як дозріває шлунково-кишковий тракт. У інших дітей таке антигенне навантаження стає першим поштовхом до розвитку алергічних захворювань.

Необхідно відзначити, що харчова алергія до білка коров'ячого молока може виникати і у дітей, які знаходяться виключно на грудному вигодовуванні [20]. В основі цього явища, на думку багатьох дослідників, лежить порушення функціонального стану шлунково-кишкового тракту у жінок-годувальниць, що призводить до підвищеної проникності ентероцитів для різних харчових алергенів та їх потрапляння у кровотік, а потім у молоко. Також не виключається можливість внутрішньо-утробної сенсibiлізації білками коров'ячого молока [21]. За даними зарубіжних дослідників, низький вміст імуноглобуліну А у материнському молоці, який здатний нейтралізувати алергени, призводить до сенсibiлізації дитини білком коров'ячого молока [22].

Підвищення рівня всмоктування білків коров'ячого молока характерні для дітей, які перенесли гіпоксію, дітей з внутрішньоутробною гіпотрофією та діареями. Найбільш виражені зміни проникності стінки кишечника

спостерігаються у дітей з алергічними проявами. Крім того, до підвищення проникності кишечника призводить призначення гормональної терапії [23].

Повноцінність функціонування та дозрівання ШКТ залежить також від стану мікрофлори кишечника. Після народження дитини ШКТ активно заселяється мікрофлорою, насамперед це мікрофлора матері. Дисбіотичні зміни у кишечнику посилюють можливість розвитку харчової сенсibiлізації. У дітей, які перебувають на штучному вигодовуванні, завжди виражений змішаний дисбіоз кишечника [24].

Нажаль, лише поодинокі дослідження присвячені ролі мікробного біоценозу кишечника у дітей з гострими захворюваннями органів дихання [25, 26]. За даними цих досліджень, при гострих захворюваннях органів дихання у дітей відмічаються кількісні та якісні зміни мікробного біоценозу кишечника, які полягають у зменшенні нормальних мікрофлори та збільшенні атипичних форм кишкової палички та появи умовно-патогенної мікрофлори.

У наукових роботах останніх років зазначається, що у дітей з дисбактеріозом кишечника 3–4-го ступеня специфічні імуноглобуліни Е до білка коров'ячого молока виявляються частіше, ніж у дітей з компенсованими формами дисбактеріозу кишечника [27].

Особлива роль у розвитку БОС відводиться гіперреактивності бронхів (ГРБ). В її основі лежить дисбаланс між чутливістю рецепторів парасимпатичного та симпатичного відділів вегетативної нервової системи, та зміщення цього впливу у бік парасимпатичного. Подібний механізм спостерігається у 94–97 % випадків ГРБ [28].

У дітей першого року життя вегетативна нервова система дуже лабільна, та у нормі в них переважають функції парасимпатичного відділу. Такий вплив призводить до звуження бронхів, розширення судин, що сприяє розвитку бронхоспазму та може бути причиною формування неімунних механізмів підвищеної реактивності бронхів при різноманітних провокуючих факторах. Крім того, вегетативний дисбаланс може впливати і на імунну систему дитини, оскільки імунна система регулюється нервовою системою, а саме пептидними гормонами гіпофіза [4].

ГРВІ впливає на формування гіперреактивності бронхів. В результаті деструкції бронхіального епітелію підвищується чутливість ірритативних рецепторів та підвищується загальна реактивність бронхів. За даними зарубіжних дослідників, ГРВІ послаблює інгібуючу функцію M_2 -мускаринового рецептора, що призводить до розвитку пара-

симпатичної гіперреактивності [29]. Тому при повторних БОС набуває значення бронхоспазм як наслідок першого обструктивного епізоду [3,15].

За даними дослідників, БОС частіше розвивається у дітей, які в період новонародженості мали більш низькі показники бронхіальної прохідності. Це вказує на роль спадково зумовленої ГРБ у розвитку обструкції при вірусній інфекції. Також діти з бронхолегеневою дисплазією (довго перебували на ШВЛ) схильні до БОС, що дозволило пов'язати це і з набутою ГРБ [15].

Багато авторів виділяють також і інші фактори ризику виникнення БОС у дітей раннього віку. Підвищена увага дослідників спрямована на перинатальний період. За літературними джерелами, до таких факторів належать хронічні соматичні захворювання матері, у першу чергу органів дихання, паління матері під час вагітності, вік матері, недоношеність, токсикози під час вагітності, крупний плід, асфіксія дитини під час пологів. У постнатальний період до факторів ризику відносять паратрофію у дитини, гіперплазію вилочкової залози, рахіт, діатези [30, 31].

Діти першого року життя особливо вразливі до тютюнового диму. Під впливом тютюнового диму гіпертрофуються бронхіальні слизові залози, порушується мукоцільарний кліренс, уповільнюється рух слизу. Пасивне паління сприяє деструкції епітелію бронхів. Тютюновий дим впливає на імунну систему дитини. Під його впливом інгібується хемотаксис нейтрофілів, збільшується кількість альвеолярних макрофагів, але зменшується їх фагоцитарна активність, знижується активність Т-лімфоцитів, пригнічується синтез

антитіл, окрім IgE, синтез якого підвищується. Також підвищується активність блукаючого нерва [28]. За даними зарубіжних досліджень, діти, матері яких палили, у 2 рази частіше хворіли на першому році життя астмою, ніж діти, матері яких не палили [32]. Нікотин викликає недостатність одного із важливих неспецифічних факторів місцевого захисту — α_1 -інгібітору протеїназ (α_1 -антитрипсину) [4]. Пренатальне паління матері також впливає на дитину. Рядом наукових досліджень доведено, що функція легень нижча у дітей, народжених матерями, які палили, у порівнянні з дітьми, чії матері не мали такої шкідливої звички. Пренатальне паління спричиняє затримку розвитку плоду та посилює диспропорцію і так маленьких повітряних шляхів до площі легеневої паренхіми, що збільшує ризик обструкції [33].

У деяких дослідженнях виявлені взаємозв'язки між віком матері та респіраторними захворюваннями новонароджених. Доведено, що обструктивні захворювання нижніх відділів респіраторного тракту пов'язані з віком матері. Юний вік матері (до 20 років) є фактором ризику розвитку бронхообструктивних захворювань, натомість випадки необструктивних захворювань не залежали від віку матері [34].

Таким чином, велика кількість різноманітних факторів та умов впливають на розвиток БОС у дітей раннього віку. Серед їх розмаїття особливе значення мають фактори, які сприяють розвитку гіперреактивності бронхів, сенсibiliзації організму. На нашу думку, лише поєднання декількох сприятливих факторів та анатомо-фізіологічних особливостей організму немовляти може призвести до розвитку БОС.

Список літератури

1. Мещериков В.В., Титова Е.Л., Шнейдер С.Я. Течение и исходы рецидивирующего обструктивного бронхита у детей раннего возраста. Педиатрия 1994; 2: 7–9.
2. Артамонов Р. Бронхообструктивный синдром у детей первых месяцев жизни. Мед. газета 1995; 21 апреля: 8–9.
3. Рачинский С.В., Таточенко В.К., Артамонов Р.Г. и др. Болезни органов дыхания у детей: Руководство для врачей; Под ред. С.В. Рачинского, В.К. Таточенко. М.: Медицина, 1987. 496 с.
4. Охотникова Е. Основные этапы формирования бронхиальной астмы у детей первых лет жизни. Ліки України 2000: 23–26.
5. Martinez F.D., Wright A.L., Taussing L.M. et al. Asthma and wheezing the first six years of life. New Engl. J. Med. 1995; 332: 133–138.
6. Grunberg K., Timmer M.C., Smits H.H. et al. Effect of experimental rhinovirus 16 colds on airway hyperresponsiveness to histamine and interleukin-8 in nasal lavage in asthmatic subjects in vivo. Clin. Exp. Allergy 1997; 27: 36.
7. Teran L.M., Johnston S.L., Schroderr J.M. et al. Role of nasal interleukin-8 in neutrophil recruitment and activation in children with virus-induced asthma. Am. J. Respir. Cnt. Care. Med. 1997; 155: 1362.
8. Gern J.E., Busse W.W. Role of T cells in virus-induced asthma. The Genetics of Asthma, Marcel Dekker; S.B. Liggett, D.A. Meyers Ed. by New York, 1996: 39.
9. Пневмонии у детей; Под ред. С.Ю. Каганова; Ю.Е. Вельтищева. М.: Медицина, 1995. 304 с.
10. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Иммунология и иммунопатология детского возраста. М.: Медицина, 1996. 384 с.
11. Шабалов Н.П. Детские болезни; 3-е изд., перераб. и доп. СПб.: СОТИС, 1997: 101–108.
12. Ласица О.И., Охотникова Е.Н., Субтель Е.А. Роль аллергии и инфекции в возникновении обструктивного бронхита у детей. Пульмонология Республ. межвуз. сб. К.: Здоров'я, 1991; 10: 14–16.

13. Назаренко И.М., Кузьменко Л.Г., Петрук Н.И. Особенности фагоцитоза, иммунного и интерферонового статусов у детей раннего возраста с рецидивирующим обструктивным бронхитом. Педиатрия 2001; 5: 20–27.
14. Von Mutius E., Martinez F.D., Fritzsche C. et al. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 149: 358.
15. Рачинський С.В., Волков И.К., Таточенко В.К., Артамонов Р.Г. Альвеолиты и обструктивные бронхиты у детей. М.: Медицинская газета, 1992. 192 с.
16. Несторенко З.В. Дифференциальная диагностика и терапевтическая тактика бронхообструкции у детей: Метод. рекомендации Луганск, 2002. 16 с.
17. Heinzmann A., Blattmann S., Spuerger P., Forster J. The recognition pattern of sequential B cell epitopes of beta-lactoglobulin does not vary with the clinical manifestations of cow's milk allergy. Int. Arch. Allergy. Immunol. 1999; 120 (4): 280–286.
18. Куля О.О., Беш Л.В., Ткаченко С.К. Алергія у новонароджених дітей. ПАГ 2002; 3: 8–14.
19. Непереносимость углеводов у детей грудного возраста; Пер. с англ.; Под ред. Ф. Лифшиц. М.: Медицина, 1984: 191.
20. Ревякина В.А., Гамалева А.В. Молочная аллергия у детей. Пути решения проблемы. Детский доктор 2001; 5–6: 54–56.
21. Боровик Т.Э., Гмошинский И.В., Мазо В.К., Рославцева Е.А., Беляева И.А., Сирота А.В., Лысков Ю.А. Оценка проницаемости кишечного барьера у детей первого года жизни с нарушениями функции кишечника. Рос. педиатр. журн. 2002; 4: 7–10.
22. Jarvinen K.M., Laine S.T., Jarvenpaa A.L., Suomalainen H.K. Does low IgA in human milk predispose the infant to development of cow's milk allergy? Pediatr. Res. 2000; 48 (4): 457–462.
23. Яцьк Г.В., Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Ладодо К.С. Функциональное состояние желудочно-кишечного тракта у новорожденных. Педиатрия 2001; 3: 89–92.
24. Яцьк Г.В., Захарова Н.И., Диареи новорожденных. М.: Медицина, 1997. 144 с.
25. Абатуров О.С., Попов Ю.В., Агафонова О.О., Герасименко О.М. Чинникова структура стану мікробного біоценозу кишечника при гострих захворюваннях органів дихання у дітей. ПАГ 1997; 5: 11–12.
26. Вереміюва Р.С., Богдельніков І.В., Омертв М.М. Застосування біфіколу у комплексній терапії дітей, хворих на рецидивуючий бронхіт. Так само. 1994; 3: 16–17.
27. Углева Т.Н., Балашова Т.Ф., Корюкина И.П., Гервазиева В.Б. Пищевая сенсibilизация новорожденных. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии 1994; 39, 5: 30.
28. Алферов В.П., Чистякова А.И., Сидорова Т.А., Липногорский С.Б. Бронхообструктивный синдром у детей: Уч. пособие для врачей-слушателей. Л., 1989. 32 с.
29. Sorkness R., Clough J.J., Castleman W.L., Lemanske R.F. Virus-induced airway obstruction and parasympathetic hyperresponsiveness in adult rats. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 150: 28.
30. Fergusson D.M., Crane J., Beasley R., Horwood L.J. Perinatal factors and atopic disease in childhood. Clin. Exp. Allergy. 1997; 27: 1394.
31. Frischer T., Kuehr J., Meinert R. et al. Risk factors for childhood asthma and recurrent wheezy bronchitis. Eur. J. Pediatr. 1993; 152: 771.
32. Martinez F.D., Cline M., Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. Pediatrics. 1992; 89: 21.
33. Hanrahan J.P., Teger I.B., Segal M.R. et al. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. Am. Rev. Respir. Dis. 1992; 145: 1129.
34. Martinez F.D., Wright A.L., Holberg C.J. et al. Maternal age as a risk factor for wheezing lower respiratory illnesses in the first year of life. Am. J. Epidemiol. 1992; 136: 1258.

ФАКТОРЫ РИСКА И УСЛОВИЯ ВОЗНИКНОВЕНИЯ БРОНХООБСТРУКТИВНОГО СИНДРОМА ПРИ ОСТРОЙ РЕСПИРАТОРНОЙ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ У МЛАДЕНЦЕВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

И.С. Шумейко

Приведены данные об основных факторах риска и условиях возникновения бронхообструктивного синдрома у младенцев при острой респираторной вирусной инфекции. Изложена роль факторов внутренней и внешней среды в формировании гиперреактивности бронхов и сенсibilизации ребенка.

Ключевые слова: младенцы, острая респираторная вирусная инфекция, бронхообструктивный синдром, факторы риска.

RISK FACTORS AND INITIATING CONDITIONS OF WHEEZING DURING THE ACUTE RESPIRATORY VIRAL INFECTION OF INFANTS (LITERATURE REVIEW)

I.S. Shumeyko

Data on main risk factors and initiating conditions of wheezing during the acute respiratory viral infection of infants have been presented. Role of internal and external environment in the development of bronchial hyperresponsiveness and infants' sensitization described.

Key words: infants, acute respiratory viral infection, weezing, risk factors.

Поступила 12.12.2002

НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

ЭЛЕКТРОНЕЙРОМИОГРАФИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ЭНЦЕФАЛОМИЕЛОПОЛИНЕВРОПАТИИ

О.А. Тесленко

Харьковский государственный медицинский университет

Обследованы 84 больных с хронической алкогольной интоксикацией. Установлено, что у всех поражение периферической нервной системы сочеталось с поражением центральной нервной системы. В 30 случаях диагноз подтверждался типичными клиническими проявлениями, результатами исследования скорости распространения возбуждения (СРВ) по аксонам периферических нервов, а также исследованием потенциала двигательных единиц (ПДЕ) скелетных мышц. Выявленные ЭМГ-изменения характеризовались нормальной или сниженной СРВ по двигательным и чувствительным волокнам при сниженной амплитуде М-ответа. Чаще всего зарегистрированы характерные ПДЕ «аксонального типа». Однако также были обнаружены признаки денервационно-реиннервационного процесса с появлением характерных ПДЕ «демиелинизирующего типа» и большим количеством фаз. Наличие спонтанной активности мышечных волокон свидетельствует о вовлечении в процесс осевого цилиндра в вторичной демиелинизацией. **Ключевые слова:** хроническая алкогольная интоксикация, электромиография, полинейропатия.

Произошедшие на рубеже XX–XXI вв. изменения в социально-экономической сфере, демографической ситуации и структуре заболеваемости населения привели к глобальному росту злоупотребления алкоголем повсеместно. Вследствие этого увеличилось количество больных с алкогольноиндуцированной патологией в общесоматических стационарах. Тем не менее этиологическая значимость алкоголя в развитии различных заболеваний токсического генеза до сих пор недооценивается. Это отражается на результатах диагностики и эффективности проводимых лечебно-профилактических мероприятий. Между тем лица с признаками хронической алкогольной интоксикации (ХАИ) часто не попадают в поле зрения наркологов, и лишь формирование неврологического дефицита оказывается причиной их госпитализации в неврологические стационары. В связи с тем что количество таких пациентов с каждым годом растет, вопросы профилактики, диагностики и адекватной терапии соматоневрологических расстройств приобретают не только медицинское, но и социальное значение.

Целью настоящего исследования явилось определение паттерна электронейромиографических нарушений с установлением характера поражения периферических нервов верхних и нижних конечностей у больных с ХАИ.

Материал и методы. Обследовано 84 мужчины в возрасте от 20 до 50 лет с ХАИ. Сорока больным проведено клинико-электронейромиографическое исследование. У всех больных в анамнезе установлено злоупотребление алкоголем в течение 5–20 лет. Средняя длительность заболевания составила более 8 лет. На основании жалоб, данных анамнеза и неврологического статуса, а также дополнительных инструментальных методов обследования у больных была выявлена неврологическая симптоматика.

Результаты и их обсуждение. При проведении исследования мы акцентировали внимание на одновременное и сочетанное многоуровневое поражение нервной системы с вовлечением в патологический процесс головного и спинного мозга, вегетативной и периферической нервной системы. Хроническую токсическую алкогольную энцефалопатию диагности-

ровали у всех обследованных. Одновременное вовлечение в патологический процесс спинного мозга и периферической нервной системы диагностировали как хроническую алкогольную энцефалополиневропатию (78,6 % больных) и энцефаломиелополиневропатию (21,4 %) с соответствующей развернутой неврологической симптоматикой. Такие синдромы, как вестибулярно-атактический, мозжечково-атактический, подкорковый, судорожный, ликворной дистонии, синдром вегетативно-сосудистой дистонии, когнитивные нарушения, регистрировали как второстепенные с учетом степени выраженности каждого. Подробнее остановимся на вовлечении в патологический процесс периферической нервной системы.

Алкогольная полиневропатия (АПНП) до настоящего времени остается одной из актуальных проблем современной медицинской науки и практического здравоохранения. Довольно разрозненными сведениями относительно частоты встречаемости АПНП у больных с ХАИ. Так, значение этого показателя колеблется в пределах от 9 до 97 % по результатам клинического осмотра больных наркологических стационаров и достигает уровня 100 % при проведении электронейромиографического (ЭНМГ) исследования. В то же время корреляция показателей ЭНМГ с клиническими симптомами заболевания обнаруживается не более чем в 40 % случаев [1–3].

Среди обследованных больных с клиническими проявлениями АПНП 71,1 % предъявляли активные жалобы на боли, парестезии, слабость, судороги в дистальных отделах конечностей, в то время как 28,9 % человек отрицали наличие данных симптомов. Двигательные нарушения проявлялись симметричными периферическими парезами дистальных отделов конечностей (64,6 %), при этом у 14,8 % больных наблюдалось сочетание снижения мышечной силы как в руках, так и в ногах, в то время как у 49,8 % — парезы дистальных отделов нижних конечностей. Нарушения в рефлекторной сфере отмечены у 89,3 % больных. Чаще всего имели место угнетение и выпадение ахилловых, а также подошвенных рефлексов (70,2 %). Расстройства болевой чувствительности были определены у 81,3 % пациентов и представлены преимущественно снижением либо повышением порога болевой чувствительности дистальных отделов рук и ног по полиневритическому типу. Вегетативно-трофические расстройства, как правило, проявлялись гипергидрозом или сухостью, гипотермией, акроцианозом кожных покровов дистальных отделов конечностей. Трофические язвы голеней и стоп имели 1,3 % больных. У 8,3 % больных на фоне слабовыраженных явлений полиневропатии

отмечались мононевропатии лучевого, срединного и малоберцового нервов.

Длительная ХАИ приводит к значительным нарушениям функционирования периферической нервной системы. Однако снижение профессиональной квалификации и нарушение трудоспособности больных обусловлено в основном двигательными и координаторными расстройствами. Согласно данным литературы [4, 5], удельный вес нарушений двигательной функции у больных АПНП достигает 46 %, а ее клиническое ядро составляет сенсорно-паретическая форма.

В случае повреждения различными этиологическими факторами варианты реакции периферического нерва достаточно ограничены. Любой патологический фактор, вызывающий периферическую невропатию, в конце концов приводит к повреждению аксонов или миелиновой оболочки либо обоих этих образований. В каждом отдельном случае при отеке, ишемии или непосредственном воздействии токсических веществ может наблюдаться сочетание различных по тяжести поражений аксонов в пределах одного нерва. В этой связи характер изменений мышечных волокон и двигательной единицы определяется тем, длительность какого количества аксонов изменена по функциональному, обратимому типу и какое количество аксонов подвергается дегенерации с последующей регенерацией. Разумеется, в период восстановления более грубо нарушенных аксонов иннервируемые ими мышечные волокна будут подвергаться компенсаторной иннервации с соответствующей реорганизацией двигательной единицы. Известно, что в зависимости от преимущественного страдания миелиновой оболочки или осевого цилиндра выделяют аксональную и демиелинизирующую полиневропатию [6].

Следует отметить, что детальный клинический анализ, а также получившие распространение в последние годы методы исследования, и главным образом методы клинической ЭНМГ, позволяют не только с высокой степенью точности поставить топический диагноз, но и определить механизмы развития отдельных клинических синдромов и в зависимости от этого провести направленное патогенетическое лечение [7].

Обследование больных проводили на современном электромиографическом комплексе «Каунтпойнт» (фирма Дантек Электроник, Дания). Исследовали моторные волокна срединного, локтевого, малоберцового и большеберцового нервов по стандартным методикам с использованием накожных электродов и чувствительные волокна срединного и икроножного нервов антидромным методом. Мышцы верхних и нижних конечностей – m. Delto-

ideus, m. Adductor policis и m. Tibialis, m. Vastus lateralis соответственно — исследовали с помощью концентрических электродов.

Все ЭМГ-показатели в норме получены у 30 здоровых обследованных в возрасте от 20 до 50 лет. Данные обрабатывали на персональном компьютере в программе «Mathcad». Степень достоверности определяли с помощью *t*-критерия Стьюдента.

Изменения ЭМГ-параметров зарегистрированы в 92,5 % случаях.

Как видно из табл. 1, при исследовании методом игольчатой ЭМГ наблюдалось некоторое увеличение средних величин амплитуды и длительности потенциала двигательных единиц (ПДЕ), а также параметров отдельных потенциалов; при этом больше 50 % ПДЕ было полифазным. Длительность ПДЕ колебалась от 5,6 до 38 мс (что в 3,5 раза больше нормы). Средняя длительность ПДЕ в пределах границ нормальных отклонений находилась в 26,7 % обследуемых мышц. Средняя длительность всех ПДЕ, зарегистрированных нами в мышцах больных с АПНП, составила (13,1±1,1) мс, что на 21,6 % превышает нормальную среднюю величину (контрольная группа). Максимальные средние величины длительности составляли 198,8 % по отношению к нормальной средней при силе мышц 3–4 балла. Разброс амплитуд отдельных ПДЕ от 100 мкВ до наибольшей амплитуды 6000 мкВ. Средняя амплитуда ПДЕ составила (657,0±40,1) мкВ с разбросом величин от 390 до 3000 мкВ. Следует отметить, что чем больше снижалась сила мышц, тем больше увеличивалась длительность ПДЕ и его амплитуда. При анализе количества полифазных ПДЕ, выявленных в мышцах больных, было показано, что среднее количество полифазных ПДЕ в мышце составило (30,1±12,7) % с разбросом величин от 6 до 70 %.

Выраженность денервационного процесса в мышце у больного определяется по количеству потенциалов фибрилляции и положительных острых волн (ПФ и ПОВ) в каждой исследуемой мышце. Спонтанная активность мышечных волокон выявлена нами в 92 % мышц. При снижении силы мышц количество

ПФ увеличивалось. Такая же картина наблюдалась и при анализе ПОВ, которые были менее представлены, чем ПФ, во всех группах мышц. Среднее количество ПФ и ПОВ составляло (5,5±1,4) и (4,3±1,3) соответственно. Выраженность спонтанной активности мышечных волокон зависела от степени денервации в мышце. Как известно, потенциалы фасцикуляции (ПФЦ) считаются типичным ЭМГ-признаком поражения мотонейрона спинного мозга. Однако при обследовании больных выявлены ПФЦ различной выраженности от 1 до 12 в одной мышце у 24,3 % обследованных. При развитии атрофии мышцы происходила гибель ДЕ и регистрировались ПДЕ погибающих мышц, доказательством чего явились бурные ПФ и ПОВ, появляющиеся в данной фазе заболевания.

Таким образом, чаще всего зарегистрированы характерные ПДЕ «аксонального типа» увеличенной амплитуды и длительности. Кроме того, обнаружены признаки денервационно-реиннервационного процесса с появлением характерных ПДЕ «демиелинизирующего типа» с относительно увеличенной амплитудой и длительностью, большим количеством фаз. Наличие спонтанной активности мышечных волокон (признака денервации) — ПФ и ПОВ — свидетельствует о вовлечении в патологический процесс осевого цилиндра с вторичной демиелинизацией.

Длительность потенциала увеличивается в связи с дополнительной нагрузкой на двигательную единицу. При этом жизнеспособность мотонейрона сохранена, выпадают отдельные мышечные волокна, о чем свидетельствует наличие ПФ, что, в свою очередь, указывает на текущий реиннервационный процесс. Увеличение длительности и амплитуды ПДЕ пропорционально количеству так называемых «новых нагруженных» волокон. Увеличение амплитуды наблюдается при реиннервации, всегда сопутствующей развивающемуся в мышце денервационному процессу, что может служить дополнительным критерием диагностики неврогенного процесса в мышцах.

Таблица 1. Электромиографические показатели при исследовании мышц у больных ХАИ ($M \pm m$)

Мышца	Длительность, мс		Амплитуда, мкВ	
	контроль	ХАИ	контроль	ХАИ
Deltoideus	11,08±0,43	13,5±1,2*	450,35±53,62	520,3±76,0*
APB	9,36±0,27	11,6±1,4*	807,34±52,04	933,53±43,50*
Tibialis	10,95±0,99	13,24±1,05*	474,01±50,54	580,2±76,2*
Vastus lateralis	11,52±0,53	13,83±0,90*	486,24±40,69	594,1±37,8*

* $p < 0,001$ по сравнению с контролем.

Для оценки проводящей функции нерва и подтверждения вовлечения в патологический процесс осевого цилиндра определяли скорость распространения возбуждения (СРВ) по двигательным и сенсорным волокнам накожными электродами. Надпороговое раздражение приводило к возникновению М-ответа. Для оценки функции нерва информативна форма, величина амплитуды и длительности М-ответа.

При исследовании выявлены сниженные и нормальные величины СРВ по моторным и сенсорным волокнам периферических нервов, при сниженной амплитуде вызванного М-ответа (табл. 2). Степень снижения средней СРВ

наличие туннельного синдрома. Таким образом, более существенные изменения выявлены со стороны нижних конечностей, где преобладали и клинические признаки.

Среди ЭМГ-показателей сенсорных волокон необходимо отметить, что при стимуляции n. suralis потенциал действия не получен в 27,3 % случаев, амплитуда была снижена на 55 %, СРВ – на 10,4 % по сравнению с нормой. Степень вовлечения чувствительных волокон срединного нерва отмечалась в виде уменьшения амплитуды потенциала действия в среднем на 48,1 %, а СРВ — на 15,8 % (табл. 3).

В ходе ЭМГ-исследования установлено преимущественное снижение амплитуд М-от-

Таблица 2. Электромиографические показатели при исследовании моторных волокон периферических нервов у больных ХАИ ($M \pm m$)

Нерв	Амплитуда М-ответа, мВ		СРВ, м/с	
	контроль	ХАИ	контроль	ХАИ
Локтевой	7,9±0,6	5,5±0,9*	57,69±3,21	56,15±3,31**
Срединный	4,60±0,46	3,30±0,48*	59,02±6,34	55,63±2,53**
Лучевой	4,5±0,4	3,1±0,6*	57,66±4,42	55,83±2,52**
Малоберцовый	5,97±0,93	2,96±0,54*	46,66±4,46	44,5±3,1**
Большеберцовый	9,12±0,62	4,83±0,64	44,72±2,48	43,23±3,05**

Примечание. Достоверность по сравнению с контролем: * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$.

Таблица 3. Электромиографические показатели при исследовании чувствительных волокон периферических нервов у больных ХАИ ($M \pm m$)

Нерв	Амплитуда М-ответа, мкВ		СРВ, м/с	
	контроль	ХАИ	контроль	ХАИ
N. medianus	18,93±1,03	9,83±0,93*	58,58±5,22	50,81±12,72**
N. suralis	10,09±2,04	4,55±0,99*	49,84±8,15	44,68±5,12**

Примечание. Достоверность по сравнению с контролем: * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$.

была не более 6 % средних величин, полученных в контрольной группе, что наблюдалось по одному или нескольким нервам у 46,2 % обследуемых. Так, СРВ по эфферентным волокнам локтевого нерва была снижена на 2,7 %, срединного — на 6 %, лучевого — на 3,3 %, большеберцового — на 4,7 %, малоберцового — на 3,3 %. Регистрировали снижение амплитуды М-ответа по моторным волокнам локтевого нерва на 30,4 %, срединного — на 29,3 %, лучевого — на 31,3 %. Наиболее существенные изменения наблюдали при исследовании амплитуды по малоберцовому нерву – снижение на 51,4 % и большеберцовому — снижение на 47,1 %. По афферентным волокнам срединного нерва амплитуда уменьшилась на 48,1 %. Величина резидуальной латентности была выше нормы в мышцах верхних конечностей у 8 % обследованных и нижних конечностей у 12 %, что указывает на

ветов с некоторым снижением СРВ. Это типично для первично аксональной дегенерации с развитием вторичной демиелинизации, что, по данным авторов [8, 9], характерно для АПНП. Более выраженные изменения показателей отмечались при исследовании чувствительных волокон, больше страдали нервы нижних конечностей. Аналогичные данные получены и в других работах [5–7]. Таким образом, для полиневропатии при ХАИ характерна сенсомоторная дистальная аксонопатия. Наиболее выраженными являются ЭМГ-изменения в виде снижения амплитуды М-ответов с исследованных мышц.

У больных с АПНП патологический процесс до момента обследования длится многие месяцы и даже годы. Неоднородный тип поражения ДЕ связан со сложными изменениями денервационно-реиннервационного процесса в течение длительного времени. Раннее измене-

ние трофической функции аксона и аксонального транспорта приводит к раннему появлению денервационных изменений в мышечных волокнах. Такая полиневропатия имеет тенденцию к медленному прогрессирующему течению.

Выздоровление в этих случаях связано с аксональной реиннервацией или коллатеральным спраунингом. Восстановление функции происходит медленно и частично и зависит от степени отказа от употребления алкоголя.

Список литературы

1. Астапенко А.В. Клинико-экспериментальное обоснование применения некоторых вазоактивных препаратов и гипербарической оксигенации при алкогольной полиневропатии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Мн., 1991. 16 с.
2. Леонович А.П., Ошарина-Лаппо М.И., Максимчук В.П. и др. Неврологические осложнения хронического алкоголизма. Мед. новости 1996; 1: 12–15.
3. Ярош А.А., Ильяхи Т.И. Алкогольная полиневропатия. К.: Здоров'я, 1988. 40 с.
4. Ходулаев В.И., Овсянкина Г.И., Марченко С.В. Реабилитация больных и инвалидов неврологического профиля: Мат. семинара. Мн., 1998: 70–71.
5. Ходулаев В.И., Нечипуренко Н.И., Марченко С.В. Электронейромиографическая характеристика алкогольной полиневропатии. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1999; 99, 12: 47–49.
6. Гехт Б.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И., Санадзе А.Г. Электромиография в диагностике нервно-мышечных заболеваний. Таганрог: Изд-во ТРТУ, 1997. 370 с.
7. Гехт Б.М., Меркулова Д.М., Касаткина Л.Ф., Самойлов М.И. Клиника, диагностика и лечение демиелинизирующих полиневропатий. Неврол. журн. 1996; 1: 12–18.
8. Петина Л.В. Дифференциальная диагностика полинейропатий: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1989. 17 с.
9. Лукачер Г.Я., Махова Т.А. Неврологические проявления алкоголизма. М., 1989: 50–56.

ЕЛЕКТРОНЕЙРОМІОГРАФІЧНІ ЗМІНИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ АЛКОГОЛЬНУ ЕНЦЕФАЛОМІЄЛОПОЛІНЕВРОПАТІЮ

О.О. Тесленко

Обстежено 84 хворі з хронічною алкогольною інтоксикацією. Встановлено, що у всіх ураження периферичної нервової системи сполучалося з ураженням центральної нервової системи. У 30 випадках діагноз підтверджувався типовими клінічними проявами, результатами дослідження швидкості поширення збудження (ШПЗ) по аксонах периферичних нервів, а також дослідженням потенціалу рухових одиниць (ПРО) м'язів. Виявлені ЕМГ-зміни характеризувалися нормальною чи зниженою ШПЗ по рухових і чуттєвих волокнах при зниженій амплітуді М-відповіді. Найчастіше зареєстровані характерні ПРО «аксонального типу». Однак також були відзначені ознаки денервацийно-реіннервацийного процесу з появою характерних ПРО «демиелінізуючого типу» та великою кількістю фаз. Наявність спонтанної активності м'язових волокон (ознаки денервациї) свідчить про залучення в процес осьового циліндра з вторинною демиелінізацією.

Ключові слова: хронічна алкогольна інтоксикація, електроміографія, полінейропатія.

ELECTRONEUROMYOGRAPHIC VARIATIONS AT PATIENTS WITH CHRONIC ALCOHOLIC ENCEPHALOMYELO-POLINEUROPATHY

О.А. Teslenko

Nowadays a chronic alcoholic disease is an actual problem in our country. We have studied the neurological complications in 84 patients. The affections of central and peripheral nervous systems have been diagnosed at all patients. In all cases, the diagnosis was verified by typical clinical manifestations of the disease, by the excitation rate along peripheral axons, end skeletal muscular motor potentials.

Key words: chronic alcoholic intoxication, electromyography, polyneuropathy.

Поступила 18.12.2002

ТЕЛЕКОММУНИКАЦИОННЫЕ СИСТЕМЫ ОПТИМИЗАЦИИ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПОСТРАДАВШИХ С ЛЕГКОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМОЙ

С.Я. Семисалов, Д.Ю. Сайко

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

Проведено исследование взрослого населения г. Донецка с черепно-мозговой травмой (ЧМТ) с использованием специальной информационной системы «Медик-ЧМТ». Выявлены региональные особенности ЧМТ, легкая форма которой у жителей Донецка составляет 85,6 %. Выполнение требований к улучшению оказания медицинской помощи пострадавшим с ЧМТ во многом определяется оптимизацией диагностики и лечения. Этому должно способствовать широкое внедрение в практику достижений информационных технологий. Предложена концепция совершенствования и оптимизации оказания помощи пострадавшим с легкой ЧМТ на основе телекоммуникационной системы связи. Это позволит с минимальными финансовыми затратами приблизить специализированную медицинскую помощь к удаленным от центра медицинским учреждениям и ускорить ее, что улучшит качество диагностики и лечения пострадавших.

Ключевые слова: черепно-мозговая травма, информационные технологии, диагностика.

Важное место среди общего травматизма по количеству летальных исходов и выраженной инвалидизации занимает черепно-мозговая травма (ЧМТ), что обуславливает ее медико-социальное и экономическое значение [1, 2].

Развитие черепно-мозгового травматизма в Донецком регионе характеризуется превалированием легкой ЧМТ [2]. Эта особенность обуславливает ведущую роль неврологов в оказании помощи пострадавшим как в остром, так и в отдаленном периоде травмы.

Проведенные исследования подтверждают, что даже в областном центре с развитой стационарной нейрохирургической сетью 2/3 пострадавших с легкой ЧМТ в остром периоде помощь оказывается травматологами и неврологами непрофильных лечебных учреждений. Это положение определяет ответственность неврологов при проведении адекватных состоянию пострадавших диагностических и лечебных мероприятий в остром периоде ЧМТ с учетом возможностей местных лечебных учреждений.

Требования к качеству диагностики и лечения пострадавших определяются Приказом МЗ Украины № 226 от 26 июля 1998 г. [3]. Однако далеко не всегда условия лечебных учреждений позволяют обеспечить требуемый объем диагностических и лечебных мероприятий, что негативно отражается на точности диагностики и исходах лечения.

Особенно это относится к районным и отдаленным от областного центра медицинским учреждениям.

И если к больным с тяжелой ЧМТ, как правило, незамедлительно по линии экстренной консультативной помощи вызывается консультант-нейрохирург, то пострадавшим с легкой ЧМТ уделяется намного меньше внимания.

Оптимизация диагностических и лечебных мероприятий и приближение специализированной помощи пострадавшим с легкой ЧМТ в отдаленные от областного центра лечебные учреждения является актуальной и своевременно поставленной задачей.

Цель настоящего исследования заключается в том, чтобы на основании оценки эффективности оказания помощи пострадавшим с легкой ЧМТ предложить концептуальную схему оптимизации диагностики и лечения этой патологии с применением телекоммуникационных систем связи.

Материал и методы. Изучены 14 408 пострадавших с легкой ЧМТ (85,6 % всех травмированных) (9837 – мужского пола и 4571 – женского) в возрасте старше 14 лет с применением специальной медицинской информационной системы «Медик-ЧМТ», позволяющей создавать базу данных и проводить первичную статистическую обработку полученного материала.

Исследована первичная медицинская документация (ф. № 074/у, ф. № 033/у) Донецкого областного клинического территориально-медицинского объединения и Донецкого НИИ травматологии и ортопедии за 1996–2001 гг. Диагнозы верифицированы клиничко-

неврологическим, рентгенологическим и компьютерно-томографическим методами обследования.

К легкой ЧМТ, согласно междисциплинарной классификации ЧМТ, принятой в СССР в 1986 г. и дополненной в 1992 г. [4], относят сотрясение и ушиб головного мозга легкой степени.

Пострадавших с сотрясением головного мозга было 13 134 (91,1 % легкой ЧМТ) и с ушибами головного мозга легкой степени – 1274 (8,9 %).

Из пострадавших с сотрясением головного мозга было госпитализировано 47,2 %, а с ушибами головного мозга легкой степени – 93,2 %. Следовательно, больше половины пострадавших с сотрясением головного мозга после оказания нейрохирургической помощи продолжали лечиться амбулаторно под наблюдением невролога.

Таким образом, пострадавшие с легкой ЧМТ в городе могут обратиться в Областной нейрохирургический центр и получить необходимую консультацию и обследование. А практически вся помощь пострадавшим сельских районов и отдаленных от областного центра

городов оказывается врачами – травматологами и неврологами. Причем именно на последних лежит вся ответственность за полноценность обследования и лечения.

На консультацию к нейрохирургу пострадавшие с легкой ЧМТ в областной центр направляются редко. Это в определенной степени снижает качество и объем обследования, так как, как правило, только в областном центре имеется возможность полного обследования больного с травмой головного мозга.

Вовремя не проведенное адекватное обследование зачастую оставляет открытыми множество вопросов, возникающих при получении ЧМТ, особенно, если они носят бытовой, дорожно-транспортный или производственный характер.

Для оптимизации диагностики и лечения легкой ЧМТ предлагается концептуальная схема телекоммуникационной системы связи между медицинскими учреждениями (рисунок).

Требования Министерства здравоохранения к объему обследования и лечения пострадавших с ЧМТ не всегда выполнимы даже в условиях областного центра. Причем это относится не только к диагностическим возможностям



Концептуальная схема телекоммуникационной системы связи удаленных медицинских учреждений с областным специализированным центром

тям лечебных учреждений, но и к назначению лечебных средств, которое в настоящее время часто не в состоянии обеспечить вследствие недостаточного финансирования здравоохранения Украины. Следует также отметить, что рекомендации, разработанные в центральных медицинских органах, базируются в основном на нормативах, принятых в других странах и выработанных путем длительных рандомизированных исследований каждого вида патологии. Однако существующее финансовое положение в здравоохранении Украины вряд ли в ближайшие годы в состоянии обеспечить те нормы, которые предлагаются зарубежными специалистами по объему обследования, медикаментозной терапии и срокам лечения пострадавших с ЧМТ.

В связи с этим было бы целесообразно в первые 5–10 лет не копировать нормы, действующие в развитых странах, а опираясь на них, разработать временные (до стабилизации экономики в Украине на уровне западных стран) стандарты качества обследования и лечения пострадавших с ЧМТ.

Естественно, что пострадавшим с тяжелой ЧМТ должна оказываться максимально возможная медицинская помощь, без ссылки на удаленность от центра.

Однако и пострадавшие с легкой ЧМТ не должны чувствовать себя обделенными вниманием медицинскими работниками. Предлагаемая концепция телекоммуникационной системы связи позволит приблизить специализированную нейрохирургическую и неврологическую помощь к удаленным районам и городам. Причем телекоммуникационная система связи не только предопределяет проведение консультаций для уточнения диагноза и лечения, но и может применяться для проведения телеконференций в пределах области с участием ведущих нейрохирургов и неврологов, что значительно повышает уровень регулярного образования медицинских работников удаленных больниц и ускоряет внедрение новых разработок обследования и лечения пострадавших [5–8].

В то же время автоматически создаваемая компьютерная информационная база в периферических и центральных лечебных учреждениях позволит в каждом неясном случае, даже не обращаясь к консультантам, сверять результаты обследования вновь поступивших больных с аналогичными предыдущими случаями [9]. Это также будет играть положительную роль в повышении профессиональных знаний врачей, особенно начинающих.

Техническое оснащение большинства лечебных учреждений уже в настоящее время

позволяет с помощью компьютеров (минимум Pentium-1), дополненных модемом и телефонной линией связи, организовывать телекоммуникационную систему [10]. При этом в случаях ненадежной телефонной связи можно использовать и радиотехнические средства с применением радиомодема. Создание же корпоративной сотовой системы не только значительно повысит качество связи, но и снизит материальные затраты.

Программное обеспечение должно быть разработано организациями различного уровня, начиная с профильных областных лечебно-диагностических учреждений, что позволит упростить и стандартизировать протокол обращений за консультативной помощью, сократить до минимума время связи и сделает возможным создание информационной базы данных по отдельным заболеваниям и травмам.

Выводы

1. Черепно-мозговая травма является серьезной проблемой современного здравоохранения, решение которой должно быть организовано совместно нейрохирургической и неврологической службами.

2. Структурные особенности черепно-мозговой травмы в Донецкой области, где превалирует легкая черепно-мозговая травма, чаще всего не требующая хирургического вмешательства, повышают ответственность неврологов по оказанию адекватной диагностической и лечебной помощи пострадавшим.

3. Согласно требованиям Министерства здравоохранения и страховой медицины, предъявляемым к объему и видам диагностической и лечебной помощи пострадавшим с черепно-мозговой травмой, необходимы неординарные подходы к решению поставленных задач с привлечением и широким внедрением в практическую медицину информационных технологий, позволяющих оптимизировать диагностику и лечение пострадавших с черепно-мозговой травмой.

4. Одной из современных информационных технологий является телекоммуникационная система связи.

5. Телекоммуникационная система связи между отдаленными и центральными лечебными учреждениями служит приближению и ускорению специализированной помощи к пострадавшим с неотложными состояниями.

6. Телекоммуникационные медицинские системы связи не требуют значительных материальных затрат и длительного специального обучения, уже в настоящее время доступны большинству лечебных учреждений и значительно упростят и ускорят доступ к квалифицированной медицинской помощи.

Список литературы

1. *Кривенко С.Н., Климовицкий В.Г., Владимирский А.В.* Социально-экономические аспекты множественной бытовой травмы в Донбассе. Вестн. гигиены и эпидемиологии 2000; 4, 2: 275–278.
2. *Педаченко Е.Г., Семисалов С.Я., Ельский В.Н., Кардаш А.М.* Клиническая эпидемиология черепно-мозговой травмы. Донецк: Апекс, 2002. 156 с.
3. *Педаченко Е.Г., Морозов А.Н., Степаненко А.В., Ольхов В.М.* Роль и перспективы использования стандартов медицинских технологий в решении проблемы острой черепно-мозговой травмы. Бюл. УАН 1999; 1 (8): 83–87.
4. Классификация черепно-мозговой травмы: Сб. науч. тр. Института нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко; Под ред. А.Н. Коновалова, Л.Б. Лихтермана, А.А. Потапова. М., 1992. 175 с.
5. *Владимирский А.В.* Разработка национальной телеметрической сети. Информационные технологии в медицине и управлении здравоохранением. Тез. сообщений науч.-практ. конф. Барнаул, 1999: 66–67.
6. *Казаков В.Н., Лях Ю.Е., Владимирский А.В.* Концептуальная система национальной медицинской компьютерной сети «УкрМедНет». Архив клин. и эксперим. медицины 1999; 8, 1: 7–11.
7. *Kennedy M.* Technology opens new doors for trauma and care. WMJ 1999; 98, 7: 12–18.
8. *Kloss L.* For health records on the Internet, the future is now. J. АНІМА 2000; 71 (3): 27.
9. *Педаченко Е.Г., Семисалов С.Я., Лях Ю.Е., Дацун Н.Н.* Телемедицинские системы в комплексе оптимизации оказания медицинской помощи больным с острой черепно-мозговой травмой. Укр. нейрохірург. журн. 2001; 3: 93–96.
10. *Джеджелаева Е.И.* Экономическое исследование проекта «Телемедицина на Северо-западе России». Телемедицина и проблемы передачи изображений. Тез. докл. III ежегод. Москов. междунар. симпозиума по телемедицине. М.: МАКС Пресс, 2000: 20–21.

ТЕЛЕКОМУНІКАЦІЙНІ СИСТЕМИ ОПТИМІЗАЦІЇ ДІАГНОСТИКИ І ЛІКУВАННЯ ПОТЕРПІЛИХ З ЛЕГКОЮ ЧЕРЕПНО-МОЗКОВОЮ ТРАВМОЮ

С.Я. Семисалов, Д.Ю. Сайко

Проведено дослідження дорослого населення м. Донецька з черепно-мозковою травмою (ЧМТ) з використанням спеціальної інформаційної системи «Медик-ЧМТ». Виявлено регіональні особливості ЧМТ, легка форма якої у мешканців Донецька становить 85,6 %. Виконання вимог до поліпшення надання медичної допомоги потерпілим з ЧМТ багато в чому визначається оптимізацією діагностики і лікування. Цьому повинне сприяти широке впровадження в практику досягнень інформаційних технологій. Запропоновано концепцію удосконалювання та оптимізації надання допомоги потерпілим з легкою ЧМТ на основі телекомунікаційної системи зв'язку. Це дозволить з мінімальними фінансовими витратами наблизити спеціалізовану медичну допомогу до віддалених від центра медичним установам і прискорити її, що поліпшить якість діагностики і лікування потерпілих.

Ключові слова: черепно-мозкова травма, інформаційні технології, діагностика.

TELECOMMUNICATIVE SYSTEMS OF OPTIMIZATION OF DIAGNOSIS AND TREATMENT OF THE INJURED WITH EASY CRANIO-CEREBRAL TRAUMA

S.Ya. Semisalov, Yu.D. Saiko

The research of a cranio-cerebral trauma (CCT) at the adult population of is carried out. Donetsk with use of special information system «Medic-CCT». The regional features CCT are revealed, where its easy form makes 85,6 %. The performance of the requirements on improvement of rendering of medical aid by the injured with CCT in many respects is determined by optimization of diagnosis and treatment. This should be promoted by wide introduction in practice of achievements of information technologies. The concept of perfection and optimization of rendering assistance by the injured with easy CCT is offered on the basis of telecommunication system of communication. It will allow with the minimal financial expenses to approach and to speed up the specialized medical aid to the medical establishments, removed from the centre, that will improve quality of diagnosis and treatment of the injured.

Key words: a cranio-cerebral trauma, information technologies, diagnosis.

Поступила 04.01.2003

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ПАЦИЕНТОВ С ИШЕМИЧЕСКИМ ИНСУЛЬТОМ

В.А. Яворская, Т.Н. Поповская, Ю.В. Фломин, Е.Б. Радзишевская

Харьковская медицинская академия последипломного образования

В динамике методом количественного иммуноферментного анализа исследованы концентрации провоспалительных (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6) и противовоспалительного (ИЛ-4) цитокинов в венозной крови больных с острым ишемическим инсультом в каротидных бассейнах. Полученные данные свидетельствуют о стойком повышении уровня провоспалительных цитокинов в течение 3 нед болезни по сравнению с практически здоровыми жителями г. Харькова и донорами. Таким образом, повышенное содержание цитокинов в крови больных подтверждает патогенетическую роль иммуновоспалительных реакций при остром ишемическом инсульте.

Ключевые слова: ишемический инсульт, воспаление, цитокины.

Цереброваскулярная патология на сегодняшний день остается основной причиной как смерти, так и физической и умственной нетрудоспособности старшей возрастной группы населения большинства стран [1]. Среди всех цереброваскулярных заболеваний наиболее частыми и тяжелыми по течению и последствиям являются острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), 80–85 % которых составляют ишемические инсульты (ИИ). Исследования последних лет открыли новый этап в понимании эволюции механизмов повреждения ткани мозга при острой церебральной ишемии (ОЦИ). Многочисленные эксперименты показали, что среди процессов вторичного повреждения ткани мозга и «доформирования» инфаркта важное место занимают реакции локального воспаления, поддерживаемые активированной при ишемии микроглией. Вещества, играющие роль как во вторичном повреждении, так и в защите клеток в очаге ишемии, представлены большим классом регуляторных пептидов, основные представители которого относятся к цитокинам. Последние по их регуляторной функции принято делить на противовоспалительные: факторы роста, интерлейкин-4 (ИЛ-4), интерлейкин-10 (ИЛ-10) – и провоспалительные: интерлейкин-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкин-6 (ИЛ-6), фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- α) и др. [2]. Однако, несмотря на обширный экспериментальный материал, многие механизмы, лежащие в основе вторичного повреждения нейронов, остаются мало изученными. В литературе встречаются лишь единичные упоминания о клинических исследованиях, посвященных изучению феномена локального воспаления и его роли при ОЦИ [3].

Цель исследования — изучить в динамике концентрацию провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6 и противовоспалительного ИЛ-4 в сыворотке крови больных в течение острой стадии ИИ.

Материал и методы. Обследовано 24 больных (13 мужчин и 11 женщин) в возрасте 50–75 лет, доставленных в стационар в состоянии различной тяжести в течение первых суток от начала заболевания, у которых клинически и по данным магнитно-резонансной томографии диагностирован ИИ в бассейне внутренних сонных артерий. Базисная оценка состояния больных основывалась на результатах общего и неврологического осмотра, ЭКГ, клинических и биохимических анализов. Для объективизации тяжести состояния больных и выраженности неврологического дефицита использовали шкалу Оргогозо (ШО) [4]. Все больные получали конвенционное лечение, назначаемое по поводу ИИ: базисное (недифференцированное), направленное на нормализацию и стабилизацию жизненно важных функций, борьбу с отеком мозга и профилактику осложнений, и дифференцированное, включавшее в себя антиагреганты, ноотропы, стимуляторы метаболических процессов, антиоксиданты. Пробы крови брали у больных в утреннее время из периферической вены трехкратно: при поступлении в клинику (24–48 ч от начала заболевания, исследование А), после стабилизации неврологической симптоматики (7–8-е сутки, исследование В) и после окончания основного курса комплексного лечения (21–22-е сутки, исследование С). Определение концентрации цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-4 проводили методом иммуноферментного анализа с использованием

стандартных иммуноферментных тест-систем (ProCon, Россия). Для сравнения как показатели контрольной группы использовали сведения литературы о содержании изучаемых цитокинов в крови практически здоровых жителей г. Харькова [5] соответствующего возраста: ФНО- α — (32,37 \pm 4,56) пг/мл, ИЛ-1 β — (26,75 \pm 3,34) пг/мл — и доноров [6]: ИЛ-4 — (18,5 \pm 2,3) пг/мл, ИЛ-6 — (7,5 \pm 2,1) пг/мл. Статистическую обработку полученных данных производили с помощью пакета программ «Statistica» (StatSoft Inc, США).

Результаты и их обсуждение. В результате проведенных исследований получены данные о содержании ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6 в сыворотке крови больных ИИ (таблица). Распределение каждого показателя достоверно отличалось от нормального (критерий «хи-квадрат»), и для описания центральной тенденции и вариаций мы использовали показатели описательной статистики: медиана, минимум, максимум, нижний и верхний квартили.

возрос достоверно (111,4 пг/мл) (критерий Вилкоксона). При этом наблюдается достоверная положительная корреляция ($R=0,56$) между значениями показателя на этих временных интервалах.

Медиана концентрации ИЛ-1 β в крови больных ИИ при поступлении в стационар составила 101,7 пг/мл и превышала верхнюю границу уровня контрольной группы в 3,8 раза. На 7–8-е сутки наблюдения значение показателя стало несколько ниже (98,4 пг/мл), но статистически это снижение незначительное, а на 21–22-е сутки уровень достоверно уменьшился и до 88,6 пг/мл (критерий Вилкоксона). Коэффициент корреляции между исходными и конечными значениями показателя составил $-0,48$.

Медиана ИЛ-4 при поступлении в стационар больных ИИ составила 47,2 пг/мл, что в 2,5 раза выше, чем в контрольной группе. Динамика показателя становится очевидной уже на 7–8-е сутки, проявляясь в виде достоверного роста (52,2 пг/мл) и коррелируя с началь-

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных ИИ в остром периоде заболевания

Срок заболевания, сутки	Медиана	Минимум	Максимум	Нижний квартиль	Верхний квартиль
<i>ФНО-α</i>					
1–2-е (А)	92,5	34,70	373,6	63,4	175,2
7–8-е (В)	97,0	47,40	340,2	60,2	165,2
21–22-е (С)	111,4	37,90	472,2	79,3	131,8
<i>ИЛ-1β</i>					
1–2-е (А)	101,7	32,70	257,8	84,6	153,5
7–8-е (В)	98,4	16,08	379,7	51,5	161,1
21–22-е (С)	88,6	49,10	360,4	65,7	102,6
<i>ИЛ-4</i>					
1–2-е (А)	47,2	1,04	587,2	28,02	73,2
7–8-е (В)	52,2	7,00	598,3	24,09	69,4
21–22-е (С)	33,2	7,06	489,4	20,07	63,5
<i>ИЛ-6</i>					
1–2-е (А)	74,1	20,02	455,8	49,7	119,2
7–8-е (В)	68,8	10,06	278,0	51,7	109,4
21–22-е (С)	59,3	19,08	237,9	38,7	103,4

Как видно из полученных данных (таблица), при поступлении в стационар больных ИИ медиана концентрации ФНО- α сыворотки составила 92,5 пг/мл, что в 2,87 раза выше его содержания в крови контрольной группы. На 7–8-е сутки лечения показатель незначительно повысился (97,0 пг/мл), а на 21–22-е сутки

ним уровнем цитокина с очень высоким коэффициентом ($R=0,95$). На 21–22-й день уровень существенно снижается (33,2 пг/мл), коррелируя с начальным $R=-0,97$.

Соответствующий показатель содержания ИЛ-6 в первые 24–48 ч течения ИИ составил 74,1 пг/мл, превышая данные контрольной

группы в 9,9 раза. При двух последующих исследованиях медианы концентрации этого цитокина снижались (68,8 и 59,3 пг/мл соответственно), но эти изменения статистически недостоверны.

Таким образом, выявлено значительное повышение концентраций исследованных цитокинов у пациентов с ИИ, что согласуется с данными литературы [7, 8]. По видимости, это свидетельствует об активации иммунорегуляторных реакций, что находит свое отражение в клинической симптоматике и лабораторных показателях. Так, подъем температуры, характерный для массивного ИИ, может быть обусловлен действием ИЛ-1 β , а генерализованная воспалительная реакция, отражаемая лейкоцитозом, повышением уровня С-реактивного белка и других острофазовых показателей, – влиянием провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α) [9]. Причем уровень провоспалительных цитокинов входит в число факторов, которые позволяют охарактеризовать тяжесть течения заболевания [10, 11].

Обращает на себя внимание различная динамика содержания исследованных цитокинов. Следует отметить сохраняющуюся значительно повышенной во всех пробах и достигающую максимума на этапе стабилизации неврологической симптоматики концентрацию противовоспалительного ИЛ-4, рост уровня провоспалительного регуляторного ФНО- α и снижение уровней провоспалительных ИЛ-1 β и ИЛ-6 в процессе лечения больных в остром периоде ИИ. Это может свидетельствовать об уменьшении активности опосредованной цитокинами иммунорегуляторной реакции с течением времени и о нарастании репаративно-пластических процессов в головном мозге.

И, наконец, представляется необходимым исследовать взаимосвязь показателей цитокинового профиля больных с ИИ и совокупности клинических (объективизированная оценка состояния больного ИИ по ШО) и параклинических данных (МРТ-характеристика инфаркта мозга). Возможно, именно дополнение данных клинико-томографической оценки данными цитокинового профиля позволит повысить надежность прогностических моделей исхода ИИ.

Выводы

1. При ишемическом инсульте отмечается увеличение концентрации основных провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α) и противовоспалительного ИЛ-4 в серии измерений у исследованных больных при сравнении с контрольной группой.

2. При стабилизации неврологической симптоматики на 7–8-е сутки заболевания возрастает концентрация ФНО- α и ИЛ-4, а уровень ИЛ-1 β и ИЛ-6 уменьшается.

3. После окончания основного курса комплексного лечения пациентов с ишемическим инсультом (21–22-е сутки болезни) концентрация ФНО- α снова возросла, а ИЛ-1 β и ИЛ-6 — снизилась.

4. Сохраняющиеся высокие концентрации изученных цитокинов на протяжении острого периода ишемического инсульта свидетельствуют о патогенетической роли иммунорегуляторных реакций в процессе эволюции острой церебральной ишемии.

Список литературы

1. Волошин П.В., Тайцлин В.И. Лечение сосудистых заболеваний головного и спинного мозга. М.: Знание-М, 1999. 555 с.
2. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Журавлева Е.Ю., Яковлева Е.В. Механизмы повреждения ткани мозга на фоне острой фокальной церебральной ишемии. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1999; 5: 55–60.
3. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. М.: Медицина, 2001: 112.
4. Віничук С.М. Мозковий інсульт (клініко-діагностичні, терапевтичні та прогностичні алгоритми). К.: Медицина України, 1998. 52 с.
5. Серик С.А. Иммуновоспалительная активность при ишемической болезни сердца. Укр. кардіол. журн. 2002; 1: 40–45.
6. Гавериленко Т.И., Соколов Ю.Н., Корнилина Е.М. и др. Роль инфекции и факторов иммунного воспаления в развитии рестенозов у больных со стабильной стенокардией. Укр. мед. журн. 2002; 7–8: 59–62.
7. Fassbender K., Rossol S., Kammer T., Daffershofer M. et al. Proinflammatory cytokines in serum of patients with acute cerebral ischemia. J. Neurol. Sci. 1994; 122: 135–139.
8. Tarkowski E., Rosengren L., Blomstrand C., Wikkelso C., Jensen C. et al. Intrathecal release of pro- and anti-inflammatory cytokines during stroke. Clin. Exp. Immunol. 1997 Dec.; 110 (3): 492–499.
9. Boysen G., Christensen H. Early Stroke: a dynamic process. Stroke 2001; 32: 2423.
10. Vila N., Castillo J., Davalos A., Chamorro A. Proinflammatory cytokines and early neurological worsening in ischemic stroke. Ibid. 2000; 31: 2325.
11. Johnson K.C., Wagner D.P., Haley E.C., Connors A.F. Combined clinical and imaging information as an early stroke outcome measure. Ibid. 2001; 32: 1989.

ДИНАМІКА ВМІСТУ ЦИТОКІНІВ У СИРОВАТЦІ КРОВІ ПАЦІЄНТІВ З ШЕМІЧНИМ ІНСУЛЬТОМ**В.А. Яворська, Т.М. Поповська, Ю.В. Фломін, Є.Б. Радзішевська**

В динаміці методом кількісного імуноферментного аналізу досліджено концентрації прозапальних (ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-6) та протизапального (ІЛ-4) цитокінів у венозній крові хворих з гострим ішемічним інсультом у каротидних басейнах. Отримані дані свідчать про стійке підвищення рівня прозапальних цитокінів протягом перших 3 тиж захворювання у порівнянні з донорами та практично здоровими мешканцями м. Харкова. Таким чином, підвищений вміст цитокінів у крові хворих підтверджує патогенетичну роль імунозапальних реакцій при гострому ішемічному інсульті.

Ключові слова: ішемічний інсульт, запалення, цитокіни.

CYTOKINE LEVELS DYNAMICS AT PATIENTS WITH ISCHEMIC STROKE BLOOD SERUM**V. Yavorskaya, T. Popovskaya, Y. Flomin, E. Radzishevskaya**

Cytokine changes at patients with acute ischemic stroke (AIS) have been insufficiently studied. We serially studied the serum levels of IL-1 β , TNF- α , IL-4 and IL-6 by means of quantitative immunoassay analyses at patients with AIS in anterior circulation. The results obtained proved the increased concentrations of all of the proinflammatory cytokines measured in the serum during the course of the disease compared with donors and healthy individuals of the same age. Remaining high levels of the cytokines during the course of the AIS prove pathogenic role of immunoinflammatory reactions.

Key words: ischemic stroke, inflammation, cytokines.

Поступила 30.10.2002

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЙ РЕАБИЛИТАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ НА БИОЭЛЕКТРИЧЕСКУЮ АКТИВНОСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗГА У БОЛЬНЫХ В ПОЗДНЕМ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ИНСУЛЬТА

С.В. Сало**Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков**

Исследовано 25 пациентов, которые перенесли острое нарушение мозгового кровообращения с остаточными явлениями в виде спастического гемипареза. В процессе комплексной немедикаментозной реабилитации больным проведена оценка биоэлектрической активности головного мозга. Установлено, что проведенная терапия привела к нарастанию периодической составляющей на ЭЭГ, изменению уровня функциональной активности мозга в сторону преобладания тормозных процессов в данной группе больных.

Ключевые слова: инсульт, реабилитация, электроэнцефалография, автокоррелограмма.

Немедикаментозные методы реабилитации (массаж, лечебная физкультура, рефлексотерапия и др.) нашли широкое применение в восстановительном лечении больных, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) [1]. В последние годы была подтверждена эффективность мануальной терапии в восстановлении моторных нарушений и снижении спастического мышечного гипертонуса [2]. Эффективность этих немедикаментозных методов лечения связана с их воздействием на периферические и сегментарные уровни иннервации, кровоснабжения и лимфооттока [3]. Однако недостаточно изучено влияние данных методов на деятельность головного мозга, особенно на деятельность структур, регулирующих движение и мышечный тонус.

В патогенезе спастических тонусных нарушений у лиц, перенесших ОНМК, ведущее место принадлежит поражению кортико-ретикулярных волокон. Поражение этого пути, параллельного кортико-спинальному, приводит к снижению нисходящего торможения ретикулярной формации на γ -мотонейроны спинного мозга и мышечному гипертонусу. Ретикулярная формация играет важную роль в регуляции как мышечного тонуса, так и функциональной активности всего мозга [4]. В связи с этим динамическое исследование биоэлектрической активности мозга в процессе немедикаментозной терапии позволило бы косвенно оценить влияние данного лечения на неспецифические системы, регулирующие мышечный тонус, в частности на ретикулярную формацию.

Целью данной работы явилось изучение биоэлектрической активности головного мозга при немедикаментозной терапии.

Материал и методы. Обследовано 25 больных (68 % — мужчины, 32 % — женщины), которые перенесли ОНМК в различных сосудистых бассейнах с остаточными явлениями в виде спастического гемипареза. Время наблюдения от начала заболевания составляло от нескольких месяцев до нескольких лет. Геморрагический инсульт перенесли 28 %, ОНМК по ишемическому типу — 72 %. Возраст пациентов составлял от 46 до 65 лет. На момент реабилитационного лечения в обеих группах не проводилось медикаментозной терапии.

Функциональную активность головного мозга исследовали на электроэнцефалографе «Nihon Cohden» и компьютерном диагностическом комплексе «Neurotools». Биоэлектрическую активность оценивали визуально по электроэнцефалограмме (ЭЭГ), с помощью компьютерных карт распределения спектральной мощности биоэлектрической активности (КЭЭГ), а также аутокорреляционным методом. Аутокорреляционный анализ является математическим методом, представляющим собой исследование динамики процесса во времени, в данном случае биоэлектрической активности головного мозга. Анализ производится путем сравнения колебаний самих с собой, но оставленных во времени. В дальнейшем определяется среднее соотношение процесса во времени. Аутокорреляционный анализ позволил разграничить в сложном процессе ЭЭГ периодическую и непериодическую составляющие, что дало возможность оценить соотношение ретикулярных активирующих и тормозных процессов в головном мозге. Данный метод позволил косвенно судить о динамике нисходящих ретикулоспинальных влияний во время лечения.

Восстановительное лечение проводили по комплексной немедикаментозной системе мануальной коррекции мышечно-тонических расстройств [5], включавшей в себя мануальную терапию позвоночника и суставов конечностей, массаж, постизометрическую релаксацию, пассивную мобилизацию и электропунктуру в паретичных конечностях. Задачей данной немедикаментозной системы явилось восстановление функциональной подвижности позвоночника и суставов конечностей, снижение мышечных контрактур, устранение миофасциальных триггерных пунктов и снижение спастического мышечного гипертонуса.

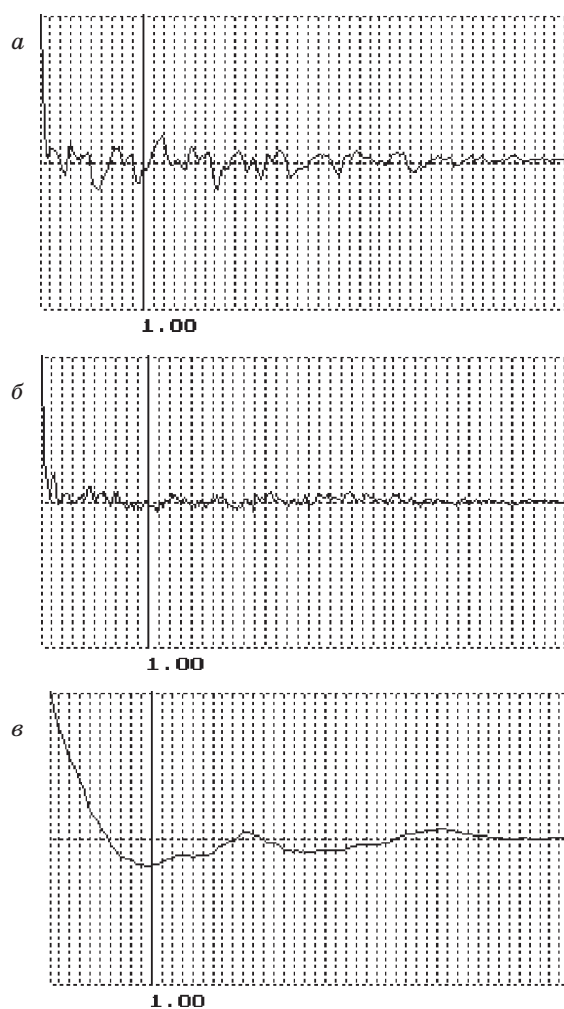
Для определения индивидуальной тактики лечения и выявления противопоказаний оценивали соматический, нейроортопедический статус, данные рентгенографии позво-

ночника и ультразвуковой доплерографии магистральных артерий головы (УЗДГ). В соматическом статусе обращали внимание на сопутствующую тяжелую соматическую патологию, высокие цифры артериального давления, выраженную патологию сердца, что являлось противопоказанием к проведению курса реабилитации. Наличие стенозирующего процесса в позвоночных артериях (по данным УЗДГ) определяло тактику мануальных приемов на шейном отделе позвоночника. Также учитывалось наличие зон остеопороза, выраженность остеохондроза позвоночника (по данным рентгенографии). В нейроортопедическом статусе оценивали позу, двигательные возможности пациента, выраженность и распределение спастичности в мышцах, наличие контрактур, состояние позвоночника.

Результаты. В процессе восстановительного лечения в клинической картине у больных отмечалось четкое снижение спастического мышечного гипертонуса. Отмечалось снижение выраженности повышенных сухожильных рефлексов, патологических стопных знаков. Следствием этого явилось улучшение двигательных навыков у больных, что выражалось в улучшении тыльного сгибания стопы, отведения плеча, супинации предплечья, разгибания кисти и пальцев рук. Больные стали уверенней ходить, улучшилась тонкая моторика в верхних конечностях.

У всех больных на ЭЭГ, проведенных до лечения, преобладали диффузные общезлобовые изменения. В зависимости от степени выраженности этих изменений пациенты были разделены на три условные группы. Первая группа включала в себя 15 больных с грубыми диффузными нарушениями в виде преобладания медленноволновой активности по всем отведениям, наличия острых волн, пиков, отсутствия зональных границ, значительного снижения реактивности кривой на функциональные нагрузки. В 8 случаях отмечалось фокальное увеличение индекса медленноволновой активности в отведениях, соответствующих очагу инсульта. У остальных пациентов этой группы фокальные нарушения маскировались общезлобовыми изменениями. Аутокорреллограммы (АКГ) биоэлектрической активности пациентов этой группы имели периодический характер с частотой, соответствующей доминирующей медленноволновой активности (как правило, Δ -диапазона) (рисунок, а).

Вторая группа включала в себя 7 больных, у которых на ЭЭГ регистрировались умеренные диффузные нарушения в виде преобладания смешанной активности, высокого индекса медленных волн, снижения зональных различий и реактивности на функциональные нагрузки.



Аутокоррелограмма биоэлектрической активности пациентов (лобное отведение справа), у которых отмечались: *a* — грубые диффузные нарушения; *b* — умеренные диффузные нарушения; *v* — низкоамплитудная смешанная кривая

В большинстве случаев отмечалась фокальная медленноволновая активность в отведениях, соответствующих очагу инсульта. АКГ больных этой группы также имели периодический характер с частотой, соответствующей доминирующей медленноволновой активности, но с меньшей амплитудой, чем у больных первой группы (рисунок, *b*).

В третью группу вошли 3 пациента, у которых отмечалась низкоамплитудная смешанная кривая, без четкой доминирующей активности, ареактивная на фотостимуляцию и открытие глаз. АКГ биоэлектрической активности имели форму кривой, спускающейся по экспоненте к нулевой линии, что соответствовало десинхронизированному характеру электроэнцефалограммы (рисунок, *v*).

При визуальном сравнительном анализе ЭЭГ и КЭЭГ, проведенных до и после сеансов

в группе пациентов с грубыми диффузными нарушениями, не было отмечено существенной динамики. Однако с помощью аутокорреляционного метода удалось отметить некоторую динамику в виде снижения амплитуды и периодичности медленноволновой составляющей на АКГ.

В группе пациентов с преобладанием умеренных диффузных изменений биоэлектрической активности после лечения отмечалось умеренное нарастание индекса α -активности в затылочно-височных отведениях. Аутокорреляционный анализ также позволил выделить некоторую динамику биоэлектрической активности в данной группе больных. Она выражалась в виде снижения амплитуды и периодичности медленноволновой составляющей, а также в усилении периодичности колебаний, соответствующих α -диапазону в задних отведениях.

В группе пациентов с десинхронизированной ЭЭГ при визуальном анализе не удавалось выявить изменения биоэлектрической активности в процессе лечения. С помощью аутокорреляционного метода удалось отметить динамику в виде появления периодичности на АКГ задних отделов с частотой α -ритма.

Обсуждение. Следует предположить, что положительный эффект немедикаментозных методов реабилитации определяется не только их влиянием на периферические и сегментарные уровни иннервации, кровоснабжения и лимфооттока, но и их воздействием на центральные структуры, регулирующие моторику и мышечный тонус, в частности на ретикулярную формацию.

Анатомо-функциональные особенности позвоночника больных, перенесших мозговой инсульт, способствуют появлению функциональных блоков ПДС на разных уровнях. Данные блокады, а также мышечные контрактуры в паретичных конечностях вызывают усиленную патологическую афферентацию от рецепторов мышц, суставов конечностей и позвоночника к мозгу. Снижение патологической афферентации в результате проведенной немедикаментозной терапии привело к снижению уровня функциональной активности ретикулярной формации, усилению нисходящих тормозных влияний. Это, в свою очередь, улучшило регуляцию мышечного тонуса и способствовало лучшему восстановлению двигательной функции у больных.

Таким образом, немедикаментозные методы лечения больных, которые перенесли мозговой инсульт, оказывают влияние на биоэлектрическую активность головного мозга. Методика аутокорреляции позволила более наглядно выявить динамику процесса в виде нарастания периодической составляющей, соот-

ветствующей α -диапазону, и снижения медленноволновых компонентов. Полученные результаты свидетельствуют об изменении уровня

функциональной активности мозга в сторону преобладания тормозных ретикуло-кортикальных и таламо-кортикальных систем.

Список литературы

1. Волошин П.В., Мищенко Т.С., Васютина А.М. и др. Медицинская реабилитация больных с последствиями мозговых инсультов: Метод. рекомендации. К., 1989.
2. Козявкін В.І. Патент України N 7172A на винахід «Спосіб лікування хворих на дитячий церебральний параліч», 1995.
3. Коган О.Г., Найдін В.Л. Медицинская реабилитация в неврологии и нейрохирургии. М.: Медицина, 1988. 29 с.
4. Лунев Д.К. Нарушение мышечного тонуса при мозговом инсульте. М.: Медицина, 1974. 240 с.
5. Сало С.В. Применение мануальной терапии в комплексном лечении спастических состояний у лиц, перенесших инсульт. Укр. вісн. психоневрології 1999; 7, 1 (19): 66–68.

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОЇ НЕМЕДИКАМЕНТОЗНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ НА БІОЕЛЕКТРИЧНУ АКТИВНІСТЬ ГОЛОВНОГО МОЗКУ У ХВОРИХ В ПІЗНЬОМУ ВІДНОВНОМУ ПЕРІОДІ ІНСУЛЬТУ

С.В. Сало

Досліджено 25 пацієнтів, які перенесли гостре порушення мозкового кровообігу з залишковими явищами у вигляді спастичного геміпарезу. В процесі комплексної немедикаментозної реабілітації хворим проведена оцінка біоелектричної активності головного мозку. Встановлено, що проведена терапія призвела до наростання періодичної складової на ЕЕГ, зміни рівня функціональної активності мозку в бік переважаючих гальмівних процесів у даній групі хворих.

Ключові слова: інсульт, реабілітація, електроенцефалографія, аутокореелограма.

INFLUENCE OF A COMPLEX NON-MEDICATION REHABILITATIVE THERAPY ON THE BRAIN BIOELECTRICAL ACTIVITY AT PATIENTS DURING STROKE RECOVERY PERIOD OF INSULT

S.V. Salo

A group of 25 patients after acute deficit of brain blood circulation with remaining manifestations such as spastic hemiparesis was investigated. During the complex non-medication rehabilitation an assessment of brain bioelectrical activity in these patients was being performed. It was found out that a behavioral therapy resulted in elevation of the periodical EEG component, change of level of brain functional activity to prevailing of retard processes in this group of patients.

Key words: *insult, rehabilitation, electroencephalography, autocorrelogram.*

Поступила 26.11.2002

ХИРУРГИЯ

ВОЗМОЖНЫЕ ПОДХОДЫ В РАЗРАБОТКЕ НОВЫХ ПРЕПАРАТОВ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ГНОЙНО-ТРОФИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ У БОЛЬНЫХ С КРИТИЧЕСКОЙ ИШЕМИЕЙ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

А.Е. Турчин

Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины, г. Харьков

На основании результатов, полученных в ходе бактериологического исследования, установлено, что добавление в мазь «Левосин» 0,4–0,5 % нитрата серебра способствует усилению ее противомикробных свойств. Модифицированная форма мази после клиничко-фармакологических испытаний может быть использована для санации гнойно-трофических поражений кожи у больных с критической ишемией нижних конечностей, обусловленных мультирезистентными микробными ассоциациями.

Ключевые слова: критическая ишемия нижних конечностей, гнойно-некротические поражения, лечение.

Наличие у больных с критической ишемией нижних конечностей (КИНК) трофических изменений на пораженных конечностях является постоянным источником распространения гнойно-септического процесса по лимфатическим путям и представляет реальную угрозу нагноения синтетического трансплантата после выполнения реконструктивных операций на аорте и артериях нижних конечностей [1, 2]. Несмотря на значительные успехи современной хирургии, инфектологии и фармакотерапии [3], приходится констатировать, что гнойно-воспалительные осложнения по-прежнему остаются ведущей причиной неудач оперативного лечения и послеоперационных летальных исходов. В этой связи расширение арсенала средств лечения и профилактики гнойно-септических осложнений, а также разработка препаратов с учетом чувствительности к ним патогенной микрофлоры и обладающих новыми механизмами действия является одной из актуальных проблем [4]

Целью настоящего исследования явилось изучение антимикробных свойств различных антисептических препаратов (нитрата серебра и мази «Левосин») и возможность их использования для санации гнойно-некротических поражений у больных с КИНК.

Материал и методы. Противомикробную активность веществ определяли в соответст-

вии с современными принципами поиска и изучения новых биологически активных веществ [4, 5]. Определение минимальной бактериостатической (МБСК) и бактерицидной (МБЦК) концентрации водного раствора нитрата серебра (как носителя одновалентных ионов серебра) выполнено методом 2-кратных серийных разведений в мясопептонном бульоне (МПБ) в концентрациях 1; 0,5; 0,25; 0,125; 0,0625; 0,03125; 0,015625; 0,0078125; 0,0039 и 0,002 % с последующим высевом через сутки после инкубации ($t=37^{\circ}\text{C}$) на плотную питательную среду (МПА).

В целях усиления антимикробной активности мази «Левосин» по отношению к грамотрицательной и грампозитивной микрофлоре предложено добавлять к ней 0,4–0,5 % нитрата серебра (как носителя одновалентных ионов Ag^+). Для изучения противомикробной активности мази «Левосин» (как с добавлением нитрата серебра, так и официальной формы препарата — контроль) каплю исследуемого образца асептичного помещали в лунки (колодцы) диаметром 10 мм, сделанные в 2 % МПА, и параллельно — в аналогичные лунки в 2 % МПА с добавлением 5 % донорской крови (O(I)Rh+) на свежесазеянный тест-культурами газон в чашках Петри. После инкубации посевов при температуре 37°C зоны торможения роста (ЗТР) тест-культур

вокруг лунок замеряли и сравнивали между собой.

Скрининг проведен в отношении эталонных культур грампозитивных (*Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Staphylococcus aureus* 209P, *Staphylococcus epidermidis* № 18, *Enterococcus faecalis* № 37β) и грамотрицательных (*Klebsiella pneumoniae* № 104, *Serratia marcescens* № 2, *Escherichia coli* № 111 Hly+, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853, *Pseudomonas fluorescens*, *Proteus mirabilis* 2791 H+) микроорганизмов. Выбор тест-культур продиктован тем, что данные микроорганизмы являются основными возбудителями гнойно-воспалительных заболеваний [1, 2].

Результаты и их обсуждение. Известно, что ионы серебра обладают выраженной антимикробной активностью. Установлено, что раствор нитрата серебра в концентрации 0,004 % и более оказывал бактериостатическое действие по отношению ко всем используемым в эксперименте микроорганизмам (табл. 1). Более высокие концентрации оказывали бактерицидный эффект как на грампозитивную, так и на грамотрицательную микрофлору, высеванную на мясопептонный и кровяной агары.

Таблица 1. Минимальная бактериостатическая (МБСК) и минимальная бактерицидная (МБЦК) концентрации нитрата серебра для различных микроорганизмов, мкг/мл

Вид микроорганизма	МБСК	МБЦК
Грампозитивные бактерии		
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 25923	78,125	78,125
<i>Staphylococcus aureus</i> 209P	78,125	78,125
<i>Staphylococcus epidermidis</i> № 18	78,125	78,125
<i>Enterococcus faecalis</i> № 37β	78,125	78,125
Грамотрицательные бактерии		
<i>Klebsiella pneumoniae</i> № 104	19,5	78,125
<i>Serratia marcescens</i> № 2	78,125	156,25
<i>Escherichia coli</i> № 111 Hly+	19,5	78,125
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 27853	78,125	156,25
<i>Pseudomonas fluorescens</i>	19,5	78,125
<i>Proteus mirabilis</i> 2791 H+	78,125	156,25

Мазь «Левосин» является одним из препаратов, нашедших широкое применение в хирургии. Тем не менее представленные в табл. 2 данные свидетельствуют о том, что в чистом виде мазь «Левосин» обладает достаточно низкой эффективностью в отношении большинства грамотрицательных микроорганизмов, относящихся к семейству псевдомонад и энтеробактерий, устойчивых к левомицетину, входящему в состав мази. Учитывая представ-

ленные результаты бактериологического исследования, для усиления антимикробной активности мази «Левосин» по отношению к грамотрицательной и грампозитивной микрофлоре предложено добавлять в мазь 0,4–0,5 % нитрат серебра (как носителя одновалентных ионов Ag^+), что является оптимальной концентрацией для получения стойкого бактерицидного эффекта на мультирезистентную госпитальную микрофлору.

Проведенные исследования позволили установить, что добавление в мазь «Левосин» нитрата серебра позволяет существенно усилить противомикробный эффект препарата как в отношении грампозитивной, так и в отношении грамотрицательной микрофлоры, о чем красноречиво свидетельствует увеличение зон торможения роста с 7 до 38 мм для грамотрицательных бактерий и с 10 до 40 мм — для грампозитивных (табл. 2).

Следует обратить внимание на то, что при внесении нитрата серебра в мазь «Левосин» она приобретает серовато-черный цвет, что обусловлено частичным восстановлением одновалентных ионов серебра в нуль-валентную форму. Данный процесс особенно активно проходит на свету. В этой связи модифициро-

ванную форму мази рекомендовано хранить в темноте, что позволит длительно сохранять ее антимикробные свойства.

Таким образом, описанный способ усиления противомикробной активности такого широко применяемого препарата, как мазь «Левосин», является простым и доступным методом, который после определенных фармакологических и клинических испытаний, по-видимому, может быть рекомендован для

Таблица 2. Противомикробная активность мази «Левосин» с добавлением 0,4–0,5 % нитрата серебра и без него

Вид микроорганизма	Диаметр* ЗТР тест-культур вокруг лунок с мазями, мм					
	«Левосин»+нитрат серебра				«Левосин» чистый	
	0,4 % нитрат серебра		0,5 % нитрат серебра			
	2 % МПА	на крови	2 % МПА	на крови	2 % МПА	на крови
Грампозитивные бактерии						
Staphylococcus aureus ATCC 25923	30±1	28±1	39±1	36±1	15±1	15±1
Staphylococcus aureus 209P	29±1	27±1	38±1	35±1	15±1	15±1
Staphylococcus epidermidis № 18	32±1	30±1	40±1	38±1	16±1	16±1
Enterococcus faecalis № 37β	30±1	28±1	37±1	36±1	10±1	10±1
Грамотрицательные бактерии						
Klebsiella pneumoniae № 104	22±1	24±1	37±1	35±2	8±1	8±1
Serratia marcescens № 2	22±1	22±1	38±1	36±1	8±1	8±1
Escherichia coli № 111 Нly+	23±1	22±1	37±1	35±2	10±1	9±1
Pseudomonas aeruginosa ATCC 27853	17±1	23±1	19±1	20±1	7±1	7±1
Pseudomonas fluorescens	18±1	17±1	20±1	18±1	7±1	7±1
Proteus mirabilis 2791 Н+	18±1	16±1	21±1	20±1	7±1	7±1

* Данные среднего замера трех определений.

санации гнойно-трофических поражений кожи у больных с критической ишемией ниж-

них конечностей, обусловленных мультирезистентными микробными ассоциациями.

Список литературы

1. Затевахин И.И., Комраков В.Е. Инфекция в сосудистой хирургии. М., 1998. 228 с.
2. Савельев В.С., Гельфанд Б.Р., Гологорский В.А., Алексеева Е.А. Ангиогенная инфекция у хирургических больных. Груд. и серд.-сосуд. хирургия 1995; 5: 18–23.
3. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фармакотерапия: Руководство для врачей. М.: Универсум, 1993: 274–276.
4. Бондаренко В.М. Противомикробная активность и биологические эффекты новых металлоорганических соединений: Дис. ... д-ра мед. наук. Харьков, 1995. 239 с.
5. Баренгойм Г.М., Маленков А.Г. Биологически активные вещества: Новые принципы поиска. М., 1986. 126 с.

МОЖЛИВІ ПІДХОДИ В РОЗРОБЦІ НОВИХ ПРЕПАРАТІВ ДЛЯ ЛІКУВАННЯ ГНІЙНО-ТРОФІЧНИХ УРАЖЕНЬ У ХВОРИХ НА КРИТИЧНУ ІШЕМІЮ НИЖНІХ КІНЦІВОК

О.С. Турчин

На основі результатів, отриманих при бактеріологічному дослідженні, встановлено, що додавання в мазь «Левосин» 0,4–0,5 % нітрату срібла сприяє посиленню її протимікробних властивостей. Модифікована форма мазі після клініко-фармакологічних випробувань може бути використана для санації гнійно-трофічних уражень у хворих на критичну ішемію нижніх кінцівок, зумовлених мультирезистентними госпітальними микробними асоціаціями.

Ключові слова: критична ішемія нижніх кінцівок, гнійно-трофічні ураження, лікування.

POSSIBLE APPROACHES IN DEVELOPMENT OF NEW PREPARATION FOR THE TREATMENT OF PYO-TROPHIC LESION AT PATIENTS WITH CRITICAL ISCHEMIA OF LOWER EXTREMITIES

A.Ye. Turchin

On the base of results received during bacteriological examination it was established that addition of silver nitrate 0,4–0,5 % number into the ointment «Levosin» promotes antimicrobial features. The modified form of ointment after clinico-pharmacological examination may be used for treatment of pyo-trophic lesion at patients with critical ischemia of lower extremities stipulated by multiresistant hospital microbe associations.

Key words: critical ischemia of lower extremities, pyo-trophic lesion, treatment.

Поступила 10.12.2002

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ПРИГОДНОСТИ ТОНКОКИШЕЧНЫХ ТРАНСПЛАНТАТОВ

Г.А. Мороз

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

На материале взрослых беспородных собак в хроническом эксперименте с помощью электрофизиологических методов исследования (электроэнтерография и импедансометрия) разработаны количественные критерии оценки и прогнозирования жизнеспособности тонкокишечных трансплантатов, выкраиваемых в зависимости от количества пересекаемых брыжеечных сосудов.

Ключевые слова: *жизнеспособность тонкокишечных трансплантатов, электроэнтерография, импедансометрия.*

Перед хирургом, приступающим к операции пластики пищевода тонкой кишкой, стоит основная задача — выкраивание тонкокишечного трансплантата достаточной длины при сохранении адекватного его кровоснабжения. Однако, тогда как техника самой операции достаточно разработана (по Ру–Герцену–Юдину), прогноз жизнеспособности используемого для трансплантации участка кишки затруднен. Его обоснование в зависимости от количества пересекаемых брыжеечных сосудов противоречиво и не всегда убедительно. Наряду с этим предлагаемые методы определения жизнестойкости ишемизированных участков тонкой кишки, такие, как транслиминационная ангиоскопия, рН-метрия, поляро- и капиллярография с применением радиоизотопов, электромагнитная или ультразвуковая флуометрия и т. п., небезопасны, трудоемки и не всегда выполнимы в условиях операционной [1]. В связи с этим хирурги по-прежнему пользуются визуальными критериями, такими, как цвет, блеск серозной оболочки, пульсация сосудов кишки, ее перистальтика, хотя ненадежность их вполне очевидна [2].

Неудовлетворенность хирургов существующими методами оценки морфофункциональной пригодности выкраиваемых тонкокишечных трансплантатов требует разработки объективных и достоверных критериев определения их жизнеспособности.

Наиболее соответствующими этим требованиям, на наш взгляд, следует считать цифровые параметры электрической активности (электроэнтерография) и комплексного сопротивления (импеданс) тонкой кишки, которые отражают физико-химические преобразования и развивающиеся патоморфологические

изменения в кишечной стенке при различных вариантах нарушения вне- и внутриорганных кровообращения [3].

Однако обстоятельных и систематизированных исследований по проблеме прогнозирования жизнеспособности тонкокишечных трансплантатов, выкроенных в зависимости от количества пересекаемых брыжеечных сосудов, не проводилось.

Целью настоящего исследования явилась разработка в эксперименте электрофизиологических критериев оценки жизнеспособности тонкокишечного трансплантата, выкроенного с пересечением различного количества брыжеечных сосудов и принципов прогнозирования динамики циркуляторных расстройств в его стенке на основе применения методов электроэнтерографии и импедансометрии.

Материал и методы. Опыты выполнены на 105 взрослых беспородных собаках массой 11–17 кг. Под наркозом в стерильных условиях экспериментальной операционной после лапаротомии в стенку начального отдела тонкой кишки в месте предполагаемого орального конца трансплантата на расстоянии 1 см друг от друга вживляли серебряные электроды, концы которых выводили через подкожный туннель на спину животных. Производили регистрацию исходных данных моторной активности и электропроводности интактной тонкой кишки. После чего приступали к выкраиванию трансплантата с пересечением одной (1-я серия опытов — 24 собаки), двух (2-я серия — 24 собаки), трех (3-я серия — 37 собаки) и четырех (4-я серия — 11 собак) пар брыжеечных сосудов. Оральный конец ушивали наглухо. Целостность ЖКТ восстанавливали наложением энтероэнтероанастомоза конец в бок. Выкроенный транс-

плантат оставляли в брюшной полости. Рану ушивали послойно наглухо. В дальнейшем, в сроки 1, 3, 5, 7, 10, 14, 21 и 30 сут, регистрировали электрофизиологические показатели тонкокишечного трансплантата и неизменной тонкой кишки у животных контрольной серии опытов (9 собак), у которых трансплантат не выкраивали.

Состояние двигательной функции сегмента тонкой кишки регистрировали аппаратом ЭГС-3, а для определения динамики физико-химических сдвигов (импеданса) в его тканях использовали портативный прибор на транзисторах, построенный по мостовой схеме.

Результаты и их обсуждение. Проведя анализ изменений цифровых показателей электроэнтерограмм (ЭЭНГ) и импеданса тонкокишечных трансплантатов от 1 до 30 сут после операции в сериях опытов с пересечением одной, двух, трех и четырех пар брыжеечных сосудов, мы убедились, что электрофизиологические характеристики достоверно изменялись соответственно степени циркуляторных расстройств в тканях трансплантата, отражая закономерности их развития и обратной динамики, если таковая имела место. Причем прогнозировать развитие морфофункциональных преобразований в стенке тонкокишечного трансплантата представилось возможным уже в первые сутки эксперимента, основываясь на отличии цифровых показателей ЭЭНГ и импедансометрии в этот срок от исходных данных. Так, в опытах с выключением одной пары брыжеечных сосудов через 1 сут после операции показатели ЭЭНГ и импеданса изменялись незначительно — приблизительно в 1,1 раза в сравнении с исходными данными (рис. 1–4).

При пересечении двух артерий и вен частота и амплитуда маятникообразных

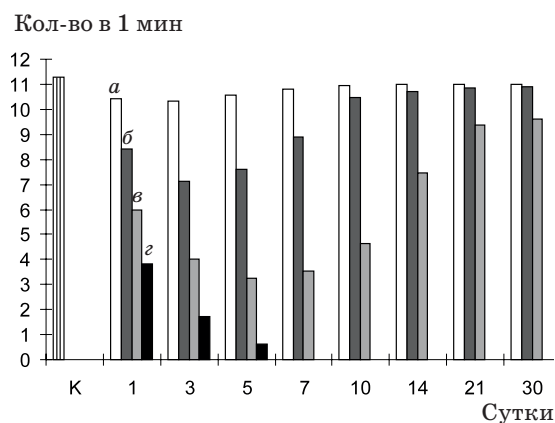


Рис. 1. Частота биопотенциалов тонкокишечных трансплантатов, выкроенных с пересечением 1 (а), 2 (б), 3 (в) и 4 (z) пар брыжеечных сосудов, в сроки 1–30 сут после операции

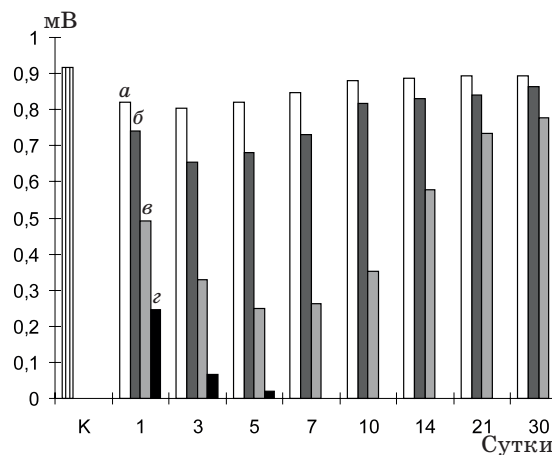


Рис. 2. Амплитуда биопотенциалов тонкокишечных трансплантатов, выкроенных с пересечением 1 (а), 2 (б), 3 (в) и 4 (z) пар брыжеечных сосудов, в сроки 1–30 сут после операции

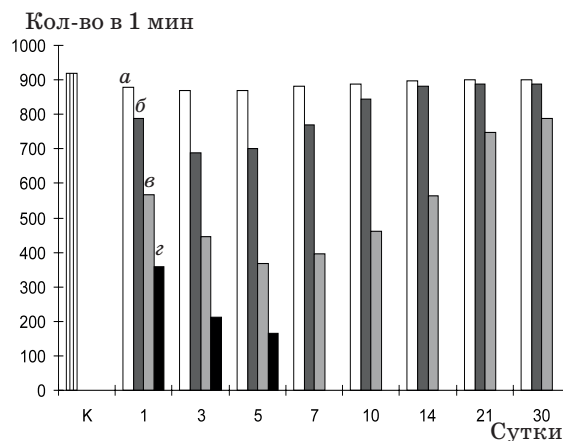


Рис. 3. Омическое сопротивление орального конца тонкокишечных трансплантатов, выкроенных с пересечением 1 (а), 2 (б), 3 (в) и 4 (z) пар брыжеечных сосудов, в сроки 1–30 сут после операции

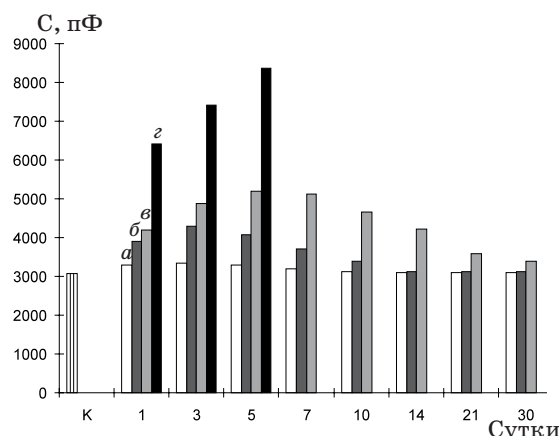


Рис. 4. Поляризационная емкость орального конца тонкокишечных трансплантатов, выкроенных с пересечением 1 (а), 2 (б), 3 (в) и 4 (z) пар брыжеечных сосудов, в сроки 1–30 сут после операции

колебаний уменьшались соответственно более чем в 1,3 и 1,2 раза, омическое сопротивление — почти в 1,2 раза на фоне увеличения поляризационной емкости приблизительно в 1,3 раза в отличие от контрольных цифр.

Следует отметить, что динамика электрофизиологических сдвигов в тонкокишечных трансплантатах у собак данной и предыдущей серии опытов носила обратимый характер с приближением цифровых показателей ЭЭНГ и импеданса к исходным уже на 10–14-е сутки эксперимента. При этом все подопытные собаки выжили.

В опытах через 1 сут после выкраивания тонкокишечного трансплантата с исключением трех пар брыжеечных сосудов у 24 выживших из 37 собак частота сокращений и их амплитуда уменьшались почти в 2 раза. Составляющие импеданса также существенно изменялись: омическое сопротивление снижалось более чем в 1,6 раза при увеличении поляризационной емкости почти в 1,4 раза в сравнении с контролем. В последующие сроки динамика электрофизиологических преобразований свидетельствовала о более глубоких циркуляторных расстройствах, развивающихся в тканях трансплантата, ликвидация которых происходила в течение более длительного времени, чем при выключении одной и двух пар брыжеечных сосудов.

У 13 умерших собак этой серии количественные показатели электроэнтерографии и импеданса уже в 1-е сутки значительно отличались от исходных и практически соответствовали данным, полученным у тех собак, у которых тонкокишечный трансплантат формировали путем пересечения четырех пар брыжеечных сосудов.

Очевидно, это связано с индивидуальными особенностями архитектоники внутриоргана сосудистого русла тонкой кишки у этих животных, способствующими при выключении трех брыжеечных артерий и вен развитию слишком глубоких физико-химических сдвигов циркуляторного характера в тканях стенки мобилизованного участка кишки, которые носят необратимый характер и приводят к некрозу орального конца тонкокишечного трансплантата.

При пересечении четырех пар брыжеечных артерий и вен через 1 сут после операции отмечалось уменьшение частоты и амплитуды электроэнтерограмм соответственно почти в 3 и 3,7 раза, омического сопротивления тканей трансплантата — более чем в 2,5 раза на фоне

увеличения поляризационной емкости почти в 2,1 раза (рис. 1–4).

В последующие сроки электрофизиологические изменения продолжали стремительно снижаться, свидетельствуя о развитии глубоких деструктивных процессов в оральном конце тонкокишечного трансплантата. Такие морфофункциональные изменения в мобилизованном участке тощей кишки приводили к гибели животных на 3–5-е сутки от разлитого фибринозно-гнояного перитонита. Учитывая стопроцентную смертность собак в сроки более 3 сут дальнейшие опыты были прекращены.

Проанализировав полученные результаты и рассчитав средние статистические величины цифровых показателей электроэнтерограмм и импеданса, регистрируемых в 1-е сутки эксперимента, мы обнаружили, что уменьшение частоты маятникообразных колебаний более чем в 1,6 раза, их амплитуды — в 1,5 раза, омического сопротивления тканей трансплантата — больше чем в 1,4 раза при увеличении поляризационной емкости более чем в 1,3 раза по сравнению с соответствующими исходными данными участка тощей кишки, из которого будет формироваться трансплантат, свидетельствуют о возможности развития глубоких дистрофических процессов ишемического характера в тканях тонкокишечного трансплантата, которые будут прогрессировать и приведут к некрозу орального конца трансплантата и несостоятельности пищеводно-кишечного анастомоза.

Выводы

1. Количество пересекаемых брыжеечных сосудов при выкраивании тонкокишечного трансплантата определяет характер и динамику электрофизиологических преобразований, происходящих в его тканях.

2. Для предупреждения ишемических некрозов орального конца тонкокишечного трансплантата без создания дополнительных источников его кровоснабжения оптимальным является пересечение не более двух пар брыжеечных артерий и вен.

3. Для благоприятного исхода оперативного формирования тонкокишечного трансплантата частота и амплитуда маятникообразных колебаний мобилизованного участка кишки в ближайшие сроки не должны снижаться более чем в 1,6 и 1,5 раза на фоне уменьшения омического сопротивления больше чем в 1,4 раза и увеличения поляризационной емкости максимум в 1,3 раза в сравнении с исходными цифрами.

Список литературы

1. Шкодивский Н.И., Шпилевский И.И., Колбасин П.Н. Морфофункциональная оценка тонкокишечных трансплантатов, выкроенных по Ру–Герцену–Юдину. Общая неотложная хирургия. К., 1985; 15: 90–96.

2. Милонов О.Б., Тоскин К.Д., Жебровский В.В. Послеоперационные осложнения и опасности в абдоминальной хирургии: Руководство для врачей. М.: Медицина, 1990. 558 с.

3. Шкодивский Н.И., Мороз Г.А., Дунаев В.И., Мальченко А.Г. и др. Морфологические и электрофизиологические методы определения жизнеспособности пищеварительного тракта. Науч.-теор. мед. журн. 1996; 2: 14–17.

КІЛЬКІСНІ КРИТЕРІЇ ОЦІНКИ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ЗДАТНОСТІ ТОНКОКИШКОВИХ ТРАНСПЛАНТАТІВ

Г.О. Мороз

На матеріалі дорослих безпородних собак у хронічному експерименті за допомогою електрофізіологічних методів дослідження (електроентерографія та імпедансометрія) розроблені кількісні критерії оцінки та прогнозування життєздатності тонкокишкових трансплантатів, які викривали в залежності від кількості перерізаних брижових судин.

Ключові слова: життєздатність тонкокишкових трансплантатів, електроентерографія, імпедансометрія.

THE QUANTITATIVE CRITERIA OF THE APPRAISAL OF MORPHOFUNCTIONAL APTITUDE OF SMALL BOWELS' TRANSPLANTS

G.A. Moroz

The quantitative criteria of the appraisal and prognostication of small bowel transplants' vital functions, which were cut out depending on number of transected mesenterial vessels, were contrived with the help of the electrophysiological methods of testing (electroenterography and impedancometry) on the material of grown-up outbred dogs in chronical experiment.

Key words: small bowel transplants' vital functions, electroenterography, impedancometry.

Поступила 27.09.2002

ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ БАЛАНС КРОВИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДО И ПОСЛЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО И ЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ

В.Н. Горбенко, Ю.В. Никитченко, О.В. Литвинов, В.Н. Дзюба**

Харьковский областной клинический онкологический диспансер

**НИИ биологии Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина*

В плазме и эритроцитах крови 19 практически здоровых и 18 больных раком щитовидной железы до лечения, после хирургического лечения и после гамма-терапии исследовано содержание ТБК (тиобарбитуровая кислота)-активных продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиокислительная активность и активность селензависимой глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и каталазы. Установлено, что на фоне повышенной интенсивности ПОЛ и сниженной активности антиоксидантной системы крови больных раком щитовидной железы до лечения хирургическое лечение и особенно гамма-терапия приводили к дополнительному смещению прооксидантно-антиоксидантного равновесия в сторону прооксидантов. Доказана целесообразность применения критерия состояния прооксидантно-антиоксидантного баланса крови для диагностики злокачественных новообразований и прогнозирования необходимости дополнительной антиоксидантной терапии в целях повышения эффективности специального лечения.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, хирургическое лечение, лучевая терапия.

В литературе имеется достаточное количество данных, убедительно показывающих, что общим признаком онкологических заболеваний является инициация свободнорадикального ПОЛ и снижение надежности антиоксидантной (ферментативной и неферментативной) системы организма [1–4]. При этом на фоне повышенного уровня ПОЛ у онкологических больных хирургическое лечение, лучевая и химиотерапия могут приводить к дополни-

тельному смещению прооксидантно-антиоксидантного баланса организма в сторону прооксидантов [5–8]. В связи с этим логичным является предположение о том, что дополнение схемы комплексной терапии антиоксидантами может привести к увеличению эффективности лечения онкологических больных.

Вместе с тем известно, что длительное применение антиоксидантов в дозах, превышающих физиологическую потребность орга-

низма, может приводить к снижению активности эндогенной антиоксидантной системы, увеличению степени ненасыщенности жирных кислот мембран клетки. Более того, в определенных концентрациях антиоксиданты могут играть даже прооксидантную роль (подобно радикалам аскорбиновой кислоты, α -токоферола и т. д.) [9]. Следовательно, только детальное изучение степени активации ПОЛ и состояния антиоксидантной системы организма при каждом конкретном онкологическом заболевании до лечения и в динамике специального лечения (хирургического, лучевого и химического) позволит углубить понимание роли и места свободнорадикального ПОЛ в механизмах канцерогенеза и на этой основе разработать эффективные схемы адъювантной антиоксидантной терапии.

Целью настоящего исследования явилось изучение содержания продуктов ПОЛ, антиокислительной активности и активности ферментов антиоксидантной системы: селензависимой глутатионпероксидазы (КФ 1.11.1.9), глутатионредуктазы (КФ 1.6.4.2) и каталазы (КФ 1.11.1.6) – в плазме и эритроцитах крови больных раком щитовидной железы до лечения, после хирургического лечения и последующей лучевой терапии.

Материал и методы. Обследовали 19 практически здоровых лиц (контрольная группа) и 18 больных раком щитовидной железы (средний возраст 55 лет) до лечения, после хирургического лечения и после гамма-терапии.

Кровь забирали из кубитальной вены утром натощак, получали плазму и эритроциты и хранили в жидком азоте (в полиэтиленовых ампулах по 0,5 мл). Перед опытом образцы размораживали в течение 1 мин при 37 °С. Ранее было показано, что замораживание-оттаивание существенно не влияет на измеряемые параметры [10].

Содержание ТБК-активных продуктов ПОЛ в плазме определяли по методу T. Asakawa et al. [11]. Спектр поглощения окрашенного продукта записывали на двулучевом спектрофотометре Srescord UV VIS, затем измеряли

разность экстинкций при 535 и 520 нм. Содержание ТБК-активных продуктов ПОЛ выражали в эквивалентных количествах малонового диальдегида (МДА), используя коэффициент экстинкции $1,56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Антиокислительную активность плазмы крови определяли по ее способности тормозить накопление ТБК-активных продуктов ПОЛ в суспензии желточных липопротеидов, как описано в [12], и выражали в процентах ингибирования окисления желточных липопротеидов. Селензависимую глутатионпероксидазную активность плазмы и гемолизатов эритроцитов измеряли спектрофотометрически по убыли NADPH в сопряженной реакции с глутатионредуктазой, как описано в [13], выражали в наномолях NADPH на миллиграмм белка за 1 мин, принимая коэффициент экстинкции равным $6,22 \cdot 10^3 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$. Глутатионредуктазную активность плазмы и гемолизатов эритроцитов определяли спектрофотометрически по убыли NADPH [14] и выражали в наномолях NADPH на миллиграмм белка за 1 мин, а каталазную активность — спектрофотометрически по убыли H_2O_2 [15], используя коэффициент экстинкции $39,4 \text{ M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$.

Содержание белка в гемолизатах эритроцитов определяли по методу Lowry et al. в модификации G.L. Miller [16].

Полученные результаты обрабатывали статистически с использованием t-критерия Стьюдента–Фишера.

Результаты и их обсуждение. Как видно из табл. 1, у больных раком щитовидной железы до лечения содержание ТБК-активных продуктов ПОЛ в плазме было достоверно выше, чем в контрольной группе, что согласуется с литературными данными об активации свободнорадикального окисления липидов у больных с поздними стадиями онкологического процесса [1, 3, 4]. Активация ПОЛ при канцерогенезе может быть обусловлена увеличением генерации свободных радикалов, и в частности свободных радикалов кислорода, и/или снижением активности антиоксидантной системы (ферментативной и неферментативной) [1, 4, 5,

Таблица 1. Содержание ТБК-активных продуктов ПОЛ и антиокислительная активность в плазме крови

Исследуемая группа	ТБК-активные продукты ПОЛ, нмоль МДА/мл плазмы	Антиокислительная активность, %
Контроль	1,76±0,19	52,4±1,9
Больные		
до лечения	2,43±0,18*	34,2±4,1*
после операции	2,78±0,13*	37,6±1,5*
после лучевой терапии	3,78±0,34* ^{#@}	22,2±2,8* ^{#@}

Примечание. $p < 0,05$: * по отношению к контролю; # по отношению к группе больных до лечения; @ по отношению к группе больных после операции.

7]. Действительно, нами обнаружено, что антиокислительная активность, характеризующая состояние неферментативной антиоксидантной системы крови, у онкологических больных была на 42 % ниже, чем у лиц контрольной группы (табл. 1). Активность ферментативной антиоксидантной системы крови больных раком щитовидной железы изменялась в меньшей степени. Так, активность селензависимой глутатионпероксидазы — основного фермента, утилизирующего H_2O_2 и гидроперекиси липидов, — в плазме и эритроцитах достоверно не отличалась от активности в контрольной группе (табл. 2, 3). Не обнаружено достоверных изменений и глутатионредуктазной активности в плазме и эритроцитах больных (табл. 2, 3). В то же время каталазная активность в эритроцитах у больных раком щитовидной железы, как и антиокислительная активность, значительно снижалась (табл. 3).

Данные о снижении каталазной и антиокислительной активностей и увеличении уровня ТБК-активных продуктов ПОЛ свидетельствуют о том, что в крови больных раком

зы интенсивность ПОЛ была повышена, а активность некоторых антиоксидантных ферментов — снижена [17]. Увеличение интенсивности ПОЛ и снижение активности антиоксидантной системы в тканях онкологических больных наблюдалось при раке ЦНС [4, 18], легкого [3, 7], желудка [1, 5, 19] и др. При этом уровень продуктов ПОЛ в крови возрастал при увеличении опухоли [1, 19].

После операции у больных раком щитовидной железы дополнительных изменений антиокислительной активности и содержания продуктов ПОЛ в плазме крови не наблюдалось (табл. 1). Эти результаты не согласуются с ранее полученными данными при исследовании больных раком легкого II и III стадии после хирургического лечения [8]. Однако следует отметить, что в этом случае значительное увеличение уровня диеновых конъюгат и МДА и снижение концентрации α -токоферола в плазме наблюдалось лишь у пациентов пожилого возраста (60–75 лет).

Глутатионпероксидазная активность плазмы крови после хирургического лечения сни-

Таблица 2. Глутатионпероксидазная и глутатионредуктазная активности в плазме крови

Исследуемая группа	Глутатионпероксидаза, нмоль NADPH/мин·мг белка	Глутатионредуктаза, нмоль NADPH/мин·мг белка
Контроль	421,6±11,7	30,2±2,7
Больные		
до лечения	460,0±24,5	33,0±6,1
после операции	377,5±16,1* [#]	41,5±3,9*
после лучевой терапии	291,2±23,5* ^{#@}	29,9±3,3 [@]

Примечание. $p < 0,05$: * по отношению к контролю; # по отношению к группе больных до лечения; @ по отношению к группе больных после операции.

Таблица 3. Глутатионпероксидазная, глутатионредуктазная и каталазная активности в эритроцитах крови

Исследуемая группа	Глутатионпероксидаза, нмоль NADPH/мин·мг белка	Глутатионредуктаза, нмоль NADPH/мин·мг белка	Каталаза, мкмоль H_2O_2 /мин·мг белка
Контроль	40,0±4,5	3,91±0,55	99,4±6,8
Больные			
до лечения	46,4±3,3	3,23±0,35	78,4±4,0*
после операции	49,7±5,2	2,56±0,21*	71,3±7,2*
после лучевой терапии	51,4±6,1	3,95±0,57 [#]	72,3±9,7*

Примечание. $p < 0,05$: * по отношению к контролю; # по отношению к группе больных после операции.

щитовидной железы прооксидантно-антиоксидантное равновесие сдвинуто в сторону прооксидантов.

Известно, что и в постоперационных образцах раковых тканей щитовидной желе-

жалась на 18 % ($p < 0,05$) по сравнению с активностью у больных до лечения (табл. 2). В то же время активность глутатионредуктазы — фермента, обеспечивающего глутатионзависимую антиоксидантную систему плазмы восстано-

ленным глутатионом, — повышалась на 26 %. В эритроцитах крови в ответ на радикальное оперативное вмешательство глутатионпероксидазная активность не изменялась, а глутатионредуктазная — снижалась на 21 и 35 % по сравнению с ее показателями у больных до лечения и контрольной группы соответственно (табл. 3). Каталазная активность эритроцитов после операции оставалась, как и у больных до лечения, существенно сниженной по сравнению с таковой в контрольной группе.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что в ответ на хирургическое лечение больных раком щитовидной железы надежность ферментативной антиоксидантной системы снижается, что, по-видимому, дополнительно смещает прооксидантно-антиоксидантное равновесие в сторону прооксидантов.

Лучевая терапия после хирургического лечения приводила к еще более выраженному смещению прооксидантно-антиоксидантного равновесия крови в сторону прооксидантов. Так, содержание ТБК-активных продуктов ПОЛ в плазме возрастало на 36 %, а антиокислительная активность снижалась на 41 % по сравнению с этими показателями у постоперационных пациентов (табл. 1). Глутатионпероксидазная активность плазмы крови пациентов после лучевой терапии дополнительно снижалась на 23 %, а активность глутатионредуктазы, которая повышалась после хирургического лечения, в ответ на лучевую терапию снижалась до уровня контрольной группы (табл. 2).

Глутатионредуктазная активность в эритроцитах крови после лучевой терапии повышалась до ее уровня у пациентов контрольной группы, а глутатионпероксидазная активность, как и при хирургическом лечении, практически не изменялась (табл. 3). Каталазная активность эритроцитов в ответ на лу-

чевую терапию дополнительно не изменялась, оставаясь сниженной относительно таковой в контрольной группе на 27 %.

Следовательно, лучевая терапия после операции приводит к дополнительному увеличению уровня продуктов ПОЛ и снижению надежности антиоксидантной системы. Эти результаты согласуются с литературными данными [5, 6] и свидетельствуют о необходимости адъювантной антиоксидантной терапии в целях повышения эффективности лечения больных раком щитовидной железы.

Практически значимыми являются обнаруженные изменения содержания ТБК-активных продуктов ПОЛ и глутатионпероксидазной и антиокислительной активностей в плазме больных раком щитовидной железы до и после хирургического и лучевого лечения, потому что могут быть дополнительным критерием диагностики злокачественных новообразований щитовидной железы и прогнозирования необходимости адъювантной антиоксидантной терапии при проведении специального лечения. Так, если взять в качестве критерия состояния прооксидантно-антиоксидантного баланса крови отношение произведения глутатионпероксидажной и антиокислительной активностей к содержанию ТБК-активных продуктов в плазме (глутатионпероксидаза × антиокислительная активность / ТБК-активные продукты ПОЛ; средние величины), то для контрольной группы этот показатель составит 12,5 усл. ед., для больных до лечения — 5,9 усл. ед., после хирургического лечения — 5,1 усл. ед., а после лучевой терапии — 1,7 усл. ед. Столь существенные изменения данного показателя свидетельствуют о целесообразности его применения в клинике для комплексной оценки состояния онкологических больных до и после специального лечения.

Список литературы

1. Морозкина Т.С. Энергетический обмен и питание при злокачественных новообразованиях. Мн.: Беларусь, 1989. 191 с.
2. Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М. Перекисное окисление и радиация. К.: Наукова думка, 1991. 256 с.
3. Димант И.Н., Шарипов Р.К., Муратходжаев Н.К. и др. Окислительные процессы и опухолевый рост. Ташкент: Изд.-полиграф. объедин. им. Ибн Сины, 1992. 155 с.
4. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. М.: Знание-М, 2000. 334 с.
5. Суколинский В.Н. Перспективы применения антиоксидантов в комбинированном лечении злокачественных опухолей. *Вопр. онкологии* 1990; 36, 2: 138–144.
6. Бурлакова Е.Б., Иваненко Г.В., Шишкина Л.Н. Вклад антиоксидантов и эндогенных тиолов в обеспечение радиорезистентности организма. *Изв. АН СССР. Сер. биологии*. 1985; 4: 588–593.
7. Nikitchenko Yu.V., Starenkiy V.P. Changes in diene conjugates and malondialdehyde content in blood of III stage pulmonary carcinoma patients undergoing radiotherapy from linear accelerator and gamma-therapy unit. *School of Fundamental Med. J.* 1999; 5, 1: 55–57.
8. Стариков В.И., Никитченко Ю.В. Возрастные особенности окисления липидов у гериатрических больных раком легкого при хирургическом лечении. *Биохимия и физиология возрастного развития организма: Сб. науч. тр. ХГУ. К.: Наукова думка, 1992: 335–339.*

9. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. К.: Наукова думка, 1997. 420 с.
10. Грищенко В.И., Геродес А.Г., Никитченко Ю.В. Влияние различных способов низкотемпературного хранения на антиоксидантную активность фолликулярной жидкости человека. Пробл. криобиологии 1998; 2: 55–60.
11. Asakawa T., Matsushita S. Coloring condition of thiobarbituric acid test for detecting lipid hydroperoxides. Lipids 1980; 15, 3: 137–140.
12. Клебанов Г.И., Бабенкова И.В., Теселкин Ю.О. и др. Оценка антиокислительной активности плазмы крови с применением желточных липопротеидов. Лаб. дело 1988; 5: 59–62.
13. Лемешко В.В., Никитченко Ю.В., Ланкин В.З. Ферменты утилизации гидропероксидов и O₂ в миокарде крыс разного возраста. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1985; 99, 5: 563–565.
14. Герасимов А.М., Королева Л.А., Брусов О.С. и др. Ферментативные механизмы торможения перекисного окисления липидов в различных отделах головного мозга. Вопр. мед. химии 1976; 22, 11: 89–94.
15. Marklund S., Nordensson I., Back O. Normal Cu, Zn-superoxide dismutase, Mn-superoxide dismutase, catalase and glutathione peroxidase in Werner's syndrome. J. Gerontol. 1981; 36, 4: 405–409.
16. Miller G.L. Protein determination for large numbers of samples. Anal. Chem. 1959; 31, 5: 964–966.
17. Sadani G.R., Nadkarni G.D. Role of tissue antioxidant defence in thyroid cancers. Cancer. Lett. 1996; 109, 1–2: 231–235.
18. Левченко Л.И., Демчук М.Л. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная активность опухолевой ткани и крови пациентов с нейроонкологическими заболеваниями. Вопр. нейрохирургии 1991; 4: 23–25.
19. Вайнштейн С.Г., Зверихановский Ф.А. Состояние перекисного окисления липидов у больных язвой и раком желудка. Вопр. онкологии 1984; 10: 39–41.

ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ БАЛАНС КРОВІ ХВОРИХ НА РАК ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ ДО ТА ПІСЛЯ ХІРУРГІЧНОГО ТА ПРОМЕНЕВОГО ЛІКУВАННЯ

В.М. Горбенко, Ю.В. Нікітченко, О.В. Літвінов, В.М. Дзюба

В плазмі та еритроцитах крові 19 практично здорових та 18 хворих на рак щитовидної залози до лікування, після хірургічного лікування та після гамма-терапії досліджено вміст ТБК (тіобарбітурова кислота)-активних продуктів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ), антиокислювальну активність та активність селензалежної глутатіонпероксидази, глутатіонредуктази та каталази. Встановлено, що на тлі підвищеної інтенсивності ПОЛ і зниженої активності антиоксидантної системи крові хворих на рак щитовидної залози до лікування хірургічне лікування та особливо гамма-терапія призводили до додаткового зміщення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в бік прооксидантів. Доведена доцільність використання критерію стану прооксидантно-антиоксидантного балансу крові для діагностики злоякісних новоутворень і прогнозування необхідності додаткової антиоксидантної терапії з метою підвищення ефективності спеціального лікування.

Ключові слова: рак щитовидної залози, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, хірургічне лікування, променева терапія.

PROOXIDANT-ANTIOXIDANT BLOOD BALANCE OF PATIENTS WITH CANCER OF THYROID GLAND BEFORE AND AFTER SURGERY AND RADIATION THERAPY

V.N. Gorbenko, Yu.V. Nikitchenko, O.V. Litvinov, V.N. Dzyuba

The content of TBA (thiobarbituric acid)-active products of lipid peroxidation (LPO), antioxidative activity and activities of selenium-dependent glutathione peroxidase, glutathione reductase and catalase were studied in the blood plasma and erythrocytes of 19 practically healthy persons and 18 patients with cancer of thyroid gland before treatment, after surgery and gamma-therapy. It was established that against a background of increased intensity of LPO and decreased activity of antioxidant system in blood of patients with cancer of thyroid gland before treatment the surgery and particularly the following gamma-therapy have led to additional displacement of prooxidant-antioxidant balance towards prooxidants. The expediency of application criterion of prooxidant-antioxidant blood balance state for the diagnosis of malignant neoplasms and the prognostication of supplementary antioxidant therapy necessity in order to raising of special treatment effectiveness were proved.

Key words: Cancer of thyroid gland, lipid peroxidation, antioxidant system, surgery, radiation therapy.

Поступила 11.02.2003

ПЕРСПЕКТИВЫ ПРЕВЕНТИВНОЙ ПЕРКУТАННОЙ ПУНКЦИИ ПРОСТЫХ КИСТ ПОЧЕК В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ НАРУШЕНИЯ ИХ ФУНКЦИИ

Хассун Айсар Ю.М.

Харьковский государственный медицинский университет

Исследована эффективность лечения больных с простыми кистами почек методом чрезкожной пункции с последующей склеротерапией. С помощью динамической нефросцинтиграфии изучено функциональное состояние почек у 32 человек с наличием симптомной (клинически активной) кисты и у 16 — с бессимптомным течением патологического процесса. Показан факт наличия субклинической стадии заболевания, которая является оптимальным сроком для пункционного лечения, что улучшает исходы болезни и степень функциональной реабилитации почки.

Ключевые слова: *простая киста почки, перкутанная пункция, склеротерапия, функциональное состояние почки, динамическая нефросцинтиграфия.*

Простая (солитарная) киста почки является наиболее частым кистозным заболеванием почки и встречается в 3–5 % аутопсий и практически в 50 % случаев у больных, страдающих различными урологическими заболеваниями [1, 2].

Благодаря широкому внедрению в урологическую практику высокоинформативных диагностических методик (УЗИ, компьютерная томография и др.) достигнуты существенные успехи в распознавании и лечении простых кист почек.

Современный этап разработки проблемы характеризуется преимущественным использованием малоинвазивных лечебных технологий: перкутанной аспирации содержимого кисты с последующим введением в ее полость склерозирующих веществ под контролем ультразвукового наведения; лапароскопической резекции стенки кисты и др. [3].

Высокая эффективность и практическая привлекательность указанных способов лечения привели к значительному снижению доли открытых оперативных вмешательств, использование которых практически ограничено вариантами осложненного течения заболевания [4].

Простые кисты почек в 70 % случаев клинически бессимптомны, обнаруживаются случайно при ультразвуковых и рентгенологических исследованиях и не подвергаются лечению. Основанием для проведения тех или иных лечебных мероприятий служат: большой размер кисты, наличие клинических проявлений (боль, нарушение уродинамики, гипертонзия, воспаление и т. д.).

Вместе с тем наличие клинической симптоматики или осложненной кисты почки свидетельствует о том, что оптимальный момент

для вмешательства упущен и исходы заболевания прогностически менее благоприятны.

Указанное побудило нас к проведению комплексной динамической оценки функционального состояния почек у больных с простыми кистами, подвергшихся пункционному лечению, а также анализу исходов заболевания.

Цель исследования — оптимизация результатов лечения больных простой кистой почки с помощью комплексной динамической оценки функционального состояния почек в процессе лечения; обоснование показаний к применению превентивной перкутанной пункции на ранних (субклинических) стадиях заболевания на основе функционального состояния почек.

Объект и методы. Обследовано 48 пациентов (39 муж., 9 жен.) 25–65 лет с простыми кистами почек, которым была проведена перкутанная аспирация содержимого кист с последующим введением склерозирующего вещества (этиловый спирт 96°) под контролем ультразвукового наведения. При этом в контингенте больных были выделены две сравнительные клинические группы: I — 32 пациента с наличием симптомной (клинически активной) кисты и II — 16 лиц с бессимптомным течением заболевания, выявленные «случайно» или в результате профилактических осмотров.

Комплекс обследования, помимо традиционного общеклинического, включал в себя: ультразвуковое сканирование в режиме реального времени в процессе лечения и один раз в месяц в процессе наблюдения; динамическую нефросцинтиграфию с ТС-99+ДТПА до лечения и спустя 4 мес после него; экскреторную урографию; реноангиосцинтиграфию (по показаниям); цитологическое исследование пунктата кист.

Клиническая симптоматика и жалобы больных I группы в основном имели скудный, непатогномоничный характер (табл. 1).

Таблица 1. Клинические проявления простых кист почек у наблюдаемых пациентов I группы

Симптом	Частота (n=32)	
	абс.	%
Боли в поясничной области	27	56,25
Нарушения уродинамики	5	10,42
Артериальная гипертензия	8	16,67
Лейкоцитурия, эритроцитурия	14	21,67
Пальпируемая опухоль	7	14,58

При этом у 29 (90,62 %) пациентов I группы наблюдалось сочетание различных симптомов, наличие или отсутствие которых не всегда зависели от метрических показателей и топографической локализации кист. Размеры кистозных образований колебались от 4 до 20 см в диаметре (табл. 2).

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от размеров и топографии кист

Показатель	Группы больных			
	I (n=32)		II (n=16)	
	абс.	%	абс.	%
Размер кисты, см				
до 5	2	6,25	—	—
5–10	17	53,1	10	62,5
11–15	9	28,1	4	25,0
более 15	4	12,5	2	12,5
Локализация кисты				
субкапсулярная	13	45,7	8	49,72
интрапаренхиматозная	14	42,53	6	37,54
парапельвикальная	5	10,9	2	12,5

Двусторонняя локализация наблюдалась у 30 (93,7 %) больных I группы и у 1 (6,25 %) — II. Топографические отношения кистозных образований к паренхиме почки у наблюдаемых пациентов представлены в табл. 2.

При этом обращал на себя внимание тот факт, что у пациентов с симптомными кистами почек отмечена более высокая частота интрапаренхиматозного и субкапсулярного расположения кисты. Причем показатель локализации кисты гораздо сильнее коррелировал с наличием клинических проявлений в сравнении с морфометрическим.

У 22 (68,75 %) больных I группы и у 9 (56,25 %) — II были выявлены сопутствующие заболевания органов мочевой системы. Наибо-

лее типичной для мужчин старших возрастных групп оказалась доброкачественная гиперплазия предстательной железы (8 чел.), а для женщин — нефроптоз (3 чел.). Кроме того, выявлены хронический пиелонефрит (7 чел.), мочекаменная болезнь (5 чел.), врожденные аномалии (2 чел.).

Результаты. Для оценки функционального состояния почек в предоперационном периоде всем больным проводили нефросцинтиграфию с ТС-99+ДТПА. Полученные результаты показали, что у 27 (84,37 %) пациентов I группы и у 11 (56,25 %) — II отмечены дефицит секрета и замедление эвакуации в пораженном органе. При этом установлено, что наиболее значительная дисфункция наблюдается при интрапаренхиматозной локализации кисты, в меньшей степени при парапельвикальной и субкапсулярной (табл. 3).

Обсуждение. Примечательным оказалось то, что более чем у половины пациентов с бессимптомным течением заболевания по результатам нефросцинтиграфии выявлено снижение функционального состояния почек. Несмотря на то что степень дисфункции во

II группе была менее интенсивной по сравнению с таковой в I клинической группе, это позволило нам признать факт наличия субклинической стадии заболевания.

Результаты пункционного лечения оценивали через 1 мес по данным ультразвукового сканирования, через 4 мес — по результатам нефросцинтиграфии.

Через 1 мес после пункции кисты и склеротерапии у 14 (43,7 %) пациентов I группы и у 10 (62,5 %) — II размер кисты не превышал 30 % первоначального, у 16 (50,0 %) и 5 (31,2 %) соответственно он составил около половины исходного, а у 2 (12,5 %) и 1 (6,2 %) соответственно — остался без существенных изменений. Спустя 3 мес лишь у 3 (18,7 %) —

Таблица 3. Зависимость степени дисфункции почки от топографической локализации солитарной кисты

Показатель динамической нефросцинтиграфии	Локализация кисты					
	субкапсулярная		интрапаренхиматозная		парапельвикальная	
	I	II	I	II	I	II
Норма	5 (15,6)	5 (27,21)	—	—	—	—
Снижение функции						
до 10 %	7 (24,92)	3 (16,4)	6 (18,7)	4 (25,0)	3 (7,86)	2 (12,5)
11–20 %	1 (3,1)	—	5 (15,6)	2 (12,5)	2 (6,2)	—
более 20 %	—	—	3 (3,67)	—	—	—

Примечание. В скобках данные в процентах.

больных II группы размер кисты находился в пределах 30 % первоначального, в то время как в остальных случаях (13 чел.; 81,3 %) киста практически не определялась. У пациентов I группы в аналогичный период в 21 (65,6 %) случаев констатирована полная ликвидация кисты, в 9 (28,1 %) — в размере от 30 до 50 % исходного, а у 2 (6,2 %) человек размер кисты практически соответствовал первоначальному (в дальнейшем выполнена повторная пункция).

В результате контрольной нефросцинтиграфии установлено, что только у 2 (12,5 %) пациентов II группы имеет место дефицит функции до 10 %, в то время как в I клинической группе аналогичный показатель оказался почти в 2 раза выше — у 7 (21,8 %) пациентов.

Список литературы

1. Лопаткин Н.А., Мазо Е.Б. Простая киста почки. М., 1982: 3–4.
2. Трапезников Н.Ф., Уренко С.Б. Диагностика и лечение простых кист почек. М.: МОНИКИ, 2000: 3.
3. Пугачева А.Г., Кудрявцев Ю.В., Игнатишин Н.С. Лечение простых кист почек у детей. Урология и нефрология 1999; 5: 17.
4. Нечипоренко Н.А., Рязанцев И.В., Новоселецкий В.А. Оценка эффективности методов лечения простых кист почек. Урология и нефрология 2000; 6: 9.

ПЕРСПЕКТИВИ ПРЕВЕНТИВНОЇ ПЕРКУТАННОЇ ПУНКЦІЇ ПРОСТИХ КІСТ НИРОК У ПРОФІЛАКТИЦІ РОЗВИТКУ ПОРУШЕННЯ ЇХ ФУНКЦІЇ

Хассун Айсар Ю.М.

Досліджено ефективність лікування хворих з простими кістами нирок методом черезшкірної пункції з подальшою склеротерапією. За допомогою динамічної нефросцинтиграфії вивчено функціональний стан нирок у 32 чоловіків з наявністю симптомної (клінічно активної) кисти і у 16 пацієнтів з безсимптомним перебігом патологічного процесу. Показано факт наявності субклінічної стадії захворювання, яка є оптимальним часом для пункційного лікування, що поліпшує кінець захворювання та ступінь функціональної реабілітації нирки.

Ключові слова: проста киста нирки, перкутанна пункція, склеротерапія, функціональний стан нирки, динамічна нефросцинтиграфія.

THE FUTURE OF PREVENTIVE PERCUTANEOUS SIMPLE RENAL CYSTS ASPIRATION IN THE PROPHYLAXIS OF RENAL DISFUNCTION DEVELOPMENT

Hassoun Aysar Y.M.

The aim of our observation is to increase the treatment effect of percutaneous renal puncture and sclerotherapy at patients with simple renal cysts. Renal function studied at 32 patients with symptomatic simple renal cysts and at 16 patients with asymptomatic disease by nephrosintigraphy. The presence of subclinical stage of disease had been found. This stage is the most proprier time for puncture treatment, because the time needed for renal function recovery is decreased.

Key words: simple renal cyst, percutaneous puncture, sclerotherapy, functional renal state, dynamic nephrosintigraphy.

Поступила 10.02.2003

ПОЛИМОРФИЗМ ГУМОРАЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ ПРИ МИАСТЕНИИ И ИЗМЕНЕНИИ МОРФОЛОГИИ ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Е.М. Климова, Л.А. Дроздова

Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины, г. Харьков

Приведены данные клинико-лабораторных исследований (IgA, IgM, IgG, IgE; ИЛ-4, ИЛ-8; ЦИК; активности комплемента и пептидов средней молекулярной массы) по изучению вариантов иммунопатологических реакций у больных с нарушениями нервно-мышечной передачи и поражениями вилочковой железы. Показано, что в группах больных с гиперпластическими и неопластическими изменениями вилочковой железы выявлены различные иммунопатологические варианты. Полученные данные, свидетельствующие о нарушении антителогенеза у больных этих групп с преимущественным образованием антител к аутоантигенам, могут быть использованы для диагностики типов поражения вилочковой железы.

Ключевые слова: иммуноглобулины, интерлейкины, тимэктомия, нейротрансмиттерные нарушения.

При миастении поэтапно нарушаются все звенья иммуногенеза и нейроэндокринные реакции, поражаются органы чувств и мышечная система, изменяется ультраструктура, морфология и функция желез внутренней секреции (в первую очередь, поражаются тимус, средостение, щитовидная и паращитовидные железы) [1].

Основным органом-мишенью аутоиммунного процесса при миастении является вилочковая железа (ВЖ). При миастении, согласно различным данным, у 37–70 % больных выявлена гиперплазия ВЖ, у 5–20 % — тимомы. В ВЖ больных миастенией обнаружено большое количество В-клеток, активирующих продукцию аутоантител, относящихся в основном к иммуноглобулинам (Ig) класса G и в меньшей степени — к Ig класса M. Медулярные тимомы могут быть причиной развития иммунодефицитов с гипогаммаглобулинемией [1].

Классификация клинических форм миастении довольно сложна и одновременно учитывает локализацию поражения мышц, степень его выраженности, прогрессирование заболевания, характер поражения тимуса и адекватность ответа на проводимую терапию.

Прогресс в изучении типирования аутоантител к различным органам и тканям значительно прояснил роль патологии иммунитета в механизмах развития миастении и других заболеваний с аутоиммунным компонентом. Впервые о блокировании ацетилхолиновых рецепторов (АХР) при миастении указал R.R. Alton (1974), пришедший к выводу о том, что блокирующими факторами при миастении являются аутоантитела к АХР [2]. Эти антитела выделяют у 70 % больных миастенией. Однако показано, что патогенетическим звеном при миастении могут быть не только антитела к

АХР. Известно, что уровень циркулирующих в крови антител к АХР у разных больных сравнительно слабо коррелирует с количеством антител, связанных на концевой пластинке.

Известно, что при аутоиммунных заболеваниях, к которым относится миастения, избыточную продукцию IgG-антител вызывают интерлейкины (ИЛ). Помимо активирующего действия на клетки иммунной системы ИЛ инициируют увеличение в сыворотке крови белков острой фазы и продукцию IgE различными типами клеток и тем самым потенцируют гуморальную сенсibilизацию, обладают способностью переключать синтез иммуноглобулинов, индуцировать образование IgG и подавлять продукцию IgM [3].

Видоспецифический полипотентный противовоспалительный медиатор (ИЛ-4) вызывает стимуляцию В-лимфоцитов, экспрессию поверхностных антигенов, активацию антител к поверхностным иммуноглобулинам, экспрессию IgG и IgE посредством индукции антигена CD23, стимуляцию пролиферации костномозговых клеток и некоторых Т-лимфоцитов, индукцию экспрессии рецепторов II класса главного комплекса гистосовместимости на покоящихся лимфоцитах и макрофагах. У некоторых пациентов при миастении отмечают так называемый парадоксальный эффект противовоспалительного ИЛ-4, который выражается в активации цитотоксических эффектов [3–5].

Другой цитокин — ИЛ-8 — является мощным хемоаттрактантом для нейтрофилов, базофилов, Т-лимфоцитов. В результате действия ИЛ-8 повышается плотность β_2 -интегринов, которые усиливают адгезию нейтрофилов. Этот ИЛ также регулирует иммуногенетический контроль и участвует в патогенезе аутоиммунных и онкологических заболеваний [6].

По мнению некоторых авторов, в патогенезе нарушений нейротрансмиттерных реакций при миастении существенная роль принадлежит генетическому полиморфизму некоторых иммунологических факторов, которые определяют клиническую гетерогенность, и, следовательно, объединение всех клинических форм данного заболевания в одну нозологию является терминологической неудачей [7].

Таким образом, целесообразна оценка вариантов индивидуальных гуморальных реакций при нейротрансмиттерных нарушениях и изменении морфологии ВЖ для обоснования тактики комплексного лечения.

Целью настоящего исследования явилась оценка специфических гуморальных маркеров иммунопатологических реакций при нарушениях нервно-мышечной передачи и различных морфологических изменениях ткани ВЖ для определения значимых параметров при различных клинических фенотипах миастении.

Материал и методы. Обследованы пациенты с миастенией без поражения ВЖ ($n=63$), с миастенией и гиперплазией ВЖ ($n=109$), а также с угнетением нейротрансмиттерных реакций и опухолевыми поражениями ВЖ (тимомами) и обширными опухолями средостения ($n=81$). О направленности гуморальных реакций иммунной системы и интенсивности антителообразования судили по концентрации Ig классов А, М, G, Е, активности компонента, концентрации пептидов средней молекулярной массы, а также уровню циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и ИЛ в сыворотке крови.

Для определения концентрации сывороточных IgA, IgM, IgG использовали стандартный набор моноспецифических антисывороток к Ig каждого класса и контрольную сыворотку с известным содержанием Ig. При взаимодействии антигена и специфического сывороточного иммуноглобулина в среде полиэтиленгликоля образуется преципитат. Измерения проводили на иммуноферментном анализаторе «АИФ» (Россия). Плотность преципитата отражает концентрацию антител, которую рассчитывают по калибровочному графику.

Концентрацию пептидов средней молекулярной массы исследовали спектрофотометрически (длина волны $\lambda=254$ нм) после обработки сыворотки 10 % раствором ТХУ и осаждения белков при 500 с^{-1} .

Для определения концентрации ИЛ-4, ИЛ-8 и IgE в сыворотке крови использовали тест-системы постановки твердофазного иммуноферментного анализа с использованием моноклональных антител, сорбированных на полистироловых планшетах и пероксидазы хрена в качестве индикаторного фермента.

Концентрацию ЦИК определяли методом селективной преципитации комплексов антиген-антитело в полиэтиленгликоле с последующим фотометрическим определением плотности преципитата.

Результаты и их обсуждение. В ходе обследования всех пациентов с нейротрансмиттерными нарушениями, находящихся в клинике ИОНХ АМНУ, установлено, что характер изменения гуморальных реакций имеет ярко выраженный индивидуальный характер. У некоторых пациентов с угнетением нейротрансмиттерных реакций наблюдается снижение уровня IgA и IgG. У других пациентов отмечается усиление продукции IgG и подавление — IgM. Показано, что у 30 % всех обследованных с миастенией наблюдается угнетение продукции IgA и IgG. У 10 % больных выявлено снижение IgM. 60 % больных в среднем имели нормальный уровень сывороточных Ig.

Достоверных отличий концентрации IgA, IgM, IgG при миастении и гиперплазии ВЖ от контроля не выявлено. Отмечена высокая индивидуальная вариабельность данных показателей в исследуемой группе. Так, у больных при гиперплазии ВЖ с низкой продукцией IgA и IgG наблюдается значительное повышение среднего уровня IgE до $(307,90 \pm 51,05)$ МЕ/мл при (100 ± 32) МЕ/мл в контроле. Достоверное повышение концентрации IgE выявили у 13,8 % больных с миастенией и гиперплазией ВЖ. Снижение IgE отмечено у 35 % пациентов с миастенией и гиперплазией ВЖ и у 34,1 % — с неоплазиями ВЖ. Уровень IgA и IgG значительно снижен у больных миастенией на фоне тимомы и составляет $(1,260 \pm 0,185)$ и $(5,43 \pm 0,56)$ г/л соответственно ($p < 0,05$) (табл. 1).

Ранее было показано, что существует динамическое обратно пропорциональное равновесие, зависящее от продолжительности персистенции, между изменением суммарного содержания сывороточных Ig и уровнем специфических противовирусных антител IgM и IgG [8]. В ходе исследования установлено, что у обследованных пациентов с миастенией на фоне вирусной инфекции уровень сывороточных IgA, IgM, IgG был значительно ниже контрольных референтных величин. При острой фазе вирусной инфекции на фоне повышения антител IgM до $(17,5 \pm 1,2)$ МЕ/мл выявлено некоторое снижение общего сывороточного IgA до $(0,58 \pm 0,06)$ г/л по сравнению с контролем $[(3,6 \pm 0,4)$ г/л]. Средний уровень сывороточного IgG у пациентов с повышенным уровнем антител класса IgM составил 4,38 г/л, а общий IgM был снижен до 0,46 г/л. У пациентов с хронической инфекцией на фоне высокого уровня противовирусных антител класса IgG средний уровень общего IgA был несколько выше и составлял 0,72 г/л, содержание

Таблица 1. Изменение иммуноглобулиновых антител при различных клинических фенотипах миастении на фоне гиперплазии и неоплазии ВЖ

Исследуемая группа	IgA, г/л	IgM, г/л	IgG, г/л	IgE, МЕ/мл
Контрольная (n=98)	1,5±0,3	1,1±0,2	8,4±1,1	100±32
Миастения без поражения ВЖ (n=63)	1,42±0,48	1,23±0,12	7,38±0,93	153,9±23,1*
Гиперплазия ВЖ (n=109)	1,49±0,40	1,28±0,30	7,69±0,65	307,90±51,05*
Неоплазия ВЖ (n=81)	1,26±0,19	1,305±0,270	5,43±0,56	26,15±3,35*

* Здесь и в табл. 2, 3 $p \leq 0,05$.

общего сывороточного IgG было ниже референтных величин в 2 раза, а концентрация общего IgM составляла 0,37 г/л, что значительно ниже, чем при острой фазе [2]. Учитывая роль ИЛ в регуляции гуморальных реакций, исследовали изменения ИЛ-4 и ИЛ-8.

Согласно данным литературы, ИЛ-4 может быть вовлечен в активацию аутореактивных В-клеток и индукцию миастении. Исследовали роль ИЛ-4 в патогенезе миастении и установили, что данное антилиндуцированное заболевание может быть предотвращено повышением продукции ИЛ-4, который синтезируется Т-хелпер-2-лимфоцитами и является антагонистом интерферона- λ [7].

Исследовано содержание ИЛ-4 и ИЛ-8 в трех группах при нейротрансмиттерных нарушениях, протекающих на фоне различных морфологических изменений ВЖ: при ее гиперплазии, тимоме и опухоли средостения (табл. 2). При этом учитывали универсальную иммунорегуляторную функцию ИЛ и их воздействие на органы-мишени. Большой интерес представляли полученные данные о значительном повышении ИЛ-4 у всех пациентов с миастенией. Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 у обследованных всех групп достоверно превышал контрольные величины. При гиперплазии ВЖ на фоне миастении выявлено семикратное увеличение содержания ИЛ-4 до (492,5±52,8) МЕ/мл. Максимальное значение ИЛ-4 установлено у пациентов со злокачественным поражением ВЖ (тимоме) – (666,4±44,5) МЕ/мл. Таким образом, содержание этого цитокина у пациентов с тимоме почти в 10 раз превышало контрольные значения, а при обширных опухолях средостения – в 4 раза, что несколько ниже, чем в других группах (табл. 2).

Активность ИЛ-4 обусловлена его связыванием со специфическими поверхностными рецепторами, экспрессируемыми на клетках различных типов. Повышение секреции Т-лимфоцитами ИЛ-4 может происходить локально в области межклеточного контакта Т- и В-лимфоцитов в ходе кооперации этих клеток в ответ на антигенную стимуляцию [5]. Направленная секреция в области межклеточного контакта позволяет цитокинам сразу достигать поверхности В-клеток и взаимодействовать со специфическими рецепторами при минимальной концентрации секретируемого медиатора.

Содержание ИЛ-8 максимально увеличено у больных миастенией, сопровождающейся опухолевым поражением тимуса. Очевидно, это можно объяснить следующим образом. По мнению большинства авторов, ИЛ-8 вызывает усиление опухолевой прогрессии. Это объясняется воздействием ИЛ-8 как аутокринного фактора роста опухолей и фактора усиления ангиогенеза на капилляры метастазов [6].

ИЛ-8 в группе с гиперплазией повышен не так значительно, как ИЛ-4, и составляет (88,3±34,2) пкг/мл при (10,00±8,46) пкг/мл в контроле. При обширных опухолях средостения также выявлен довольно высокий по сравнению с контролем уровень ИЛ-8 — (181,1±46,3) пкг/мл. Установлено, что при миастении, протекающей на фоне гиперплазии ВЖ, при выраженной атопии и высоком уровне IgE (307,90±51,05) МЕ/мл ИЛ-8 превышает контрольные величины в 8 раз, а при тимоме — почти в 60 раз (табл. 2).

Таким образом, у больных миастенией, протекающей на фоне различных типов морфологических изменений ВЖ, выявлено достоверное изменение IgE и ИЛ-4, медиатора, участвующего в рецепторной индукции В-лимфоцитов.

Таблица 2. Изменение содержания интерлейкинов у пациентов с миастенией, гиперплазией и неопластическими поражениями ВЖ

Исследованная группа	ИЛ-4, МЕ/мл	ИЛ-8, пкг/мл
Контрольная (n=63)	70,0±22,9	10,0±8,4
Обширные опухоли средостения (n=46)	278,6±36,1*	181,1±46,3*
Гиперплазия ВЖ (n=115)	492,5±52,8*	88,3±34,2*
Неоплазия ВЖ (n=62)	666,4±44,5*	590,9±67,1*

Значительное повышение содержания ИЛ-4 и ИЛ-8 в сыворотке крови больных с миастенией может служить маркером поражения органа-мишени — ВЖ.

Результаты исследования других гуморальных факторов при угнетении нейротрансмиттерных реакций и различных морфологических изменениях ВЖ свидетельствуют о высокой индивидуальной вариации исследуемых параметров (табл. 3).

Средние величины показателей, характеризующих активность комплемента ни в одной из обследованных групп достоверно не отличаются от контроля (табл. 3). Анализируя данную закономерность, можно предположить, что среди больных с угнетением нервно-мышечной проводимости были пациенты с различной генетической детерминацией активности белков и рецепторов системы комплемента.

Известно, что факторы системы комплемента имеют непосредственное отношение к образованию таких макромолекулярных соединений, как ЦИК, которые представляют собой результат взаимодействия антигена, антитела и комплемента. Образование этих соединений и их элиминация из организма зависит от активности факторов системы комплемента и состояния их рецепторов.

морфологических изменений ВЖ (гиперплазии и неоплазии) существует некоторая тенденция к снижению данного параметра вследствие вариации показателя в данной выборке.

Изучали также такие сывороточные факторы, как пептиды средней молекулярной массы, которые могут оказывать цитотоксическое действие и вызывать миастогенный эффект. Содержание пептидов средней молекулярной массы различалось в разных клинических группах. Изменения уровня пептидов средней молекулярной массы выявлены при миастении и гиперплазии ВЖ (0,172 и 0,327 ед. опт. пл. соответственно). При миастении на фоне тимомы содержание пептидов средней молекулярной массы не отличалось от контроля и составило 0,248 ед. опт. пл. (табл. 3).

При различных клинических фенотипах исследуемые гуморальные факторы имеют различную диагностическую значимость для прогноза прогрессирования заболевания и выбора тактики лечения. В группе пациентов с миастенией без поражения ВЖ отмечали значительное повышение ЦИК, снижение уровня пептидов средней молекулярной массы и умеренное повышение IgE. У больных с миастенией и гиперплазией ВЖ выявили значительное повышение IgE и ИЛ-4. В груп-

Таблица 3. Изменение активности комплемента, содержания ЦИК, их относительной молекулярной массы и уровня пептидов средней молекулярной массы у пациентов при угнетении нейротрансмиттерных реакций и различных типах морфологических изменений ВЖ

Исследованная группа	Уровень активности комплемента	Уровень ЦИК, ед. Е	Константа ЦИК, усл. ед.	Уровень пептидов средней молекулярной массы, ед. опт. пл.
Контрольная	1,0±0,2	98,3±21,1	1,3±0,4	0,240±0,026
Миастения без поражения ВЖ	1,05±0,28	257,0±75,6*	1,26±0,30	0,172±0,015*
Гиперплазия ВЖ	1,02±0,20	190,2±87,2*	1,03±0,20	0,327±0,042*
Неоплазия ВЖ	0,98±0,26	217,2±94,9*	1,06±0,10	0,248±0,032

При всех клинических формах миастении концентрация ЦИК отличается от контроля. Максимальное повышение концентрации ЦИК выявлено при угнетении нервно-мышечной передачи, протекающем без изменения морфологии ВЖ. Данный показатель превышает контрольные величины в 2,6 раза. Довольно высокое содержание ЦИК наблюдается при злокачественном поражении ВЖ, сопровождающем угнетение нервно-мышечной передачи, и составляет 217 ед. Е, что в 2,2 раза больше контрольных величин. При мышечной слабости и гиперплазии ВЖ ЦИК в 1,9 раза превышает контрольные значения. Константа, характеризующая относительную молекулярную массу и патогенность ЦИК, достоверно не отличается от контроля, хотя при изменении нервно-мышечной проводимости на фоне

пе больных с миастенией на фоне тимомы с большой частотой (75 % больных) выявлено значительное снижение концентрации IgA и IgG при нормальном содержании IgM, 6-кратное повышение концентрации ИЛ-4, а также значительное снижение уровня IgE ниже референтных величин. А содержание ЦИК при тимомах (257 ед. Е) достоверно выше контрольного уровня и значительно превышает данный показатель у больных с гиперплазией. Значительные нарушения антителообразования выявлены у всех пациентов с опухолью средостения, что выражено в снижении концентрации IgG (4,69 г/л), у 60 % больных отмечено также снижение титра IgA- и IgM-антител (0,75 и 0,70 г/л соответственно). У пациентов с нормальным содержанием IgA и IgM отмечено значительное повышение уров-

ня IgG. Повышение концентрации ИЛ-4 у пациентов этой группы менее выражено. У больных с опухолями средостения уровень ЦИК повышен до 247 ед. Е.

Индивидуальные изменения гуморальных факторов при различных клинических фенотипах миастении могут служить критерием для выбора тактики различных методов иммунотерапии, в том числе энтеросорбции, плазмафереза, применения рекомбинантных иммуноглобулинов и иммуносупрессоров.

Выводы

1. В каждой группе обследованных выявлены различные иммунопатологические варианты и определены ведущие и значимые параметры гуморального иммунитета.

2. Неопластические процессы на фоне нарушения нервно-мышечной передачи ха-

рактеризуются многократным повышением концентрации интерлейкина-4 и снижением содержания иммуноглобулинов А, М, G.

3. При гиперплазии вилочковой железы у больных с нейромышечными нарушениями выявлено интерлейкин-4-опосредованное повышение концентрации иммуноглобулина Е при нормальном или сниженном уровне сывороточных иммуноглобулинов и увеличение концентрации пептидов средней молекулярной массы.

4. Наибольшее повышение содержания циркулирующих иммунных комплексов и интерлейкина-8 выявлено у больных с опухолевым поражением вилочковой железы (тимомы и опухоли средостения).

5. Низкий уровень иммуноглобулина Е выявлен при тимоммах.

Список литературы

1. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. М.: Медицина, 1996. 221 с.
2. Almon R.R., Andrew C.G., Appel S.H. Serum globulin in myasthenia gravis: inhibition of alphabungarotoxin binding to acetylcholine receptors. *Science* 1974; 186: 55–57.
3. Balase B., Deng C., Lee J., Bradley L.M., Dalton P.K., Christadoss P., Sarvetnick N. Interferon γ (ITF- γ) is necessary for the genesis of acetylcholine receptor-induced clinical experimental autoimmune myasthenia gravis in mice. *J. Exp. Med.* 1997; 186: 385.
4. Murakami M., Honjo T. Transgenic mouse models for B-cell dominant autoimmune diseases. *Curr. Opin. Immunol.* 1997; 9: 846.
5. Numa S., Noda M., Tachashi H., Tanabe T., Toyosato M., Furutani Y., Kikuyotoni S. Molecular structure of the nicotinic acetylcholine receptor. *Cold Spring Harbor Symposia Quan. Biol.* 1983; XVIII: 57–69.
6. Бережная Н.М., Чехун В.Ф. Система интерлейкинов и рак. К.: ДИА, 2000. 224 с.
7. Пинчинг А.Дж. Болезни нервно-мышечного соединения: патофизиологические механизмы миастении и синдрома Итона–Ламберта. *Нейротрансмиттерные системы; Под ред. Н.Дж. Легга. М.: Медицина, 1982: 26–38.*
8. Климова Е.М., Бойко В.В., Криворучко И.А. и др. Персистирующая вирусная инфекция, сывороточные антитела и хромосомная нестабильность при миастении. *Клін. хірургія* 2000; 7: 14–16.

ПОЛІМОРФІЗМ ГУМОРАЛЬНИХ РЕАКЦІЙ ПРИ МІАСТЕНІЇ ТА ЗМІНИ МОРФОЛОГІЇ ВИЛОЧКОВОЇ ЗАЛОЗИ

О.М. Климова, Л.А. Дроздова

Представлені дані клініко-лабораторних досліджень (IgA, IgM, IgG, IgE; ІЛ-4, ІЛ-8; ЦИК; активності комплементу та пептидів середньої молекулярної маси) щодо вивчення варіантів імунопатологічних реакцій у хворих з порушеннями нерво-м'язової передачі та ураженнями вилочкової залози. Показано, що в групах хворих з гіперпластичними та неопластичними змінами вилочкової залози виявлені різноманітні імунопатологічні варіанти. Одержані дані, які свідчать про порушення антибіогенезу у хворих цих груп є переважним утворенням антитіл до аутоантигенів, можуть бути використані у діагностиці типів уражень вилочкової залози.

Ключові слова: імуноглобуліни, інтерлейкіни, тимектомія, нейротрансмітерні порушення.

POLYMORPHISM OF HUMORAL REACTIONS AT PATIENTS WITH MYASTHENIA AND MORPHOLOGICAL CHANGES IN THYMUS

Е.М. Klimova, L.A. Drozdova

Data of clinical and laboratoric researches (IgA, IgM, IgG, IgE; IL-4, IL-8; Cf; CIC; PSM) on study of variants of immunopathologic reactions at patients with disorders of nervimuscular transfer and lesions of thymus gland have been given. It is shown, that various immunopathologic variants are revealed at patients with hyperplastic and neoplastic changes of thymus gland. The data showing of disorders antibodygenesis at patients of these groups with primary antibody formation to autoantigens are received, can be used for diagnostics of types of thymus gland lesions.

Key words: immunoglobulins, cytokines, thymectomy, neurotransmitter disturbances.

Поступила 18.09.2002

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

МЕДИЦИНСКИЕ И СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БЕРЕМЕННОСТИ И ЕЕ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

И.А. Тучкина

Харьковский государственный медицинский университет

Обследовано 287 юных женщин 13–18 лет. Изучено течение беременности и родов, социально-психологические аспекты подростковой беременности. Установлено, что подростковая беременность протекает на неблагоприятном социальном фоне. Средний возраст полового дебюта составил 15 лет 4 мес ± 6 мес. 66 % подростков не работали, не учились, 51 % курили до беременности. Осложнения беременности и родов у юных женщин наблюдались значительно чаще, чем у взрослых. Разработана и применена система этапных реабилитационных мероприятий с учетом социально-психологических аспектов и мероприятий по предупреждению непланируемой беременности, которая позволила избежать тяжелых психоневрологических нарушений у юных женщин.

Ключевые слова: *подростковая беременность, социально-психологические аспекты, контрацепция подростковая.*

В связи с неуклонным ростом распространенности подростковой беременности в большинстве стран мира за последние десятилетия наблюдается увеличение рождаемости юными женщинами (от 15 до 19 лет). По данным Международной федерации планирования семьи, ежегодно в мире рождает более 15 млн. женщин-подростков. В Украине также отмечается постоянное увеличение количества родов у женщин подросткового возраста, несмотря на снижение рождаемости среди женщин группы детородного возраста [1, 2].

По определению ООН (1996 г.), репродуктивное здоровье — это состояние полного физического, умственного и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и недугов во всех вопросах, касающихся репродуктивной системы, ее функций и процессов.

Репродуктивный потенциал — это уровень физического и психологического состояния девочки, который позволяет при достижении социальной зрелости воспроизвести потомство [3].

В последние годы все чаще прибегают к термину «репродуктивный потенциал», под которым в конце концов понимают предполагаемую, т. е. потенциальную, фертильность девушки-подростка. Оценка качества репродуктивного потенциала выполняют комплексно на основании анализа показателей соматического здоровья, наличия болезней репродуктивной системы, гармоничности физи-

ческого, полового, психосексуального, психического, социального компонентов развития. Итоговую оценку индивидуального репродуктивного потенциала девушки-подростка проводят накануне периода активной репродукции — в 17–18 лет [4].

Способность к эффективной репродуктивной функции свидетельствует о достижении лишь биологической (анатомической и физиологической) половой зрелости. В течение некоторого времени девушки, будучи биологически зрелыми, не достигают необходимой социальной, эмоциональной и психологической самостоятельности, обеспечивающей полноценное воспитание родившегося ребенка [1].

Беременность в юном возрасте — проблема не только медицинская, но и психологическая, социальная и юридическая. Беременные, не достигшие 18-летнего возраста, сталкиваются с однотипными затруднениями социально-правового и психологического характера.

В связи с этим целью работы явились исследование медицинских и социально-психологических аспектов беременности в подростковом возрасте и разработка системы реабилитации несовершеннолетних беременных с учетом механизмов социально-психологической адаптации и предупреждения непланируемой беременности.

Материал и методы. Под наблюдением в отделении патологии беременности и родиль-

ном отделении Областной клинической больницы г. Харькова — клинической базе кафедры акушерства и гинекологии № 2 Харьковского государственного медицинского университета (зав. кафедрой — проф. Ю.С. Парашук) — находилось 287 несовершеннолетних беременных 13–18 лет.

Проводилось комплексное клиничко-лабораторное исследование, которое включало в себя изучение анамнеза, характера менструальной функции, социальный фон, на котором возникла и протекала беременность у несовершеннолетних (возраст полового дебюта, отношение к браку, будущему ребенку, сведения о планировании данной беременности, контрацепции и др.). Оценивали акушерский и гинекологический статус, результаты лабораторных показателей (анализы крови, мочи, биохимические показатели). Применяли ультразвуковое сканирование органов малого таза (УЗС) с оценкой состояния фетоплацентарного комплекса на аппарате «Sonolier SL-450 Simmens» в масштабе реального времени. Проводили доплерографическое исследование. Метод иммуноферментного анализа использовали для определения гормонов в сыворотке крови с помощью стандартных отечественных и зарубежных наборов фирмы «Sea Ire Sorin» (Франция) и производства США. Изучены уровни пролактина, плацентарного лактогена, эстрадиола, эстриола, прогестерона, кортизола в сыворотке крови юных беременных.

Контрольную группу составили 32 здоровые беременные фертильного возраста. Все пациентки консультированы смежными специалистами с учетом состояния их соматического здоровья.

Результаты и их обсуждение. В процессе комплексного обследования юных беременных установлено, что средний возраст менархе составил 12 лет 4 мес ± 6 мес. «Менструальный возраст» к моменту зачатия составил 3–4 года у 68 % пациенток, 1–2 года — у 29 % и менее года — у 3 % обследованных. 42 % девушек проживали в неполных или неблагополучных семьях. 54 % подростков отличались замкнутостью, повышенной эмоциональной лабильностью, были грубы, раздражительны, тяжело поддавались первому контакту при обследовании. Две беременные 15 и 16 лет состояли на диспансерном учете с диагнозом олигофрении в стадии дебильности и учились в специализированных интернатах. До беременности регулярно употребляли алкоголь 6 % обследованных, 51 % девушек курили. Не работали и не учились на момент обследования (часть из них перестали посещать занятия по мере увеличения срока гестации) 66 % обследованных.

В ходе анализа сексуального поведения отмечена зависимость последнего от возраста: 14-летних беременных было 5 %, 18-летних — 42,6 %. Средний возраст полового дебюта составил 15 лет 2 мес ± 6 мес.

Оценка данных социального статуса юных женщин свидетельствует о том, что беременность в подростковом возрасте «неожиданная» и в большинстве случаев нежелательная. Раннее начало половой жизни не означает того, что подростки достигли половой и социальной зрелости. Обследованные беременные в основном не планировали данную беременность, не пользовались средствами контрацепции, как правило, их брак не был зарегистрирован. Кроме того, большинство из них наблюдались нерегулярно, были поздно взяты на учет по беременности, что во многом обусловило у них высокую частоту осложнений беременности и родов.

Установлено, что у большинства обследованных отмечался низкий уровень санитарной культуры, незнание и непонимание важности постоянного врачебного контроля с самых ранних сроков беременности. У 90 % юных беременных выявлено наличие слабой мотивации в отношении деторождения, низкая заинтересованность в сохранении беременности. Все это вызывает игнорирование несовершеннолетними беременными врачебных рекомендаций.

Психоэмоциональное состояние большинства юных беременных было нарушено. Известие о наступившей беременности вызвало серьезные переживания у 76 % обследованных, 26 % из них находились в тяжелом нервно-психическом состоянии. Интересно, что опасение за свое здоровье явилось ведущим негативным переживанием лишь у 4 % обследованных, а необходимость сообщения факта наличия беременности родителям — у большинства пациенток, стыд и чувство вины усиливались при осознании необходимости обращения в медицинские учреждения. Большинство девушек отмечали, что они стали пропускать занятия, равнодушны к повседневным обязанностям, испытывали чувство одиночества и растерянности.

Таким образом, беременные подростки оказываются абсолютно неподготовленными к тем переменам в жизни, с которыми они сталкиваются в период беременности и родов. Кроме того, для подросткового возраста характерна сверхценность собственной привлекательности и переживания относительно изменений внешности во время беременности могут иметь существенное значение в возникновении психоэмоционального кризиса.

Изменение социального статуса, принятие роли матери требует коренной перестройки психологической сферы юной женщины.

Адаптивность несовершеннолетней беременной к давлению стрессовых факторов, ее психическое состояние и, соответственно, благоприятное течение беременности зависят от того, насколько она сможет справиться с этими проблемами, разрешать ситуации фрустрации. При неэффективности механизмов психологической защиты могут развиваться невротические нарушения.

Благодаря полученным данным разработана комплексная система реабилитации юных женщин с учетом социальных и психологических аспектов во время беременности, после родов и в отношении предупреждения новой непланируемой беременности (рисунок).

Работа по психопрофилактике с юными беременными зависит от срока беременности, этапа реабилитации и в соответствии с этим имеет разные конкретные задачи, которые можно сформулировать следующим образом.

I этап включал в себя:

- информацию о личной гигиене, питании, вреде курения, алкоголизма, наркотиков;
- информацию о физиологии репродуктивной функции, оплодотворении, беременности;
- «принятие себя» в данной ситуации;
- развитие позитивного восприятия беременности;
- осознание ситуации и взятие ответственности за случившееся на себя;
- преодоление опасений и страхов, освоение методов психологической самозащиты;
- ознакомление с эмоционально-психологическими аспектами беременности;
- оказание поддержки несовершеннолетней в кризисной ситуации непланируемой беременности.

На II этапе реабилитации решали следующие задачи:

- внушение несовершеннолетней беременной мысли о радости материнства;
- пробуждение любви к своему ребенку;
- обучение приемам ухода за будущим ребенком;
- ознакомление с анатомией и физиологией беременности;
- активация творческого потенциала юной беременной;
- проведение гимнастических упражнений для беременных.

III этап включал в себя:

- внушение беременной мысли о благоприятном исходе родов и рождении здорового полноценного ребенка;
- ознакомление с эмоционально-психическими аспектами родов и послеродового периода;
- освоение приемов самообезболивания в родах;
- развитие необходимых для материнства женских качеств;
- продолжение обучения ухода за ребенком, включая массаж и гимнастику;
- подготовка к грудному вскармливанию.

В послеродовом периоде реабилитационные мероприятия включают в себя следующие этапы с учетом социально-психологических аспектов.

I этап состоял из таких реабилитационных мероприятий:

- восстановление организма матери после родов;
- преодоление психологических трудностей послеродового периода;



Реабилитация юных женщин с учетом социально-психических аспектов

- ознакомление с методами планирования семьи;
- осознание юными матерями специфических забот, конфликтов и проблем юного материнства и подготовка к ним;
- подготовка юной женщины к решению возможности самостоятельного воспитания ребенка;
- подготовка партнеров (мужей) к отцовству;
- адаптация всей семьи молодой матери к новым условиям.

На II этапе реабилитации основным является рациональная контрацепция в целях недопущения возникновения повторной незапланированной беременности:

- использование физиологического метода — послеродовой лактационной аменореи;
- разъяснение молодой матери необходимости положительного влияния лактации на организм ребенка;
- стимуляция лактации (при необходимости медикаментозная);
- введение внутриматочных контрацептивов через 4–6 нед после родов;
- применение барьерных и химических методов контрацепции через 6 нед после родов.

Применение разработанной системы реабилитации юных женщин с учетом социально-психологических аспектов во время беременности, родов и в послеродовом периоде показало,

что морально-психологическое состояние пациенток значительно улучшилось, доброжелательное, теплое отношение персонала медицинского учреждения, беседы детского гинеколога с семьей юной беременной, постоянный контакт в течение беременности и после родов оказали значительное положительное воздействие на психоэмоциональную сферу юных пациенток, что позволило избежать у большинства из них тяжелых психоневрологических нарушений и суицидальных попыток.

Выводы

1. Беременность у несовершеннолетних женщин чаще всего протекает на неблагоприятном социальном фоне.

2. Морально-психологическое состояние большинства юных беременных значительно нарушено, что может приводить к тяжелым изменениям нервно-психической деятельности.

3. Комплексная система реабилитации юных женщин должна включать в себя социально-психологические аспекты и обеспечивать постоянную этапную помощь во время беременности и после родов.

4. Проведение этапных социально-психологических реабилитационных мероприятий во время беременности и после родов обеспечивает значительное улучшение морального состояния юных женщин, позволяет избежать тяжелых срывов нервно-психической деятельности.

Список литературы

1. *Паращук Ю.С.* Репродуктивне здоров'я дівчаток-підлітків. К.: Здоров'я, 2003. 112 с.
2. *Богдашкин Н.Г., Тучкина И.А.* Детская и подростковая гинекология. Опыт и перспективы развития. Междунар. мед. журн. 1998; 3: 59–61.
3. *Юрьев В.К.* Некоторые методологические проблемы медико-социальной оценки репродуктивного здоровья девочек. Актуальные вопросы детской и подростковой гинекологии в материалах и тезисах докладов III Всерос. науч.-практ. конф. СПб.; 1998: 22–24.
4. *Гуркин Ю.А.* Гинекология подростков: Руководство для врачей. СПб.: Фолиант, 2000. 574 с.

МЕДИЧНІ ТА СОЦІАЛЬНО-ПСИХОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВАГІТНОСТІ ТА ЇЇ ЗАПОБІГАННЯ В ПІДЛІТКОВОМУ ВІЦІ

І.О. Тучкіна

Обстежено 287 юних жінок 13–18 років. Вивчено перебіг вагітності та пологів, соціально-психологічні аспекти підліткової вагітності. Встановлено, що підліткова вагітність перебігає на несприятливому соціальному фоні. Середній вік статевого дебюту становив 15 років 4 міс±6 міс. 66 % підлітків не працювали, не навчалися, 51 % палили до вагітності. Ускладнення вагітності та пологів у юних жінок спостерігались значно частіше, ніж у дорослих. Розроблена та використана система етапних реабілітаційних заходів з урахуванням соціально-психологічних аспектів та заходів з попередження непланованої вагітності, яка дозволила запобігти тяжких психоневрологічних порушень у юних жінок.

Ключові слова: підліткова вагітність, соціально-психологічні аспекти, контрацепція підліткова.

MEDICAL, SOCIAL AND PSYCHOLOGICAL ASPECTS OF ADOLESCENT PREGNANCY AND CONTRACEPTION

I.A. Tuchkina

287 pregnant adolescent 13–18 year old were investigated. During the pregnancy complication were revealed more frequently in the group of pregnant teenagers compared to the controls. 66 % patients did not attended school and had no job, 51 % of them respectively were the active smokers. All young women had very poor knowledge on contraceptive devices. The complex system of rehabilitation help to psychological and medico-social.

Key words: adolescent pregnant, social and psychological aspects, adolescent contraception.

Поступила 14.02.2003

РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ФОРМЫ СИНДРОМА ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ЛАПАРОСКОПИИ И СУСПЕНЗИИ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ НЕЙРОТКАНИ ПЛОДА ЖЕНСКОГО ПОЛА

В.Н. Лоскутов, А.Г. Геродес

Харьковский государственный медицинский университет

Изучена эффективность лапароскопической клиновидной резекции 1/2 обоих яичников с дальнейшей лучевой аргоновой коагуляцией их поверхности у кломифенрезистентных больных с центральной формой синдрома поликистозных яичников (СПКЯ). На основе проведенного исследования разработан новый способ лечения больных с центральной формой СПКЯ, который включает в себя лапароскопическую резекцию 1/2 обоих яичников с дальнейшей лучевой аргоновой коагуляцией их поверхности в сочетании с курсом лечения препаратом суспензии церебральной нейроткани плода женского пола в целях гормональной коррекции в послеоперационном периоде. Наилучшие результаты лечения кломифенрезистентных больных с центральной формой СПКЯ получены при использовании разработанного авторами комбинированного способа лечения. Восстановление овуляции произошло у 28 (93,3 %) обследованных, беременность наступила у 14 (46,7 %).

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, лапароскопия, лучевая аргоновая коагуляция, суспензия церебральной нейроткани плода женского пола.

Лечение центральной формы СПКЯ направлено на восстановление фертильности, нормализацию менструального цикла, устранение вегетососудистых, обменно-эндокринных нарушений и представляет наибольшие сложности по сравнению с лечением других форм СПКЯ. Добиться овуляции методом медикаментозной стимуляции яичников или только хирургической коррекции удается редко [1].

Нужно отметить тот факт, что при всех методах хирургической коррекции СПКЯ частота восстановления регулярного менструального и овуляторного цикла значительно выше, чем наступление беременности. Причины этого состоят в сохраняющемся у части больных с центральной формой СПКЯ сниженном уровне ФСГ, повышенном соотношении ЛГ/ФСГ и, как следствие, — в синдроме лютеинизации неовулирующего фолликула, недостаточности II фазы менструального цикла, неготовности эндометрия к nidации оплодотворенной яйцеклетки [2, 3]. Все это требует проведения дополнительной гормональной коррекции в послеоперационном периоде.

В связи с этим дальнейшая разработка лечебных мероприятий у больных с центральной формой СПКЯ, направленных на нормализацию гормональной рецепции в системе гипоталамус–гипофиз–яичники в послеоперационном периоде и способствующих повышению

репродуктивной функции, остается одной из актуальных проблем современной гинекологии, что и явилось целью настоящего исследования.

Материал и методы. Обследовано 90 женщин молодого и среднего репродуктивного возраста, в среднем (26,23±0,39) лет, страдающих центральной формой СПКЯ. Они были разделены на группы следующим образом: I клиническая (контрольная) группа — 30 (33,3 %) больных, которым произведена лапароскопическая клиновидная резекция 1/2 обоих яичников с последующей лучевой аргоновой коагуляцией их поверхности и дальнейшим назначением биостимуляторов (алоэ), ультразвука в импульсном режиме; II — 30 (33,3 %) пациенток, которые получали курс лечения препаратом суспензии церебральной нейроткани плода женского пола (СЦНП) как самостоятельный метод лечения; III — 30 (33,3 %) больных, которым произведена лапароскопическая клиновидная резекция 1/2 обоих яичников с последующей лучевой аргоновой коагуляцией их поверхности, а в послеоперационном периоде — курс лечения СЦНП.

Лапароскопическую клиновидную резекцию 1/2 обоих яичников с последующей лучевой аргоновой коагуляцией мощностью 40 Вт проводили по общепринятой методике под общей анестезией с использованием аппаратуры и инструментов фирм «Karl Storz»

(Германия) и «Stryker» (США), аргонового коагулятора «Beamer-2» (США) [4].

Препарат СЦНП вводили в начале фолликулярной фазы, в середине менструального цикла и в лютеиновую фазу внутримышечно по 1 мл в верхненаружный квадрант ягодицы. При аменорее и опсоменорее препарат вводили из расчета 1–2 инъекции в неделю на протяжении 3 нед подряд [5].

Все обследованные были резистентны к кломифену. Большинство больных страдали первичным бесплодием — 75 (83,3 %).

Кроме стандартного обследования для оперативного лечения, большинство наблюдавшихся (81,0 %) были обследованы эндокринологом. Особое внимание обращали на степень выраженности гирсутизма, повышенный индекс массы тела, тип ожирения, склонность к гипертонии. У больных производили измерение отношения объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ), тест на толерантность к глюкозе, а также определяли гирсутное число.

Комплексное обследование для выявления причин бесплодия включало в себя данные о свойствах цервикальной слизи, рентгенографию черепа, исследование спермограммы мужа, тест контакта спермы с цервикальной слизью, измерение базальной температуры, метросальпингографию, ультразвуковое сканирование с использованием трансвагинального датчика, гистероскопию, диагностическую и оперативную лапароскопию.

В целях изучения уровня гормонов в сыворотке крови у всех больных определяли количество ЛГ, ФСГ, пролактина, тестостерона, эстрадиола, прогестерона с использованием иммуноферментных наборов. Особое внимание уделялось оценке соотношения ЛГ/ФСГ. Определение уровня гормонов в сыворотке крови проводили до начала лечения — на 5–7-й день менструального цикла при сохраненном ритме менструации и без учета дня цикла при опсо- и аменорее. Повторные исследования содержания гормонов в сыворотке крови были проведены на 5–7-е сутки после операции в I и III клинических группах, в фолликулиновой фазе первого менструального цикла после окончания лечения у больных II клинической группы, а также через 2 мес в I, II и III группах после окончания лечения соответственно.

Результаты и их обсуждение. Характерной особенностью больных с центральной формой СПКЯ был высокий инфекционный индекс в анамнезе. Значительная часть больных страдала вегетососудистой дистонией. Различные нервно-вегетативные изменения выявлены у 57 (63,3 %) наблюдавшихся больных.

У большинства больных с первичным бесплодием — 69 (92 %) пациенток — первые

симптомы СПКЯ возникли в период полового созревания. В анамнезе большинства пациенток можно отметить различные клинические проявления гипоталамического синдрома периода полового созревания. Восемь (8,9 %) больных связывают начало заболевания с перенесенными стрессами и психотравмами. У 13 (14,4 %) больных вторичное бесплодие возникло после перенесенных искусственных и самопроизвольных аборт.

Практически все больные имели гирсутизм и ожирение различной степени выраженности. Наличие гирсутизма различной степени выраженности отмечено у 87 (96,7 %) женщин, из которых гирсутизм I степени был у 9 (10,0 %) больных, II степени — у 72 (80,0 %), III степени — у 6 (6,7 %). Гирсутное число по шкале Ferriman и Gallwey в среднем было увеличено до 12–14, но достигало у некоторых больных 20–21. Избыточная масса тела отмечалась у 81 пациентки (90,0 %): ожирение I степени — у 47 (52,2 %) больных, II степени — у 26 (28,9 %), III степени — у 8 (8,9 %). Отношение объема талии к объему бедер (ОТ/ОБ) в основном превышало 0,85, что указывало на висцеральный тип ожирения, при котором индекс массы в среднем составил $(29,80 \pm 0,62)$ кг/м².

При гинекологическом осмотре выявлены увеличенные яичники у 86 (95,6 %) больных, а также гипоплазия матки — у 11 (12,2 %).

В плане становления менструальной функции выявлено позднее начало менструаций в 16–20 лет у 18 (20,0 %) больных; своевременное менархе в 12–14 лет у основной части, что характерно и для популяции. В ходе обследования у 82 (91,1 %) больных выявлены различные виды нарушений менструального цикла. Наиболее часто встречающимся нарушением менструального цикла у больных с центральной формой СПКЯ была опсоолигоменоррея, которая наблюдалась у 71 (78,9 %) пациенток.

У 73 (81,1 %) больных имела место монофазная температура, у 17 (18,9 %) — недостаточность лютеиновой фазы.

При трансвагинальной эхоскопии поликистозные изменения яичников выявлены у 86 (95,6 %) больных, гипоплазия матки — у 11 (12,2 %) и гипоплазия эндометрия — у 42 (46,7 %) наблюдавшихся женщин. Увеличение матки отмечено у 5 (5,6 %) пациенток, гиперплазия эндометрия — у 18 (20,0 %).

При рентгенографическом исследовании основания черепа у 78 (86,7 %) больных на рентгенограмме выявлены различные изменения в виде остеопороза, «пальцевых вдавлений», уменьшения размеров и сужения входа турецкого седла, избыточной пневматизации воздухоносных полостей черепа, а также гиперостоза костей черепа.

При метросальпингографии проходимость маточных труб выявлена в 90,0 % случаев в I клинической группе, в 100 % — во II и в 93,3 % — в III.

При оценке уровня гормонов в сыворотке крови у больных наблюдаемых клинических групп следует отметить следующее. Уровень прогестерона у больных всех групп соответствовал уровню в фолликулиновой фазе независимо от дня исследования и был исходно низким. Уровень пролактина у всех больных широко варьировал, но не превышал нормы (50–580 мМЕ/л). Во всех группах содержание эстрадиола значительно варьировало от нормальных средних значений для фолликулиновой фазы до значений, значительно превышающих норму (25–195 пг/мл в фолликулиновой фазе).

Во всех группах обследуемых выявлены изменения соотношения в сторону увеличения ЛГ, что свойственно данному заболеванию, при этом концентрация ЛГ в периферической крови колебалась в широких пределах (6,2–24,0 мМЕ/мл): от нормальных значений до значительно превышающих норму (в норме 3–12 мМЕ/мл). Уровень ФСГ в периферической крови не отличался от его уровня у здоровых людей или был снижен.

Основной характеристикой гормональных взаимоотношений при СПКЯ является соотношение ЛГ/ФСГ, которое не превышает в норме 2,0. У наблюдавшихся больных соотношение ЛГ/ФСГ составило в среднем (3,79±0,09).

При сравнительной характеристике больных трех клинических групп в их количественном соотношении, по возрасту, характеру бесплодия, данным анамнеза, нарушениям менструальной функции, изменению базальной температуры, данным УЗИ и клинико-лабораторным показателям, в том числе и гормональных исследований, статистически достоверных различий между показателями различных групп не выявлено ($p > 0,05$).

Все больные I и III клинических групп были прооперированы в гинекологическом отделении 5-го клинического родильного дома г. Харькова. Курс лечения препаратом СЦНП и наблюдение за больными проводили амбулаторно на базе Института проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины (директор — акад. НАН Украины В.И. Грищенко).

Послеоперационное наблюдение за больными, а также наблюдение за больными в ходе и после курса лечения позволило выявить следующее. При сравнении гормональных изменений, наступивших на 5–7-е сутки после оперативного лечения у больных I и III клинических групп, а также после окончания лечения во II клинической группе, наблюдались достоверные изменения уровней гормонов в

сыворотке крови в положительную сторону во всех группах, а именно: повышение уровня ФСГ ($p < 0,05$), снижение уровня ЛГ ($p < 0,05$) и соотношения ЛГ/ФСГ ($p < 0,01$). В I и III группах снижался также уровень содержания тестостерона в сыворотке крови ($p < 0,01$). Изменения со стороны содержания в сыворотке крови пролактина, прогестерона и эстрадиола во всех клинических группах не были достоверными ($p > 0,05$).

Проанализировав полученные данные, обнаружили, что в I и III клинических группах в раннем послеоперационном периоде произошли аналогичные гормональные изменения до момента введения СЦНП женского пола больным III группы.

Во II клинической группе после окончания лечения СЦНП женского пола произошло достоверное ($p < 0,01$) повышение уровня ФСГ, достоверное снижение ЛГ и коэффициента ЛГ/ФСГ. Изменения со стороны остальных гормонов: пролактина, прогестерона, тестостерона и эстрадиола — не были достоверными.

Уровень ФСГ у больных II группы повысился по сравнению с таковым в контроле, в результате чего достоверно более выражено снизился коэффициент ЛГ/ФСГ с (3,70±0,19) до (2,03±0,09) ($p < 0,01$). Снижение уровня ЛГ было выражено в большей мере, хотя эта разница не достоверна ($p > 0,05$) в сравнении с контролем. Уровень пролактина во II группе незначительно повысился (оставаясь в пределах нормы), но по сравнению с его уровнем в контрольной группе эти изменения не оказались достоверными ($p > 0,05$). Разница в уровнях эстрадиола и прогестерона у больных II группы по сравнению с контролем была недостоверна ($p > 0,05$).

Изменения уровня гормонов в сыворотке крови после введения СЦНП свидетельствуют о влиянии этого препарата на гипоталамо-гипофизарную зону.

Таким образом, выявленные изменения продукции гормонов у больных II группы после окончания лечения СЦНП в целом характеризуются положительным эффектом предложенного консервативного метода лечения больных с центральной формой СПКЯ.

Изменения уровня тестостерона в сыворотке крови в сторону уменьшения на 5–7-е сутки оказались достоверными ($p < 0,01$) только после оперативного лечения.

В ходе дальнейших исследований уровня гормонов в сыворотке крови, проведенных через 2 мес после лечения во всех клинических группах, выявлены достоверное повышение уровня ФСГ ($p < 0,01$), снижение уровня ЛГ ($p < 0,05$) и коэффициента ЛГ/ФСГ ($p < 0,01$) во II и III клинических группах по сравнению с показателями контрольной группы.

Достоверное снижение уровня эстрадиола отмечено только в III клинической группе, и уровень этого гормона у данных больных через 2 мес был достоверно ниже контроля ($p < 0,01$).

Достоверных различий уровня пролактина в сыворотке крови между клиническими группами через 2 мес не выявлено ($p > 0,05$).

Уровень прогестерона достоверно повысился только в III клинической группе с ($1,27 \pm 0,10$) до ($3,64 \pm 0,30$) нмоль/л и был существенно выше контрольного ($p < 0,01$).

При изучении уровня тестостерона в сыворотке крови достоверных различий между показателями I (контрольной) и III клинических групп не выявлено ($p > 0,05$), во II группе изменения со стороны уровня тестостерона не были достоверными ($p > 0,05$).

Учитывая тот факт, что уровни половых гормонов (эстрадиола и прогестерона) сразу после окончания лечения СЦНП женского пола достоверно не изменялись, а достоверными были только изменения уровней гонадотропных гормонов в сыворотке крови, можно предположить, что механизм действия препарата связан с повышением клеточно-рецепторной чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к половым гормонам. Реализация этого механизма становится более ощутимой при снятии патологической обратной связи после оперативного лечения (лапароскопической клиновидной резекции 1/2 обоих яичников с последующей лучевой аргонной коагуляцией их поверхности), что наблюдается у больных III группы.

Следовательно, предложенный метод консервативного лечения может быть достаточно эффективен при коррекции уровня гормонов в сыворотке крови у больных с центральной формой СПКЯ, но наилучшие результаты дает в комбинации с оперативным лечением, в частности с лапароскопической клиновидной резекцией 1/2 обоих яичников с последующей лучевой аргонной коагуляцией их поверхности. Правильность этого заключения подтверждается эффективностью этого метода в плане восстановления овуляции и наступления беременности.

Восстановление овуляции произошло у 27 (90,0 %) женщин I группы, у 13 (43,3 %) — II и у 28 (93,3 %) — III. Следует отметить, что восстановление овуляции в первые 6 мес после лечения было количественно выше в III группе по сравнению с контрольной.

При анализе катамнеза констатировано наступление беременности у 7 (23,3 %) больных I клинической группы без дополнительной гормональной стимуляции, у 3 (10,0 %) — II и у 14 (46,7 %) — III.

Таким образом, наилучшие результаты в плане восстановления овуляции и наступле-

ния беременности у кломифенрезистентных больных с центральной формой СПКЯ были достигнуты в III клинической группе при сочетании оперативного лечения (лапароскопическая клиновидная резекция 1/2 обоих яичников с последующей лучевой аргонной коагуляцией) и терапии препаратом СЦНП. Полученные результаты подтвердили эффективность положительного влияния препарата СЦНП на функционирование гипоталамо-гипофизарной системы у данного контингента больных, особенно при сочетании его с предварительным применением лапароскопической клиновидной резекции 1/2 обоих яичников с последующей лучевой аргонной коагуляцией.

Нами подтверждено мнение авторов [2] о том, что при центральной форме СПКЯ первичные нарушения центральных механизмов регуляции менструальной и репродуктивной функций у больных вызваны прежде всего снижением клеточно-рецепторной чувствительности гипоталамо-гипофизарной системы к половым гормонам, поэтому снижение уровня андрогенов и ингибина при клиновидной резекции яичников не оказывает должного влияния на состояние гипоталамо-гипофизарной системы у данных пациентов.

Вместе с тем менее выраженные результаты лечения больных II клинической группы по сравнению с контрольной, по видимости, связаны с морфологическими изменениями в яичниках (которые приводят к повышению экскреции андрогенов и ингибина) в результате длительного нарушения гипоталамо-гипофизарно-яичниковых взаимоотношений и влиянием патологической обратной связи. Следовательно, при длительном течении заболевания больным с центральной формой СПКЯ показана клиновидная резекция яичников, при которой разрыв порочного круга будет способствовать более физиологическому адекватному влиянию соответствующих препаратов на рецепторный аппарат гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, что и наблюдается в случае применения СЦНП у больных III группы. Это подтверждается и более выраженными изменениями уровня гормонов в сыворотке крови у пациенток III группы.

Выводы

1. Лапароскопическая клиновидная резекция 1/2 обоих яичников с последующей лучевой аргонной коагуляцией в целом оказывает положительное действие на функцию гипоталамо-гипофизарной системы, снимая патологическую обратную связь, вызванную избыточной секрецией андрогенов и ингибина яичниками, снижая в итоге коэффициент ЛГ/ФСГ.

Но поскольку первичные нарушения у больных с центральной формой синдрома поликистозных яичников возникают на уровне центральных механизмов регуляции и связаны прежде всего со снижением клеточно-рецепторной чувствительности гипоталамо-гипофизарных центров к половым гормонам, то снижение коэффициента ЛГ/ФСГ выражено недостаточно. Больные с центральной формой синдрома поликистозных яичников требуют после оперативного лечения диспансерного наблюдения и проведения соответствующей корригирующей гормональной терапии. Оперативное лечение (лапароскопическая клиновидная резекция 1/2 обоих яичников с последующей лучевой аргонной коагуляцией) позволяет добиться восстановления овуляции у 90 % и наступления беременности у 23,3 % кломифенрезистентных больных с центральной формой синдрома поликистозных яичников.

2. Препарат суспензии церебральной нейроткани плода женского пола оказывает положительное влияние на нормализацию функции гипоталамо-гипофизарной системы, что проявляется прежде всего в снижении коэффи-

циента ЛГ/ФСГ, главным образом за счет увеличения содержания ФСГ, а также в уменьшении уровня ЛГ. Действие препарата, по видимости, обусловлено повышением клеточно-рецепторной чувствительности гипоталамо-гипофизарных центров к половым гормонам.

3. Препарат суспензии церебральной нейроткани плода женского пола достоверно повышает эффективность оперативного лечения больных с центральной формой синдрома поликистозных яичников и может быть рекомендован для применения в послеоперационном периоде.

4. Наступление беременности после лапароскопической клиновидной резекции 1/2 обоих яичников с последующей лучевой аргонной коагуляцией в сочетании с курсом лечения препаратом суспензии церебральной нейроткани плода женского пола происходит чаще, чем после самостоятельного оперативного лечения, что в значительной мере обусловлено благоприятными гормональными изменениями после коррекции функции гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы больных данным препаратом.

Список литературы

1. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. М.: Мед. информ. агентство, 2000. 592 с.
2. Яремчук Т.П. Синдром склерокістозних яєчників. Львів: Брук ЛТД, 1996. 124 с.
3. Любимова Л.П. Диагностика разных форм синдрома склерокістозних яєчників и эффективность хирургического лечения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1990. 23 с.
4. Патент України № 10107А. Спосіб лікування синдрому полікістозних яєчників. В.І. Грищенко, М.І. Козуб. К., 1996.
5. Патент України N 41047А. Спосіб лікування хворих на центральну форму синдрому полікістозних яєчників. В.І. Грищенко, М.І. Козуб, В.М. Лоскутов. К., 2001. Офіц. бюл. 7: 1.22.

РЕЗУЛЬТАТИ ЛІКУВАННЯ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ФОРМИ СИНДРОМУ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ ІЗ ЗАСТОСУВАННЯМ ЛАПАРОСКОПІЇ ТА СУСПЕНЗІЇ ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ НЕЙРОТКАНИНИ ПЛОДУ ЖІНОЧОЇ СТАТІ

В.М. Лоскутов, А.Г. Геродес

Вивчена ефективність лапароскопічної клиноподібної резекції 1/2 обох яєчників з подальшою променевою аргонною коагуляцією їхньої поверхні у кломифенрезистентних хворих з центральною формою синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ). На основі проведеного дослідження розроблений новий спосіб лікування хворих з центральною формою СПКЯ, який містить в собі лапароскопічну резекцію 1/2 обох яєчників з подальшою променевою аргонною коагуляцією їхньої поверхні в сполученні з курсом лікування суспензії препаратом церебральної нейротканини плоду жіночої статі з метою гормональної корекції в післяопераційному періоді. Найкращі результати лікування кломифенрезистентних хворих з центральною формою СПКЯ отримані при використанні розробленого авторами комбінованого способу лікування. Відновлення овуляції відбулося у 28 (93,3 %) обстежених, вагітність наступила у 14 (46,7 %).

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, лапароскопія, променева аргонна коагуляція, суспензія церебральної нейротканини плоду жіночої статі.

RESULTS OF TREATMENT OF CENTRAL FORM OF POLYCYSTIC OVARY SYNDROME WITH APPLICATION LAPAROSCOPY AND SUSPENSION OF CEREBRAL FETAL TISSUE OF THE FEMALE SEX

V.N. Loskutov, A.G. Gerodes

Efficiency of laparoscopic resection of 1/2 of both ovaries with the subsequent argon beam coagulation of their surface has been investigated at clomiphene citrate-resistant patients with central form of polycystic ovary syndrome (PCOS). A new way of treatment of patients with the central form of PCOS, was developed and it includes laparoscopic resection of 1/2 of both ovaries followed by argon beam coagulation of their surface in combination with a course of treatment with a suspension of cerebral fetal tissue

of the female sex with the purpose of hormonal correction in the postoperative period, carried out on the basis of the research. The best results of treatment of clomiphene citrate-resistant patients with central form of PCOS were obtained when the combined method of treatment developed by authors was used. Restoration of ovulation took place in 28 (93,3 %) cases, the pregnancy occurred at 14 (46,7 %) patients.

Key words: polycystic ovary syndrome, laparoscopy, argon beam coagulation, suspension of cerebral fetal tissue of the female sex.

Поступила 07.02.2003

МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ХВОРИХ НА СИНДРОМ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ

Л.П. Любимова, Н.О. Кравчун, Т.Л. Архипкіна, В.О. Дунаєв

*Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського
АМН України, м. Харків*

Обстежено 50 хворих на синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). Встановлено, що абдоминальне ожиріння має місце у 56 %, а порушення толерантності до вуглеводів — у 35,7 % пацієток з ожирінням та у 4,5 % — з нормальною масою тіла. Рекомендується розглядати всіх хворих з СПКЯ як пацієток з потенційною інсулінорезистентністю.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, метаболічний синдром, інсулінорезистентність.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) — гетерогенна патологія, основною ознакою якої є гіперандрогенна ановуляція, що зустрічається у 6 % жінок репродуктивного віку. Незважаючи на численні клінічні та експериментальні дослідження, механізми патогенезу СПКЯ до кінця не вивчені.

Донедавна в залежності від першопричини порушень дослідники виділяли три форми СПКЯ: типову, чи яєчникову, гіпоталамічну і наднирковозалозну [1]. В останні роки СПКЯ стали розглядати як метаболічний синдром з наявністю ендокринних метаболічних порушень, можливим розвитком гіперглікемії, дисліпідемії, гіпертензії та пов'язаних з ними таких захворювань, як інсуліннезалежний цукровий діабет і серцево-судинні захворювання [2].

З того часу як G. Burghen і співавт. у 1980 р. [3] показали, що СПКЯ сполучається з гіперінсулінемією, вивченню зв'язку між інсуліном і функцією гонад присвячені численні дослідження [4].

За останнє десятиріччя було показано, що у 40–60 % жінок з СПКЯ зустрічається резистентність до інсуліну. Причини існування взаємозв'язку між гіперандрогенією, розподілом жиру та резистентністю до інсуліну залишаються нез'ясованими, проте найімовірніше, що гіперінсулінемія, будучи первинним розладом при СПКЯ, впливає на секрецію і метаболізм андрогенів [5].

Існують суперечливі дані про епідеміологію інсулінорезистентності у жінок з СПКЯ,

що багато в чому пов'язано з гетерогенністю клінічних, ендокринних і морфологічних критеріїв діагностики СПКЯ.

Найбільш доступними методами виявлення інсулінорезистентності вважається визначення індексу маси тіла (ІМТ), типу розподілу жирової тканини, тобто відношення окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС), і відповідь на ендогенний інсулін після стандартного навантаження глюкози [1].

Метою дослідження було визначення клінічних і гормональних особливостей метаболічних порушень, а також частоти порушення толерантності до глюкози у хворих на СПКЯ.

Матеріал і методи. Обстежено 50 жінок з СПКЯ у віці від 18 до 33 років. В залежності від індексу маси тіла виділені дві групи: I — 22 пацієтки з нормальною масою тіла (ІМТ < 26); II — 28 пацієток з ожирінням (ІМТ > 26). Контрольну групу становили 10 здорових жінок репродуктивного віку, середній вік яких становив (24,1 ± 0,3) року, з ІМТ < 26.

Клінічне обстеження містило у собі: вивчення даних анамнезу (спадковість, поступовий розвиток захворювання, починаючи з періоду менархе), характер становлення і порушення менструальної функції, гірсутизм, наявність первинної чи вторинної безплідності. При об'єктивному обстеженні визначали ІМТ, тип ожиріння по відношенню окружності талії до окружності стегон (ОТ/ОС). Для чоловічого типу ожиріння характерне значення даного індексу більш ніж 0,85; а для жіночого — менше за 0,85 [1]. Ступінь вираз-

ності гірсутизму оцінювали за шкалою Ферри-мана–Галвея.

Гормональні дослідження складались з визначення рівня ЛГ, ФСГ, пролактину, тестостерону (Тс), естрадіолу (E_2) у плазмі крові на 5–7-й день самостійного чи індукованого менструального циклу. Дослідження гормонів крові виконували радіоімунологічним методом, використовуючи набори «ХОПБХ» Національної академії наук Білорусії, та дослідження концентрації ФСГ, ЛГ — за допомогою наборів фірми «Імунотех» (Чехія).

Всім хворим проведений тест на толерантність до глюкози (ТТГ). Кров брали натще і через 1–2 год після прийому 75 г глюкози. Оцінку результатів ТТГ виконували за узагальненим критерієм δ [6]. Крім того, визначали рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}). Вивчення ліпідного обміну містило в собі визначення загального холестерину та тригліцеридів.

Критеріями діагнозу СПКЯ були порушення менструального циклу, ановуляція, гірсутизм, первинна чи вторинна безплідність. При гормональному дослідженні підтвердженням СПКЯ було збільшення коефіцієнта ЛГ/ФСГ, підвищений вміст у крові тестостерону, збільшення коефіцієнта Tc/E_2 , а також ехографічні прояви полікістозних змін у яєчниках.

Матеріал оброблено статистично з використанням t -критерію Стьюдента та проведенням кореляційного аналізу.

Результати та їх обговорення. Отримані дані свідчать про те, що частота ожиріння у пацієток з СПКЯ становить 56 %, тобто у 28 жінок $IMT > 26$. Серед них у 10 (35,7 %) хворих виявлено порушення толерантності до вуглеводів, що значно перевищує частоту цих порушень у популяції жінок того ж віку (5,3 %),

за даними Діабетичної асоціації. Із 22 жінок з нормальною масою тіла ($IMT < 26$) порушення регуляції вуглеводного обміну спостерігалось лише в 1 (4,5 %). Отримані результати збігаються з думкою багатьох вчених, які стверджують, що надлишкова маса тіла в 16–80 % випадків супроводжує СПКЯ, однак інтолерантність до глюкози частіш за все спостерігається у повних пацієток з СПКЯ, тоді як для худих це не характерно [7].

Після проведеного аналізу для рішення поставленої мети хворі були поділені на три групи: I — 21 пацієтка з нормальною масою тіла, без порушення толерантності до глюкози; II — 18 з ожирінням, без порушення толерантності до вуглеводів; III — 10 з ожирінням і порушенням толерантності до глюкози.

Середній вік пацієток I групи становив ($23,5 \pm 0,3$) року, всі мали жіночий фенотип, IMT дорівнював ($22,8 \pm 0,4$), відношення OT/OC — ($0,81 \pm 0,01$). Основними скаргами хворих були: порушення менструального циклу, гірсутизм, безплідність. Менархе у цих жінок — з ($12,6 \pm 0,3$) року, майже одночасно з ($13,2 \pm 0,4$) року у них почалися порушення менструального циклу (ПМЦ), що виявилися в основному опсоменореєю. З ($13,3 \pm 0,2$) року відзначало посилення росту волосся, в основному на гормонально-залежних ділянках тіла. Гірсутне число на час обстеження становило ($11,7 \pm 0,5$) і вірогідно ($p < 0,001$) перевищувало гірсутне число здорових жінок. Первинна безплідність виявлена у 16 (88,9 %) з 18 жінок, що живуть статевим життям, у 2 (11,1 %) — в анамнезі мимовільні аборти в малих термінах вагітності (табл. 1). При УЗД органів малого таза виявлена гіпоплазія матки 1-го ступеня, збільшення розмірів яєчників та їхня кістозна дегенерація, ущільнення білкової оболонки.

Таблиця 1. Клінічні показники хворих на СПКЯ

Показник	Група			
	I (n=21)	II (n=18)	III (n=10)	контроль (n=10)
Вік, роки	$23,5 \pm 0,3$	$25,4 \pm 0,3^*$	$29,8 \pm 0,2^* **$	$24,1 \pm 0,3$
IMT , ум. од.	$22,8 \pm 0,4$	$33,6 \pm 0,6^*$	$31,9 \pm 0,7^*$	$21,6 \pm 0,3$
OT/OC , ум. од.	$0,81 \pm 0,01^*$	$0,92 \pm 0,01^*$	$0,91 \pm 0,01^*$	$0,74 \pm 0,01$
Менархе, роки	$12,6 \pm 0,3$	$13,8 \pm 0,3$	$15,6 \pm 0,2^* **$	$13,2 \pm 0,3$
Початок ПМЦ, роки	$13,2 \pm 0,4$	$17,4 \pm 0,3$	$16,8 \pm 0,3$	—
Початок гірсутизму, роки	$13,3 \pm 0,2$	$17,4 \pm 0,2$	$17,6 \pm 0,3$	—
Гірсутне число, ум. од.	$11,7 \pm 0,5^*$	$14,4 \pm 0,2^*$	$19,9 \pm 0,4^* **$	$5,6 \pm 0,2$
Безплідність I	16 (88,9 %)	10 (56 %)	1 (10 %)	—
Безплідність II	2 (11,1 %)	8 (44 %)	9 (90 %)	—

Примітка. Вірогідність змін в порівнянні: * з контролем; ** між II й III групами хворих з ожирінням.

При вивченні гормональних показників (табл. 2) відзначено підвищення вмісту в плазмі крові ЛГ при практично незміненому ФСГ, що призвело до збільшення співвідношення ЛГ/ФСГ у 2,5 рази. Гіперандрогенія проявилася підвищеним ($p < 0,01$) вмістом у крові тестостерону, зниженим рівнем E_2 ($p < 0,001$), що призвело до значного збільшення ($p < 0,001$) коефіцієнта Tc/E_2 .

ферентних ділянках тіла. Патологічне оволошення поступово прогресує і гірсутне число вірогідно ($p < 0,001$) перевищує гірсутне число здорових жінок і обстежених I групи. У 10 (56 %) жінок мала місце первинна безплідність, у 8 (44 %) — вторинна, в анамнезі у них мимовільні аборти (табл. 1).

Нами не виявлено вірогідних розходжень у вмісті ЛГ, ФСГ та їхніх співвідношень у хво-

Таблиця 2. Гормональні та метаболічні показники хворих на СПКЯ

Показник	Група			
	I (n=21)	II (n=18)	III (n=10)	контроль (n=10)
ЛГ, МО/л	5,9±0,2*	6,5±0,2*	6,3±0,1*	3,4±0,1
ФСГ, МО/л	2,6±0,1	2,7±0,1	2,8±0,1	2,9±0,1
ЛГ/ФСГ	2,5±0,2*	3,1±0,2*	2,8±0,1*	1,4±0,1
Пролактин, МО/л	279,2±15,1	423,1±21,6*	238,5±22,8**	286,4±18,2
Тестостерон, нмоль/л	2,39±0,19*	3,33±0,19*	3,17±0,18*	1,61±0,21
E_2 , нмоль/л	0,19±0,01*	0,20±0,01*	0,19±0,01*	0,31±0,03
Tc/E_2	13,4±1,7*	16,4±2,2*	17,9±1,3*	6,5±1,1
Холестерин, ммоль/л	4,6±0,2	5,4±0,2*	5,9±0,4*	4,2±0,1
Тригліцериди, ммоль/л	0,89±0,08*	1,61±0,09*	1,62±0,12*	0,54±0,03
HbA _{1c} , %	4,2±0,2	4,9±0,1*	5,6±0,2* **	3,9±0,1
Глікемія, ммоль/л				
0 хв	3,9±0,1	4,5±0,1*	5,2±0,2* **	3,9±0,1
60 хв	5,6±0,2*	6,1±0,3*	8,1±0,2* **	4,6±0,1
120 хв	4,1±0,1*	4,7±0,1*	6,1±0,1* **	3,5±0,2

Примітка. Вірогідність змін в порівнянні: * з контролем; ** між II й III групами хворих з ожирінням.

Вихідний вміст глюкози у хворих з СПКЯ був в межах норми. Разом з тим у них відзначена більш висока глікемічна відповідь на навантаження глюкозою, хоча вона і не перевищувала нормальних показників системи, регулюючої рівень цукру в крові. Крім того, у цих жінок виявлено вірогідне ($p < 0,001$) підвищення вмісту в крові тригліцеридів, тоді як рівень холестерину не відрізнявся від показників контрольної групи.

Середній вік 18 жінок II групи становив (25,4±0,3) року, вони мали надлишок маси тіла, і ІМТ дорівнював (33,6±0,6), ОТ/ОС — (0,92±0,01). Після проведення ТТГ у них не виявлено порушеної толерантності до глюкози.

Основні скарги цих хворих були на поступове збільшення маси тіла, швидку стомлюваність, слабкість, посилення росту волосся, первинну і вторинну безплідність. Менархе — з (13,8±0,3) року, у середньому через (3,2±0,2) року починалося ПМЦ, в основному у вигляді опсоменореї, яка чергувалася з тривалим кровомазанням. З (17,4±0,2) року підсилюється ріст волосся на гормонально-залежних і інди-

рих з СПКЯ як з нормальною, так і з надлишковою масою тіла. Однак рівень пролактину в обстежених з ожирінням був вірогідно вище ($p < 0,001$), ніж у пацієток з нормальною масою тіла та у жінок контрольної групи, хоча не перевищував показників вищої межі норми. Підвищений рівень пролактину у жінок з ожирінням і СПКЯ в порівнянні з його вмістом у жінок без ожиріння може свідчити про внесок порушеного метаболізму біогенних амінів гіпоталамічних структур мозку у формуванні ожиріння при СПКЯ. Концентрація в крові тестостерону вірогідно перевищувала показники не тільки здорових жінок ($p < 0,001$), а також хворих на СПКЯ без ожиріння ($p < 0,001$). Відомо, що у жировій тканині відбувається прискорена ароматизація андрогенів у естрон і естрадіол з подальшим розвитком гіперестрогенії. Між тим у нашому дослідженні середній вміст естрадіолу в сироватці крові хворих з ожирінням був нижче, ніж у здорових жінок, і не відрізнявся від показників обстежених з СПКЯ без ожиріння. Підвищений рівень тестостерону і низький вміст у крові E_2 призводять до знач-

ного збільшення коефіцієнта Tc/E_2 , що свідчить про виражену гіперандрогенію у обстежених жінок.

Метаболічні порушення у пацієток з СПКЯ та ожирінням підтверджені підвищеним вмістом у крові холестерину ($p < 0,001$) і тригліцеридів ($p < 0,001$). Рівень Hb_1c і глюкози крові натще, а також вміст глюкози на тлі проведення ТТГ у хворих з ожирінням вірогідно перевищували показники контрольної групи, хоча і знаходилися в межах норми (табл. 2).

В III групу увійшли 10 жінок з надлишковою масою тіла — ІМТ дорівнював ($31,9 \pm 0,7$), абдомінальним розподілом жиру, відношенням OT/OC ($0,91 \pm 0,01$) і порушеною толерантністю до вуглеводів. Вони становили 35,7 % обстежених з ожирінням і СПКЯ. Отримані дані збігаються з літературними, які вказують на те, що при абдомінальному ожирінні порушення толерантності до вуглеводів зустрічається значно частіше. Тому можна припустити, що у жінок з СПКЯ й ожирінням дослідження коефіцієнта OT/OC може бути прогностичним критерієм для виявлення інтолерантності до глюкози. Середній вік пацієток — ($29,8 \pm 0,2$) року, вони були старшими за обстежених I й II групи, що свідчить про можливість прогресування з віком розвитку метаболічних порушень у жінок з СПКЯ. Пацієтки III групи скаржилися на поступове збільшення маси з періоду пубертату, яка особливо різко зросла після стресу, мимовільного абортів чи пологів. Дані анамнезу свідчать про пізню менархе — з ($15,6 \pm 0,2$) року, а з ($16,8 \pm 0,3$) року починалися ПМЦ, що проявилися у 8 (80 %) аменореєю, а у 2 (20 %) аменорея чергувалася з матковими кровотечами. Той факт, що аменорея вірогідно частіше зустрічається у хворих з СПКЯ і порушеною толерантністю до вуглеводів, можна пояснити не тільки впливом екстрагонадних андрогенів та естрогенів, але й метаболічними порушеннями, що збільшують ендокринні зміни при СПКЯ.

Одночасно з порушенням менструального циклу підсилюється ріст волосся на всіх ділянках тіла. Гірсутизм так само, як і у хворих II групи, носить дифузний характер, але більш виражений, а гірсутне число вірогідно ($p < 0,001$) перевищує гірсутне число пацієток II групи з ожирінням. Ступінь виразності гірсутизму не корелював з рівнем загального тестостерону в крові, що, можливо, пов'язано з периферичним метаболізмом андрогенів.

На відміну від хворих I і II груп серед жінок з порушеною толерантністю до вуглеводів первинною безплідністю страждала тільки 1 (10 %). Інші жінки лікувалися з приводу вторинної безплідності, вони в минулому мали вагітності: у трьох вагітності закінчилися операцією кесарів розтин, у трьох в анамнезі ми-

мовільні аборти малих термінів, у трьох вторинна безплідність виникла після медичних абортів.

Сімейний анамнез був обтяжений у всіх обстежених: у трьох з них батьки страждали на цукровий діабет, у матерів двох пацієток у клімактеричному періоді виявлений цукровий діабет II типу, матері трьох пацієток у репродуктивному віці лікувалися з приводу СПКЯ і вагітність у них наступила після стимулюючої терапії, у двох жінок батьки страждають на ожиріння і гіпертонічну хворобу. Отримані дані свідчать про можливу генетичну схильність захворювання.

Отримані дані гормонального обстеження, такі, як підвищений вміст у крові тестостерону і знижений — E_2 , порушене співвідношення ЛГ/ФСГ вірогідно не відрізняються від показників жінок з ожирінням, але без порушення толерантності до вуглеводів. Однак у цих жінок на відміну від пацієток II групи виявлений більш високий рівень Hb_1c ($p < 0,002$), глюкози натще — ($5,2 \pm 0,2$) ммоль/л ($p < 0,05$), а також глюкози на тлі проведення тесту з навантаженням через 1 і 2 год — відповідно ($8,1 \pm 0,2$) і ($6,1 \pm 0,1$) ммоль/л ($p < 0,001$). У крові було визначено підвищений вміст холестерину і тригліцеридів, отримані показники вірогідно перевищують показники здорових жінок і хворих з СПКЯ без ожиріння, але не відрізняються від показників жінок II групи з абдомінальним ожирінням без порушеної толерантності до вуглеводів (табл. 2). Виявлена нами гіперхолестеринемія та гіпертригліцеридемія у хворих II і III груп може підтверджувати значення абдомінального ожиріння в розвитку метаболічного синдрому у пацієток з СПКЯ.

Під час кореляційного аналізу виявлено існування взаємозалежностей між клінічними і гормональними показниками у жінок з СПКЯ. Так, знайдено прямий взаємозв'язок між ІМТ та рівнем тестостерону ($r = 0,349$; $p < 0,05$), а також рівнями холестерину ($r = 0,295$; $p < 0,05$), тригліцеридів ($r = 0,574$; $p < 0,001$) і HbA_1c ($r = 0,412$; $p < 0,01$). Був також встановлений тісний взаємозв'язок між вмістом тригліцеридів і тестостерону ($r = 0,327$; $p < 0,05$). Отримані дані підтверджують взаємозв'язок між стероїдогенезом, ожирінням і метаболічним синдромом.

Висновки

1. Частота ожиріння у хворих на синдром полікістозних яєчників становить 56 %.
2. Порушення толерантності до вуглеводів виявлене у 35,7 % хворих на синдром полікістозних яєчників у сполученні з ожирінням і у 4,5 % — з нормальною масою тіла.
3. У всіх пацієток з синдромом полікістозних яєчників як з нормальною, так і з надлишковою масою тіла мають місце однотипні

порушення гормонального і метаболічного статусів, що відрізняються лише ступенем виразності проявів.

4. Абдомінальне ожиріння супроводжується порушенням вуглеводного обміну, підвищенням вмісту в крові холестерину і тригліцеридів, що призводить до формування метаболічного синдрому у хворих з синдромом полікістозних яєчників.

5. Метаболічні порушення погіршують ендокринний статус при синдромі полікістозних яєчників, що клінічно проявляється вираже-

ною гіперандрогенією, посиленням гірсутизму, розвитком вторинної аменореї, безплідністю, невиношуванням вагітності та високим ризиком розвитку інсуліннезалежного цукрового діабету.

6. З клінічної точки зору доцільно розглядати всіх хворих з синдромом полікістозних яєчників як пацієток з потенційною інсулінорезистентністю. До обов'язкових досліджень для них варто віднести визначення індексу маси тіла, типу розподілу жирової тканини, тест на толерантність до глюкози.

Список літератури

1. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. М.: Мед. информ. агентство, 1997. 592 с.
2. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Минкина Г.Н. и др. Метаболические нарушения у женщин с синдромом поликистозных яичников. Проблемы репродукции 1999; 4: 7–13.
3. Burghen G.A., Givens J.R., Kitabchi A.E. Correlation of hyperandrogenism with hyperinsulinism in polycystic ovarian disease. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1980; 50: 113–116.
4. Barbieri R.L., Ryan K.J. Hyperandrogenism, insulin resistance and acantosis nigricans syndrome: a common endocrinopathy with distinct pathophysiologic features. Am. J. Obstet. Gynecol. 1983; 147: 90.
5. Nagamani M., Dinh T.V., Kever M.E. Hyperinsulinemia in hyperthecosis of the ovaries. Am. J. Obstet. Gynecol. 1986; 154: 384–389.
6. Оценка результатов глюкозотолерантного теста по обобщенному критерию: Метод. рекомендации; Сост. Ю.Г. Антонов, М.А. Базарнова, Д.Д. Дроздов, Л.С. Ларичев, Н.К. Пароконная, А.Д. Чернобров. К., 1984. 17 с.
7. Polson D.W., Wadsworth J., Adams J., Franks S. Polycystic ovaries — a common finding in normal women. Lancet. 1988; 1: 870–872.

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ

Л.П. Любимова, Н.О. Кравчун, Т.Л. Архипкина, В.А. Дунаев

Обследовано 50 женщин с синдромом поликистозных яичников. Установлено, что абдоминальное ожирение имеется у 56 %, нарушение толерантности к углеводам — у 35,7 % пациенток с ожирением и у 4,5 % — с нормальной массой тела. Рекомендовано рассматривать всех женщин с синдромом поликистозных яичников как пациенток с потенциальной инсулинорезистентностью.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, метаболический синдром, инсулинорезистентность.

METABOLIC ABERRATIONS AT PATIENTS WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME

L.P. Liubimova, N.A. Kravchun, T.L. Arkhupkina, V.A. Dunaev

Fifty women with polycystic ovary syndrome were examined. It is established, that 56 % patients have abdominal adiposity. Impaired tolerance to glucose was found in 35,7 % women with adiposity and in 4,5 % women with normal body mass index. It is recommended, all patients with polycystic ovary syndrome should be consider as the women with potential insulinoresistivity.

Key words: polycystic ovary syndrome, metabolic syndrome, insulinoresistivity.

Поступила 21.11.2002

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ СИНДРОМЕ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ В СОЧЕТАНИИ С СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

Т.П. Лысенко, О.В. Грищенко

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Изучено влияние клиновидной резекции яичников на показатели гормонального гомеостаза у больных с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) и симптомокомплексом соединительнотканной дисплазии (ССТД). Для этого обследовано 47 больных с данной патологией, перенесших операцию, и 42 женщины, не подвергавшиеся хирургическому вмешательству. Отмечено, что операция не вносит существенных изменений в гормональные показатели, что определяет ее нецелесообразность у больных с СПКЯ и ССТД.

Ключевые слова: *гормональный гомеостаз, клиновидная резекция яичников, поликистоз.*

Поликистозу яичников (ПКЯ), известному со времени его детального описания в 1935 г. [1], посвящены многочисленные исследования. Однако вопросы патогенеза, диагностики и лечения ПКЯ остаются предметом дискуссии до настоящего времени.

ПКЯ можно отнести к полиэтиологической и полисимптомной патологии, что создает значительные трудности в решении вопросов лечебной тактики. Так, сложилось четкое представление о целесообразности резекции яичников лишь при типичной форме ПКЯ, называемой синдромом Штейна–Левенталя или болезнью поликистозных яичников (БПКЯ) [2].

В то же время существуют различные и даже диаметрально противоположные взгляды на хирургическое лечение больных с ПКЯ, связанным с различными вариантами эндокринной патологии [2, 3]. В связи с этим представляется чрезвычайно важным выделение БПКЯ из широкого круга заболеваний с определенным сходством клинических проявлений, объединяемых в синдром поликистозных яичников (СПКЯ).

В последние годы внимание исследователей привлекает врожденная патология соединительной ткани в связи со значительной ее распространенностью и большим диапазоном заболеваний, в которые вовлечена соединительная ткань. Наряду с синдромальными формами патологии соединительной ткани (синдромами Марфана, Элерса–Данлоса и др.), выделяют стертые варианты соединительнотканной дисплазии (СТД) [4].

Достаточно широко изучаются кардиальные, вертеброгенные, сосудистые, неврологические проявления СТД [5, 6].

Опубликованы также единичные сообщения о гирсутизме [7] и ПКЯ [8] у больных с этой патологией, указывающие на отсутствие

у них манифестных проявлений эндокринных заболеваний, что характерно и для БПКЯ.

Цель настоящего исследования — оценка влияния клиновидной резекции яичников на показатели гормонального гомеостаза у больных с СПКЯ и ССТД для определения адекватной лечебной тактики.

Материал и методы. Обследованы две группы больных с ССТД.

I группа сформирована из разнообразных по клиническим особенностям больных, 1–1,5 года назад перенесших клиновидную резекцию яичников по поводу СПКЯ с отсутствием положительного эффекта операции. В послеоперационном периоде у них сохранялись нарушения менструального цикла и (или) бесплодие. В эту группу вошло 47 женщин 19–30 лет с клиническими признаками, составляющими классическую триаду СТД — генерализованной гипермобильностью суставов, акродактилией и гиперэластичностью кожи.

II группу составили 42 больные 21–25 лет с СПКЯ и указанными признаками СТД, не подвергавшиеся хирургическому лечению.

Контрольная группа представлена 26 практически здоровыми женщинами 18–29 лет того же возраста без признаков СТД.

Для оценки внешнего фенотипа использован генетический подход — соматогенетическое исследование с синдромологическим анализом, предусматривающее получение описательных и измерительных характеристик по органам и системам и выявление малых аномалий развития (МАР). При обнаружении пяти МАР и более констатировали признак — множественные МАР (ММАР). Выраженность гирсутизма оценивали по шкале Ферримана–Галвея. Избыточное оволосение, выходящее за пределы 11 андрогензависимых зон, отно-

силы к гирсутизму диффузного характера. Определяли следующие антропометрические показатели: рост (170 см и выше относили к высокому) и индекс массы тела (ИМТ), за нормальные значения которого принимали величины от 20 до 26.

Гормональные исследования включали в себя определение содержания в крови кортизола, пролактина, эстрадиола (E_2), тестостерона (Т), фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, а также 17-кетостероидов (17КС) и 17-оксикортикостероидов (17ОКС) в суточной моче.

Инструментальное обследование больных состояло из УЗИ малого таза и сердца.

Статистическую обработку полученных данных производили путем вычисления *t*-критерия Стьюдента в модификации Д. Сепетлиева [9].

Результаты и их обсуждение. По данным соматогенетического исследования I и II групп представлены больными, идентичными по клиническим особенностям. Так, основными их жалобами и причинами обращения к гинекологу были гирсутизм, нарушения менструального цикла (опсоменорея, скудные месячные, аменорея) и бесплодие. Больные весьма сходны фенотипически, что представлено в табл. 1.

хового колец. Специфических устойчивых сочетаний МАР по группам не выявлено.

Показатели гормонального гомеостаза больных представлены в табл. 2.

Как показывают представленные в табл. 2 данные, частота встречаемости более высоких уровней кортизола и пролактина крови, 17КС мочи, а также величин коэффициента ЛГ/ФСГ как в I, так и во II группе достоверно выше, чем в контроле. В то же время по указанным показателям обследованные группы между собой статистически не различались. Полученные результаты свидетельствуют о том, что больным с СПКЯ и ССТД свойственны повышение функциональной активности коры надпочечников, а также гипофизарные нарушения, проявляющиеся гиперпролактинемией и увеличением коэффициента, характеризующего отношение ЛГ к ФСГ. Кроме того, эти данные показывают, что характерные для больных с СПКЯ и ССТД гормональные нарушения сохраняются и после клиновидной резекции яичников, что может быть непосредственной причиной ее неэффективности.

Единственным показателем, по которому I и II группы различались между собой, оказался уровень тестостерона в крови. Так, у больных, перенесших операцию, обнаружены более низкие его уровни, чем у женщин, не

Таблица 1. Результаты оценки внешнего фенотипа больных с СПКЯ и ССТД

Показатель	Группа			
	I		II	
	количество наблюдений	частота встречаемости	количество наблюдений	частота встречаемости
ММАР	47	95±4	42	79±6
Гирсутизм диффузного характера	47	66±7	42	88±5
Сколиоз	47	43±6	42	67±7
Пигментные пятна кожи	47	38±7	42	45±8
Высокий рост	47	56±7	42	79±6
ИМТ > 20	47	42±7	42	55±8
Гипоплазия молочных желез	47	23±6	42	17±6
Гирсутное число > 20	37	47±8	37	57±8

Примечание. Все показатели статистически неразличимы.

Данные табл. 1 можно дополнить указанием на то, что, по данным УЗИ сердца, выявлена большая частота встречаемости пролабирувания митрального клапана: (79±8) % в I группе и (70±10) % — во II, относящегося к специфическим проявлениям СТД.

ММАР у больных как I, так и II группы представлены лицевыми дизморфиями, умеренными скелетными нарушениями, телеангиэктазиями, расширением пупочного и па-

подвергавшихся хирургическому вмешательству. Данный факт можно расценивать как указание на то, что характерная для больных с СПКЯ и ССТД гипертестостеронемия преимущественно яичникового происхождения. Однако его нельзя расценивать в качестве свидетельства полной коррекции гиперандрогении, поскольку у больных I группы (после операции) сохраняется повышение показателя, характеризующего отношение Т/ E_2 .

Таблица 2. Сравнительный анализ гормональных показателей больных с СПКЯ и ССТД

Показатель	Группа								p
	Контроль		I			II			
	n	M±m	n	M±m	p ₁	n	M±m	p ₂	
Тестостерон крови > 1,1 нмоль/л	26	0±4	38	5±4	>0,05	29	59±9	<0,001	<0,001
Кортизол крови > 445 нмоль/л	17	0±6	39	36±8	<0,001	28	43±10	<0,001	>0,05
Пролактин крови > 382 мкг/мл	14	0±7	39	41±8	<0,001	29	48±9	<0,001	>0,05
T/E ₂ > 3	15	0±7	31	40±9	<0,001	19	68±11	<0,001	>0,05
ЛГ/ФСГ > 1,7	21	0±5	26	35±10	<0,01	14	43±14	<0,01	>0,05
17КС мочи > 9,8 мкмоль/сут	12	0±8	35	34±8	<0,01	22	41±11	<0,01	>0,05

Примечания: n — количество наблюдений; (M±m) — частота встречаемости с поправкой на ошибки, %; p₁, p₂ — коэффициент достоверности при сравнении с контролем; p — коэффициент достоверности при сравнении показателей I и II группы.

Кроме того, при этом сохраняется гиперпродукция надпочечниковых андрогенов, свидетельством чего служит увеличение экскреции с мочой 17КС.

Таким образом, изложенные данные свидетельствуют об уровне влияния клиновидной резекции яичников на гормональные показатели у больных с ССТД. Получены доказательства того, что хирургическое вмешательство у больных с СПКЯ и ССТД не вносит существенных изменений в показатели гормонального гомеостаза, вследствие чего сохраняются условия, при которых поддерживается хроническая ановуляция.

Список литературы

1. Stein I.F., Leventhal M.L. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. Am. J. Obstet. Gynecol. 1935; 29: 181–191.
2. Руководство по эндокринной гинекологии; Под ред. Е.М. Вихляевой. М.: МИА, 2002. 768 с.
3. Хомасуридзе А.Г., Вейнберг Э.Г., Манушарова Р.А., Баблидзе Н.И. Ретроспективный анализ больных, оперированных по поводу поликистоза яичников без эффекта. Проблемы эндокринологии 1997; 2: 29–31.
4. Гречанина Е.Я. Наследственные заболевания в патологии человека. Харьков. мед. журн. 1995; 3–4: 5–10.
5. Beighton P., Graham R., Bird H. Hypermobility of joints. Berlin–Hedelberg–New York: Springer Verlag, 1983. 178 p.
6. Glesby M.J., Pyentz R.E. Association of mitral valve prolapse and systemic abnormalities of connective tissue. A phenotypic continuum. JAMA 1989; 262: 523–528.
7. Фомин В.А., Мусеев С.В., Саркисова И.А. Клинические особенности и диагностика пролапса митрального клапана. Клин. медицина 2001; 9: 65–69.
8. Попова С.С. Генетический подход к дифференциальной диагностике нейроэндокринных синдромов, сопровождающихся гирсутизмом. Сб. тез. II конгрессу Укр. асоц. спеціалістів УЗД в перинатології, генетиці та гінекології. Харків: Константа, 2000: 96–97.
9. Сепетлиев Д.А. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. М.: Медицина, 1968. 419 с.

ЛІКУВАЛЬНА ТАКТИКА ПРИ СИНДРОМІ ПОЛІКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ У СПОЛУЧЕННІ ЗІ СПОЛУЧНОТКАНИННОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ

Т.П. Лисенко, О.В. Грищенко

Вивчено вплив клиноподібної резекції яєчників на показники гормонального гомеостазу у хворих з синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) і симптомокомплексом сполучнотканинної дисплазії (ССТД). Для цього обстежено 47 хворих з даною патологією, які перенесли операцію, та 42 жінки, що не піддавалися хірургічному втручання. Відмічено, що операція не вносить істотних змін у гормональні показники, що зумовлює її недоцільність у хворих з СПКЯ і ССТД.

Ключові слова: гормональний гомеостаз, клиноподібна резекція яєчників, полікістоз.

MEDICAL TACTICS AT A POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN A COMBINATION WITH MESENCHYMAL DISPLASIA

T.P. Lysenko, O.V. Grishchenko

Influence of ovarian wedge resections on parameters hormonal homeostasis at patients with polycystic ovary syndrome (POD) and mesenchymal displasia (MD) has been investigated. 47 patients with the given pathology, transferred operation, and 42 women, not exposed to surgical intervention, for this purpose have been surveyed. It is marked, that operation does not bring essential changes in hormonal parameters that determines its inexpediency at patients with POD and MD.

Key words: *hormonal homeostasis, ovarian wedge resection, polycystic.*

Поступила 19.03.2003

ПРИМЕНЕНИЕ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОГО ПЛОДОВОГО ТИМУСА В ЛЕЧЕНИИ ПОСЛЕРОДОВЫХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

*Н.Н. Аветисян**Харьковский государственный медицинский университет*

Обследованы родильницы с физиологическим течением послеродового периода и с течением пуэрперия, осложненным послеродовым эндометритом. Проведено традиционное лечение родильниц с эндометритом и традиционное с гетеротопической трансплантацией фетального тимуса человека. Установлено, что сочетание традиционных методов лечения послеродового эндометрита с гетеротопической трансплантацией фетального тимуса человека позволяет лучше воздействовать на иммунологический статус пациенток.

Ключевые слова: *послеродовой эндометрит, криоконсервирование, трансплантация фетального тимуса человека.*

Послеродовые инфекционные заболевания являются одной из актуальных проблем акушерства. Послеродовой период нередко протекает на фоне инфекционных заболеваний вследствие повышенной восприимчивости организма родильницы к инфекции.

Наиболее частой формой послеродовой инфекции является послеродовой эндометрит, который составляет от 36,3 до 59 % всех послеродовых инфекций (после нормальных родов – 0,5–10,9 %, после патологических — 18–20 %). Это связано с появлением высоко вирулентных антибиотикорезистентных госпитальных штаммов микроорганизмов и резким снижением иммунологической резистентности организма женщин, которые обусловлены стрессом на фоне родов, неблагоприятными экономическими и экологическими условиями.

В последнее время из-за изменений экологической структуры заболевания и широко распространения микроорганизмов, устойчивых к действию β -лактамовных антибиотиков, значительно снизилась эффективность аминогликозидов, цефалоспоринов в терапии послеродовой инфекции [1–3].

В связи с этим необходим новый, более эффективный подход к терапии послеродовой инфекции. В настоящее время в процессе развития криобиологии и криомедицины появи-

лась возможность заготавливать и длительно хранить в криобанке органы и ткани без изменения их биологической и функциональной структуры в целях дальнейшей трансплантации [4, 5]. Опыт низкотемпературного консервирования биологических объектов, в частности клеток крови, щитовидной железы, плаценты, яичников, открывает некоторые перспективы использования ткани такого биологически активного органа, как ткань криоконсервированного плодового тимуса [3]. Вилочковая железа, как известно, играет важную роль для достаточно высокого уровня сопротивляемости организма, его иммунитета, а последний при послеродовой инфекции обычно снижен.

Цель настоящего исследования — предпринять попытку проанализировать эффективность применения трансплантации криоконсервированного плодового тимуса в комплексном лечении родильниц с послеродовыми инфекционными заболеваниями.

Материал и методы. Под наблюдением находились 92 родильницы: 30 из них — с физиологическим течением послеродового периода, 62 — с течением послеродового периода, осложненным послеродовым эндометритом после самостоятельных родов. При распределении родильниц на группы использовали принцип рандомизации, что обеспечивало

достоверность полученных результатов. В I (контрольную) группу вошли 30 здоровых родильниц с физиологическим течением послеродового периода, во II клиническую — 62 родильницы, у которых течение пуэрперия осложнилось послеродовым эндометритом. В III группу вошли 30 родильниц с послеродовым эндометритом, получавших общепринятую терапию: антибиотикотерапию при учете чувствительности микрофлоры; дезинтоксикационную инфузионно-трансфузионную терапию, направленную на коррекцию ОЦК, водно-электролитного и кислотно-щелочного баланса; десенсибилизирующую и антикоагулянтную терапию; проточное дренирование полости матки с применением антисептических растворов. В IV группу вошли 32 родильницы с послеродовым эндометритом, которым наряду с традиционным лечением проводили гетеротопическую трансплантацию фетального тимуса человека. Для этого в верхненаружном ягодичном квадранте под местной анестезией производили разрез кожи до 3 см с образованием подкожного «кармана» путем частичной отсепаровки тканей. Криоконсервированный плодовой тимус вводили в образованный карман, фиксировали. На кожу накладывали швы, асептическую повязку.

В комплекс диагностических мероприятий вошли: клиническое наблюдение, общеклинические методы исследования; ультразвуковое трансабдоминальное сканирование, иммунологическое и биохимическое исследование периферической крови, коагулограмма, микробиологическое (бактериологическое и бактериоскопическое) исследование лохий, гистологическое изучение тканей, полученных при вакуум-аспирации и кюретаже стенок матки. Для оценки иммунной системы определяли относительное и абсолютное количество лимфоцитов периферической крови, исследовали содержание Т- и В-лимфоцитов, субпопуляции Т-хелперов и Т-супрессоров в иммунофлюоресцентном тесте с помощью моноклональных антител (МА) [3]. Использовали МА ООО «Сорбент» (Россия) для идентификации лимфоцитов с фенотипом CD3+ (тотальная популяция Т-клеток); CD4+ (Т-хелперы); CD8+ (Т-супрессоры); CD22+ (В-лимфоциты); вычисляли иммунорегуляторный индекс CD4/CD8.

Для оценки функционального состояния В-лимфоцитов и состояния системного гуморального иммунитета определяли содержание иммуноглобулинов (Ig) классов А, М, G в сыворотке крови методом радиальной иммунодиффузии (G. Mancini et al., 1965).

Полученные данные обрабатывали статистически. Для анализа параметрических показателей использовали вычисление их средних

величин и коэффициента Стьюдента, результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. При изучении иммунологических показателей у родильниц с послеродовым эндометритом обращало на себя внимание значительное снижение как относительного, так и абсолютного количества лимфоцитов ($19,70 \pm 0,65$ %), или $(1,12 \pm 0,05) \cdot 10^9$ /л, по отношению к таковым в контрольной группе ($26,3 \pm 0,7$ %), или $(1,94 \pm 0,02) \cdot 10^9$ /л. Общее количество Т-лимфоцитов у родильниц основной клинической группы по отношению к контролю также было снижено и составляло ($43,2 \pm 0,2$ %), или $(0,84 \pm 0,01) \cdot 10^9$ /л, при норме ($52,4 \pm 0,3$ %), или $(1,04 \pm 0,08) \cdot 10^9$ /л, что свидетельствовало об угнетении Т-клеточного звена иммунитета. В процессе исследования также было установлено статистически достоверное снижение количества В-лимфоцитов ($16,90 \pm 0,04$ %), или $(0,34 \pm 0,08) \cdot 10^9$ /л.

О наличии иммунологической недостаточности по вторичному супрессорному варианту свидетельствовало снижение иммунорегуляторного индекса $T_{хелп} / T_{супр}$ до $(1,10 \pm 0,04)$.

При исследовании показателей гуморального иммунитета у родильниц с хроническим метроэндометритом было отмечено статистически достоверное снижение IgG до $(12,4 \pm 0,8)$ г/л при показателях в группе контроля ($15,1 \pm 0,08$) г/л. Известно, что IgG ответственный за формирование противоионфекционного гуморального иммунитета.

У 54 (87,2 %) родильниц II клинической группы отмечалось достоверное снижение концентрации сывороточных IgM до $(0,54 \pm 0,03)$ г/л, что свидетельствовало о недостаточности иммунного ответа на антигенную стимуляцию.

При клинически выраженном тяжелом течении эндометрита у 18 (29,4 %) обследованных наблюдалось снижение IgA.

У родильниц II клинической группы в сравнении со здоровыми родильницами отмечено существенное увеличение обсеменения полости матки и цервикального канала штаммами условно-патогенных микроорганизмов, что свидетельствовало о сниженной элиминационной способности, причем были выделены штаммы, устойчивые к большинству антибиотиков. Согласно результатам исследования, ведущее место в этиологии послеродового эндометрита принадлежит условно-патогенной микрофлоре, которая представлена в виде ассоциации анаэробов (34,2 %) и аэробов (65,8 %). При оценке результатов исследования выявлен высокий уровень урогенитального инфицирования: бактериурия — у 27,6 % женщин, гестационный пиелонефрит — у 18,2 %; кольпит — у 37,6 %; бактериальный вагиноз — у 24,2 %.

Под влиянием традиционной терапии у родильниц ПА группы отмечалась тенденция к нормализации показателей клеточного и гуморального иммунитета, однако полноценного восстановления их в период клинического выздоровления не наблюдалось.

У больных ПБ группы с использованием гетеротопической трансплантации фетального тимуса человека наблюдалась более быстрая, в среднем на $(5,4 \pm 0,2)$ дня быстрее, ликвидация как общих, так и местных признаков воспаления (нормализация общего количества лейкоцитов, лейкоцитарной формулы, СОЭ), а также ускорение процессов заживления и очищения инфицированной раны.

Клиническое выздоровление у родильниц, получавших фетальную терапию, в целом наблюдалось на $(3,8 \pm 0,6)$ дня раньше, чем в группе сравнения.

Во ПБ группе родильниц увеличение уровня CD4+ свидетельствовало о восстановлении хелперной активности и нормализации иммунорегуляторного индекса, который после лечения составил $(1,52 \pm 0,04)$ ($p < 0,05$). При этом изменение иммунорегуляторного индекса у родильниц ПА группы не было статистически достоверным.

О повышении уровня противоинфекционного иммунитета у родильниц, лечившихся с применением фетальной терапии, свидетельствовала нормализация показателя IgG, который после лечения составил $(14,0 \pm 0,2)$ г/л. У родильниц ПА группы также отмечалось повышение IgG, однако менее выраженное — $(12,8 \pm 0,7)$ г/л. Аналогичная картина наблюдалась и при изучении уровня сывороточных иммуноглобулинов других классов.

Отражением положительного влияния гетеротопической трансплантации фетального тимуса на клиническое течение послеродового эндометрита явилось сокращение срока пребывания в стационаре родильниц ПБ группы. Средний койко-день у них составил $(10,6 \pm 0,4)$, что достоверно меньше, чем у родильниц группы сравнения — $(14,1 \pm 0,3)$.

Список литературы

1. Гольцев А.Н., Грищенко О.В., Кушниренко Н.Н., Остапенко Е.В. Патофизиологические основы изменения иммунореактивности организма после введения продуктов фетоплацентарного комплекса. Вестн. проблем биологии и медицины 1997; 10: 95–106.
2. Грищенко В.И., Чуйко В.А., Пушкарь Н.С. Криоконсервация тканей и клеток эндокринных органов. К.: Наукова думка, 1993. 241 с.
3. Фролов В.М., Пересадин Н.А., Козаков С.Е. Использование «иммунологического компаса» для диагностики иммунных нарушений. Клини. лаб. диагностика 1994; 1: 10–13.
4. Гриневич Ю.А. Иммунобиология гормонов тимуса. К.: Здоров'я, 1989. 151 с.
5. Грищенко В.И., Панков Е.Я., Обнозная Э.Ю. Качественное обновление свойств клеток после криоконсервации. Успехи соврем. биологии 1989; 108, 215: 299–309.
6. Silver H.G., Forvard K.R., Livingston R.A., Fugere P., Lernay M. Multicenter comparison of cefoxitin versus ceftazidime for prevention of infections morbidity after nonelective cesarean section. Am. J. Obstet. Gynecol. 1983; 5: 145–148.

Необходимо отметить, что залогом успешного приживания биологически активного трансплантата, в том числе тимуса, в организме является сохранение в его ткани основных метаболических процессов, способность трансплантата к образованию соответствующих клеток и секреции биологически активных веществ, а также восприятию нейрогуморальных сигналов и последующей их передаче внутрь клеток.

Нейрогуморальная регуляция важна для поддержания функциональной активности ткани тимуса, поскольку основное регулирующее влияние на него оказывают циркулирующие в крови биологически активные субстанции. Благодаря сигналам, поступающим в клетку с помощью этих соединений, в трансплантате поддерживается на некотором уровне активность метаболических процессов, а также его специфические функции [3, 6].

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности гетеротопической трансплантации криоконсервированного фетального тимуса человека как ткани, которая повышает иммунологические возможности организма и является действенным средством борьбы с послеродовыми инфекциями.

Выводы

1. Послеродовые эндометриты являются наиболее частой формой послеродовой инфекции, возникающей на фоне мочевого инфицирования в период беременности.
2. В настоящее время изменение экологической структуры заболевания и широкое распространение микроорганизмов, устойчивых к действию β-лактамовых антибиотиков, обуславливает необходимость поиска новых, высокоэффективных методов лечения.
3. Сочетание традиционных методов лечения послеродового эндометрита с гетеротопической трансплантацией фетального тимуса человека позволяет более полноценно воздействовать на иммунологический статус пациенток, добиться скорейшего выздоровления и сокращения сроков госпитализации.

ЗАСТОСУВАННЯ КРІОКОНСЕРВОВАНОГО ПЛОДОВОГО ТИМУСА У ЛІКУВАННІ ПІСЛЯПОЛОГОВИХ ІНФЕКЦІЙНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ**Н.Н. Аветисян**

Обстежені породіллі з фізіологічним перебігом післяпологового періоду та з перебігом пуерперію, ускладненим післяпологовим ендометритом. Проведено традиційне лікування породіль з ендометритом та традиційне з гетеротопічною трансплантацією фетального тимуса людини. Встановлено, що поєднання традиційних методів лікування післяпологового ендометриту з гетеротопічною трансплантацією фетального тимуса людини дозволяє краще впливати на імунологічний статус пацієнток.

Ключові слова: післяпологовий ендометрит, криоконсервування, трансплантація фетального тимуса людини.

USE OF CRYOCONSERVATIONAL FETAL THYMUS IN THERAPY OF PUERPERAL INFECTIONS DISEASES**N.N. Avetisyan**

Puerperas with physiologic course of puerperal period and with course of puerperium that complicated by puerperal endometritis have been examined. Traditional therapy of puerperas with endometritis and traditional with heterotopic human fetal thymus transplantation has been doing. It was determined, that apposition of traditional methods of therapy of puerperal endometritis and heterotopic human fetal thymus transplantation allow to influence better on immunologic status of patients.

Key words: puerperal endometritis, cryoconservation, human fetal thymus transplantation.

Поступила 27.03.2003

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ ТИМУСА ПЛОДА ЧЕЛОВЕКА В ТЕРАПИИ ИММУНОЛОГИЧЕСКОГО БЕСПЛОДИЯ**Ю.А. Котлик****Харьковский государственный медицинский университет**

Исследованы 60 пациенток, страдающих иммунологическим бесплодием, и 20 здоровых женщин для сравнения. При исследовании в иммунограмме выявлено повышение индекса индивидуального соотношения Т-хелперов к Т-супрессорам. Проведено сравнение действия трансплантации ткани криоконсервированного тимуса плода человека, применения тимогена, иммунала и сочетания данных методов лечения. Установлено, что только после трансплантации наблюдалась нормализация соотношения Т-хелперов к Т-супрессорам.

Ключевые слова: иммунологическое бесплодие, криоконсервированный тимус, иммуномодуляторы.

Имунологическое бесплодие является одним из наименее изученных и встречается у 2 % бесплодных браков. Ранее иммунологическое бесплодие не выделялось и представляло собой лишь один из видов бесплодия неясного генеза [1]. Лишь в последнее время благодаря активному развитию современной иммунологии появилась возможность диагностировать иммунологическое бесплодие и выделять его как один из видов бесплодных браков [1–3]. В данной ситуации необходимо принимать во внимание изменения в иммунном статусе репродуктивных органов. Известно, что нарушения иммунной системы влияют на патогенез бесплодия [4]. Компенсация дефектной Т-системы иммунитета возможна только путем пересадки Т-лимфоцитов или тимуса [4, 5].

Целью данного исследования явилось повышение эффективности методов лечения иммунологического бесплодия путем трансплантации криоконсервированной ткани тимуса плода человека.

Объект и методы. Проведено клиническое наблюдение и иммунологические исследования 80 женщин. Возраст обследуемых варьировал в пределах от 22 до 38 лет (в среднем 30 лет). Все женщины были разделены на три клинические группы: I — 20 женщин, страдающих иммунологическим бесплодием, которым проводили терапию иммуналом по 20 капель 3 раза в день в течение 20 дней и тимогеном по 2 мл через день, всего 10 инъекций внутримышечно; II — 20 женщин, которым была произведена трансплантация криоконсервированного тимуса плода человека в подкожную клетчатку

верхнего наружного квадранта ягодицы и III — 20 женщин, в лечении которых сочетались оба метода.

В качестве контрольной группы были обследованы 20 здоровых женщин.

Использовали следующие методы исследования:

- общеклинические — клиническое исследование крови, мочи, бактериологическое и микроскопическое исследование из уретры, влагалища и цервикального канала;

- инструментальные — гистеросальпингографию;

- аппаратные — ультразвуковое исследование с помощью ультразвукового аппарата «Toshiba — SAL 38AS», работающего в реальном масштабе времени;

- тесты функциональной диагностики — определение базальной температуры, тест контакта спермы с цервикальной слизью;

- спермограмму мужа;

- специфические — иммунологическое исследование, проводившееся до трансплантации криоконсервированного тимуса плода человека, через 10 и 30 дней после трансплантации.

Иммунологическое исследование включало в себя определение следующих показателей клеточного иммунитета: Т-хелперов, Т-супрессоров (метод непрямой флюоресценции с использованием моноклональных антител), иммунорегуляторного индекса ($UP = T_x/T_c$).

Статистическую обработку результатов проводили по методу Стьюдента–Фишера. Достоверными принимали показатели при $p < 0,05$.

Трансплантацию тимуса производили в асептических условиях под инфильтрационной анестезией 0,5 % новокаином (после пробы). В верхнем наружном квадранте ягодицы производили разрез кожи длиной 2 см. Затем в подкожной жировой клетчатке отсекали карман, куда вводили препарат криоконсервированного тимуса. На кожу накладывали кетгутовые швы, асептическую повязку. В течение 30 дней после трансплантации реципиент находился под наблюдением. В течение 10 дней ежедневно производили обработку раны раствором бриллиантовой зелени и смену повязки.

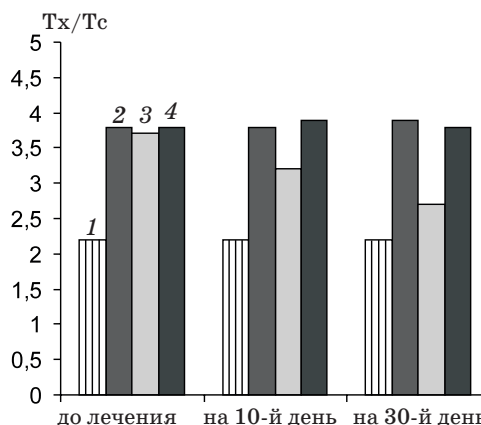
Результаты и их обсуждение. При обращении в лечебное учреждение, кроме жалобы на бесплодие в течение длительного времени, эти пациентки других жалоб не предъявляли. Сроки бесплодия варьировали от 3 до 7 лет, в среднем 5 лет.

Фактором отбора в экспериментальную группу был качественный иммунологический тест — тест контакта спермы и цервикальной слизи, который у всех исследуемых женщин был отрицательным.

При бимануальном исследовании аномалии развития половых органов и нарушение взаиморасположения последних выявлены не были. По результатам клинического анализа крови, мочи, бактериологического и микроскопического исследования из уретры, влагалища и цервикального канала патологии не обнаружено. Всем женщинам производили ультразвуковое обследование и гистеросальпингографию, причем нарушения проходимости маточных труб ни у одной из них выявлено не было. Базальная температура у всех пациенток была двухфазной. При исследовании спермы мужей все показатели были в пределах нормы, принятой ВОЗ. При определении содержания Т-хелперов, Т-супрессоров и иммунорегуляторного индекса у женщин, страдающих иммунологическим бесплодием, отмечено повышение содержания Т-хелперов и снижение содержания Т-супрессоров по сравнению с таковыми в контрольной группе, соответственно, иммунорегуляторный индекс у обследуемых пациенток был выше, чем у женщин контрольной группы.

После лечения женщин тимогеном и иммуналом иммунорегуляторный индекс достоверно оставался высоким. В группе женщин, получавших сочетанное лечение, не отмечалось нормализации иммунорегуляторного индекса (рисунок). Наилучший результат наблюдался у женщин, которым проводили трансплантацию фетального тимуса — соотношение Т-хелперов к Т-супрессорам нормализовалось (рисунок). Необходимо отметить тот факт, что оптимальные показатели наблюдались на 30-й день после трансплантации, так как действие трансплантата постепенно модулирует соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов в течение 6 мес.

При обследовании женщин, страдающих иммунологическим бесплодием, выявляется



Изменение иммунорегуляторного индекса у женщин исследуемых групп: 1 — норма; 2 — консервативная терапия; 3 — с тимусом; 4 — сочетанное лечение

нарушение иммунорегуляторного индекса. При лечении иммунологического бесплодия традиционными иммуностимуляторами (тимогеном и имуналом) эффект модулирования субпопуляций Т-клеток достигнут не был. Вследствие терапии иммуностимуляторами произошло повышение иммунного ответа без тонкой регуляции субпопуляций лимфоцитов. При сочетании трансплантации криоконсервированной ткани тимуса плода человека и консервативного лечения иммуностимуляторами окончательно не нормализовалось соотношение между Т-хелперами и Т-супрессорами. В лечении иммунологического бесплодия наи-

лучший иммуномодулирующий эффект был получен при использовании исключительно трансплантации криоконсервированного тимуса плода человека. У трех (15%) женщин данной группы наступила беременность.

Таким образом, наилучший иммуномодулирующий эффект был получен при использовании исключительно трансплантации криоконсервированного тимуса плода человека. В результате лечения у трех пациенток наступила беременность. Вследствие применения иммуностимуляторов произошло повышение иммунного ответа без нормализации соотношения Т-хелперов к Т-супрессорам.

Список литературы

1. Грищенко В.И., Дахно Ф.В., Паращук Ю.С. Некоторые аспекты лечения бесплодия. *Акушерство и гинекология* 1987; 9: 22–24.
2. Грищенко В.И., Дахно Ф.В., Белоус Л.Н., Набиль С.М. Методы диагностики и лечения бесплодия иммунологического генеза: Метод. рекомендации. Харьков, 1983. 12 с.
3. Грищенко В.И., Паращук Ю.С., Дахно Ф.В. Криобиология и проблема бесплодия. К.: Наукова думка, 1990. 85 с.
4. Передерий В.Г., Земсков А.М., Бычкова Н.Г., Земсков В.М. Иммунный статус, принципы его оценки и коррекции иммунных нарушений. К.: Наукова думка, 1995. 411 с.
5. Питько В.А. Механизм иммунологического действия фетальных препаратов при экспериментальном воспалительном процессе. *Проблемы криобиологии* 2000; 4: 72–75.

ВИКОРИСТАННЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ ТИМУСА ПЛОДУ ЛЮДИНИ В ТЕРАПІЇ ІМУНОЛОГІЧНОГО БЕЗПЛІДДЯ

Ю.О. Котлік

Досліджено 60 жінок, які страждали на імунологічне безпліддя, та 20 здорових жінок для порівняння. Під час дослідження в імунограмі виявлено підвищення індексу індивідуального співвідношення Т-хелперів до Т-супресорів. Виконано порівняння трансплантації криоконсервованої тканини тимуса плоду людини, лікування тимогеном та імуналом і поєднанням цих засобів. Встановлено, що лише після трансплантації спостерігалась нормалізація співвідношення Т-хелперів до Т-супресорів.

Ключові слова: імунологічне безпліддя, криоконсервований тимус, імуномодулятори.

USE OF THE HUMAN FETAL THYMUS TRANSPLANTATION IN THERAPY OF IMMUNOLOGIC INFERTILITY

J. Kotlik

60 women who suffer from immunologic infertility and 20 healthy women for comparison were observed. There were detected in the immunogram: advanced index of individual correlation T-helpers and T-suppressors. The human fetal thymus transplantation, therapy by thymogen and immunal and apposition of these methods has been compared. It was determined, that correlation T-helpers between T-suppressors were normalized at all women after transplantation.

Key words: immunologic infertility, cryoconservational thymus, immunomodulators.

Поступила 22.11.2002

ПРОИЗВОДСТВЕННАЯ ОБУСЛОВЛЕННОСТЬ НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН-РАБОТНИЦ ХИМИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТИ

*М.Л. Кузменская, Ю.С. Паращук**

Сумской государственной университет

**Харьковский государственный медицинский университет*

Изучено влияние окружающей среды на репродуктивную функцию женщин. Установлено, что течение беременности у женщин, занятых в химической промышленности, сопровождается развитием плацентарной недостаточности, что осложняет процесс гестации и послеродовой период.

Ключевые слова: патология беременности, репродуктивное здоровье, плацента.

Репродуктивное здоровье женщин в условиях промышленного производства является важной проблемой современной медицины и приоритетным направлением в общей проблеме сохранения здоровья населения. В то же время в химической промышленности женщины составляют около 50 % всех работающих, причем доля женского труда в некоторых профессиях приближается к 95–100 %.

Исследование влияния токсических веществ на организм женщины и потомство, разработка методов снижения повреждающего действия неблагоприятных факторов промышленного производства актуальная социально-медицинская проблема [1–3].

Доказано, что под влиянием экологических и социально-экономических факторов адаптационные резервы женского организма постепенно истощаются и возникают заболевания репродуктивной системы, вначале функционального, а затем органического характера [1, 2].

Из-за отсутствия в организме стойкой эволюционной резистентности к действию вредных факторов возникает нарушение стойкости наружных и внутренних барьеров индивидуальной реактивности материнского организма, а далее — развитие функциональных и структурных изменений в плаценте и гестационной системе в целом [3].

Целью настоящей работы явилось усовершенствование системы ранней диагностики изменений в фетоплацентарном комплексе (ФПК) у работниц, занятых в производственном химическом объединении по переработке фосфоритов.

Материал и методы. Интегральная оценка условий и характера труда даны согласно руководству «Гигиенические критерии оценки и классификация условий труда по показателям вредности и опасности факторов произ-

водственной среды, тяжести и напряженности трудового процесса». Для решения поставленной цели проведено клиничко-лабораторное обследование 60 беременных (I группа), работающих на ОАО «Сумыхимпром», и 60 беременных, трудовая деятельность которых не связана с химической промышленностью (контрольная — II группа).

Беременные достоверно не различались по возрасту, паритету родов, сроку беременности, стажу работы во вредных условиях.

Наряду с общеклиническим обследованием, изучением репродуктивной функции, течением беременности, родов для оценки состояния ФПК проводили УЗИ-сканирование с помощью аппарата Aloka 1700. Изучали частоту осложнений беременности, родов и послеродового периода. Исследование эндокринной функции плаценты проводили путем изучения уровня гормонов (эстриола, плацентарного лактогена, прогестерона и кортизола) на иммуноферментном анализаторе. Унификацию и стандартизацию исследований достигали благодаря использованию тест-наборов Института биоорганической химии АН Белоруссии, фирмы «CIS» (Франция). Антенатальный скрининг осуществляли на аппарате Aloka 1700 в реальном масштабе времени.

Для улучшения состояния плода применяли комплексную схему лечения беременных в основной группе: трентал 0,4 x 2 раза в сутки, гинипрал 0,005 x 3 раза в сутки в комбинации с изаптином по 0,02 за 30 мин до приема гинипрала, курантил 0,025 x 3 раза в день, эссенциале по 5 мл по аутокрови 1 раз в сутки 7–10 дней, рибоксин 0,2 x 3 раза в день, поливитамины «Дуовит».

Результаты и их обсуждение. В работе мы исходили из того, что все патофизиологические состояния в репродуктивной сфере протекают трехфазно [4–6]. В фазе острой дез-

адаптации, наступающей в первые 3 года воздействия факторов внешней среды, происходят острые нарушения репродуктивной функции женщин. В фазе хронической субкомпенсации, длящейся иногда годы и десятилетия, выраженность патологического процесса зависит от индивидуальных адаптационных способностей организма и коррелирует с интенсивностью воздействия экологических факторов. В фазе хронической декомпенсации, характеризующейся истощением адаптационных возможностей организма, появляются патофизиологические и патоморфологические признаки стойких, практически необратимых нарушений репродуктивной системы женщины.

Проведенное проспективное исследование 60 беременных работниц ОАО «Сумыхимпром» (I группа) позволило выявить зависимость патологии беременности, изменений в ФПК с частотой патологии плода и новорожденного. Ведущими осложнениями периода гестации были: материнско-плодовая инфекция — 24 %, поздние гестозы беременных — 15 %, железодефицитная анемия как экстрагенитальная патология — 12 % случаев. Как известно, гестозы и железодефицитные анемии могут взаимообуславливать друг друга, утяжеляя клиническое течение беременности. Невынашивание беременности отмечено в 9 % случаев.

Неблагоприятные факторы окружающей среды, в данном случае фосфориты, изменяют состояние здоровья женщины — возрастает частота экстрагенитальной патологии (железодефицитная анемия, заболевания почек, сердечно-сосудистой системы). Увеличивается частота и тяжесть патологических состояний при беременности — поздних гестозов (на 7 %), особенно их сочетанных форм, анемии (на 12 %), невынашивания беременности (на 8 %).

Патологические изменения при УЗ-исследовании плаценты, а также несоответствие зрелости плаценты сроку беременности, утоньшение или утолщение плаценты, характерные для недостаточности ФПК, выявлены у 35 % женщин. Установлена зависимость между уменьшением количества околоплодных вод, зрелостью плаценты и ее морфологическими

изменениями при фетоплацентарной недостаточности, что согласуется с представленными в литературе данными [3, 6, 7].

При анализе результатов изучения эндокринной функции плаценты установлено, что в I половине беременности содержание плацентарного лактогена и эстриола в сыворотке крови было ниже, чем в контрольной группе. Так, уровень плацентарного лактогена в среднем составлял $(36,2 \pm 3,1)$ нмоль/л, эстриола — $(15,3 \pm 2,8)$ нмоль/л, а в контрольной группе соответственно $(51,9 \pm 3,7)$ и $(20,3 \pm 2,4)$ нмоль/л ($p < 0,05$).

При снижении продукции плацентарного лактогена ухудшаются углеводный и жировой обмены, уменьшается синтез белка у плода, а также нарушается транспорт глюкозы к плоду, что может быть причиной ухудшения состояния плода [3, 8].

Макроморфометрическое исследование плаценты позволило выявить уменьшение их толщины, площади и массы, что свидетельствует о дисфункции плацентарного комплекса и отражается на внутриутробном состоянии плода. Эти данные согласуются с литературными [8, 9].

Выявленные нарушения функции плаценты влияют на течение беременности и родов, а также на состояние плода и новорожденного.

Выводы

1. Течение беременности у женщин, занятых на производстве фосфоритов, сопровождается развитием фетоплацентарной недостаточности, что осложняет процесс гестации и послеродовой период.

2. В систему общего обследования беременных в I триместре необходимо включать изучение данных профессионального анализа, экологической ситуации.

3. Терапия экологически обусловленных форм плацентарной недостаточности должна базироваться на комплексном подходе и включать факторы антигипоксического, антианемического действия.

4. Работницы химической промышленности репродуктивного возраста отнесены к группе риска относительно возникновения у них осложнений беременности, родов и перинатальной патологии и выведения их из вредных условий труда на этапе планирования семьи.

Список литературы

1. Паращук Ю.С., Грищенко О.В., Лахно И.В. и др. Ведение беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности. Харьков: Торнадо, 2001. 116 с.
2. Чайка В.К., Демина Т.Н., Коломийцева А.Г. и др. Невынашивание беременности: проблемы и тактика лечения. Севастополь: Вебер, 2001. 268 с.
3. Чайка В.К., Яковлева Э.Б., Иванецкая Н.Ф. и др. Окружающая среда, стресс и беременность. Донецк, 2001. 108 с.
4. Анастасьева В.Г. Морфофункциональные изменения фетоплацентарного комплекса при плацентарной недостаточности. Новосибирск, 1997. 506 с.

5. Запорожан В.Н., Гоженко А.И., Мищенко В.П. Современные взгляды на гестационные микроэлементозы. Вестн. ассоциации акушеров-гинекологов Украины 2001; 1 (11): 6–11.
6. Мищенко В.П. Гестационные микроэлементозы и течение беременности в I триместре. ПАГ 1997; 3: 65–66.
7. Мищенко В.П. Токсичные металлы в диагностике острой плацентарной недостаточности. Там же. 1998; 1: 118–119.
8. Estel Ch., Eichhorn K.H. Uber den Zusammenhand zwischen einer reduzierten Fruchtwassermenge, der plazentareife und den morphogichen plazentaveranderungen bei der plazentaren. Zbl. Gynak. 1989; 111, 13: 891–896.
9. Beer A.E. Immunotherapy in reproductive disorders. Immunology of pregnancy and its disorders; Ed. by G. Reeves, G. Stern. Boston: Kluwer Ac. Publishers, 1989: 165–196.

ВИРОБНИЧА ЗУМОВЛЕНІСТЬ ПОРУШЕНЬ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК-РОБІТНИЦЬ ХІМІЧНОЇ ПРОМИСЛОВОСТІ

М.Л. Куземенська, Ю.С. Парашук

Вивчено вплив навколишнього середовища на репродуктивну функцію жінок. Встановлено, що перебіг вагітності у жінок, які зайняті у хімічній промисловості, супроводжується розвитком плацентарної недостатності, що ускладнює процес гестації та післяпологовий період.

Ключові слова: патологія вагітності, репродуктивне здоров'я, плацента.

PRODUCTIVE STIPULATION OF VIOLATION OF REPRODUCTIVE HEALTH OF WOMEN-WORKERS OF CHEMICAL INDUSTRY

M.L. Kuzemenskaya, Yu.S. Paraschuk

Influence of the environment on the reproductive function of women has been studied. It was determined, that course of pregnancy at women, who work in chemical industry, has been accompanied by development of placental insufficiency. This fact complicate gestation process and postnatal period.

Key words: pregnancy failure, reproductive health, placenta.

Поступила 04.11.2002

СТОМАТОЛОГИЯ

ХАРАКТЕР МИКРОБНЫХ АССОЦИАЦИЙ ПАРОДОНТАЛЬНЫХ КАРМАНОВ БОЛЬНЫХ ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНЕ ГЕНЕТИЧЕСКОЙ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТИ

И.И. Соколова

Харьковский государственный медицинский университет

Данные бактериологического исследования содержания пародонтальных карманов 75 больных генерализованным пародонтитом с генетической предрасположенностью к его развитию позволили установить увеличение встречаемости в микробных ассоциациях анаэробной грамотрицательной флоры, которая имеет высокий деструктивный потенциал. Содержание лактобактерий, которые с антагонистами патогенной микрофлоры полости рта, наоборот, уменьшалось. Установленные дисбиотические изменения, возможно, объясняют неблагоприятное течение пародонтита на фоне наследственной предрасположенности.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, генетическая предрасположенность, микрофлора пародонтальных карманов.

Нарушение микробного баланса полости рта — один из доминирующих патогенетических факторов развития заболеваний пародонта [1]. Многими авторами определены ассоциативные связи микробиоценозов полости рта с местными и общими факторами антибактериальной защиты [2–5], разработаны основные принципы антибактериальной терапии при генерализованном пародонтите [6, 7].

Микроорганизмы подвержены изменчивости с формированием новых ассоциаций, поэтому данные о роли бактерий в этиопатогенезе болезней пародонта, особенно генерализованного пародонтита, необходимо постоянно корректировать, а для этого углублять знания. Не исключено, что микробный биоценоз обусловлен индивидуальной генетикой.

Сведения о составе микрофлоры пациентов с генетически обусловленным пародонтитом в доступной литературе нами не обнаружены.

Цель работы — комплексная оценка микробиоценоза пародонтальных карманов у больных генерализованным пародонтитом на фоне генетической предрасположенности и без таковой.

Объект и методы. Проведены клиническое и микробиологическое обследования основной группы, состоящей из 75 больных с хроническим генерализованным пародонтитом I–

III степеней тяжести с генетической предрасположенностью к его развитию, установленной ранее при генеалогическом изучении [8]. Группа сопоставления представлена 62 пациентами с генерализованным пародонтитом без прослеживаемой генетической склонности к его возникновению.

Возрастной диапазон больных обеих изучаемых групп — 22–45 лет. Группы не различались по возрастному и половому признакам, степени тяжести пародонтита и характеру сопутствующей патологии.

Диагностику генерализованного пародонтита проводили в соответствии с общепринятыми клиническими критериями по классификации И.С. Мащенко [9].

Клиническое исследование включало в себя: изучение анамнеза жизни и болезни, визуальную оценку состояния зубов и тканей пародонта (плотность прилегания десны, наличие отека, выраженной гиперемии, рельеф маргинального края десны, глубину пародонтальных карманов, наличие экссудата в них, степень рецессии десны), выполнение внутриротовой контактной рентгенографии или ортопантомографии. В целях более полной характеристики клинических проявлений пародонтита использовали специальные индексы и пробы: пародонтальный индекс Russel, индекс РМА, индекс кровоточивости десен, ги-

гиенический индекс Green–Vermillion, пробу Шиллера–Писарева [10].

Материал для микроскопического исследования получали путем забора содержимого пародонтальных карманов пациентов основной группы (экссудат, кровяные сгустки, грануляции) и содержимого десневой борозды лиц группы сопоставления. Материал помещали в транспортные системы для аэробов и анаэробов. Для определения бактериального спектра проводили посевы материала на дифференциально-диагностические среды: для аэробов — на желчно-солевой и кровяной мясопептонный агар, среду Эндо, среду для лактобактерий; для анаэробов — на кровяной мясопептонный агар; для дрожжеподобных грибов — на среду Сабуро. Затем производили культивирование в термостате в течение 3–5 сут при 37 °С (дрожжеподобные грибы — при 30 °С), выделяли чистые культуры и идентифицировали их по морфологическим, культуральным и биохимическим признакам согласно классификации Берги [11].

Микробиологические исследования проводили на базе лаборатории капельных инфекций Харьковского НИИ иммунологии и микробиологии им. И.И. Мечникова (зав. лабораторией — проф. Е.В. Бабич).

Результаты и их обсуждение. Данные клинического обследования лиц основной группы дают основание охарактеризовать воспалительный процесс в пародонте как неблагоприятный с активной воспалительной реакцией в десне, частым абсцедированием, прогрессирующей резорбцией костных структур. Течение изучаемого заболевания у пациентов группы сопоставления было вялотекущим, относительно благоприятным, с редкими обострениями, медленным прогрессированием деструктивных изменений альвеолярного отростка. Кроме того, значения проб и индексов были достоверно хуже у пациентов с генетически обусловленным пародонтитом.

Результаты микробиологического исследования свидетельствуют о полимикробном составе флоры у больных генерализованным пародонтитом. В среднем у одного пациента в содержимом пародонтальных карманов выделены ассоциации 3–5 видов микроорганизмов. Но данные проведенных исследований позволили установить существенные различия в составе микрофлоры пародонтальных карманов больных генерализованным пародонтитом в зависимости от генетической предрасположенности. Так, у больных генерализованным пародонтитом без наследственной склонности в 54,8 % случаев были высеяны аэробно-анаэробные ассоциации, в 41,7 % — аэробно-анаэробно-грибковые и в 3,5 % — анаэробно-грибковые (табл. 1).

Таблица 1. Характер микробных ассоциаций пародонтальных карманов больных генерализованным пародонтитом без генетической предрасположенности

Виды микроорганизмов	Группа сопоставления (n=62)	
	абс.	%
<i>Аэробно-анаэробные ассоциации (n=34)</i>		
Lactobacillus Staphylococcus Streptococcus Peptostreptococcus	10	29,4
Lactobacillus Staphylococcus Streptococcus Bacteroides	8	23,5
Escherichia coli Streptococcus Peptostreptococcus Pseudomonas aeruginosa	5	14,7
Staphylococcus Streptococcus Peptostreptococcus Fusobacterium	5	14,7
Staphylococcus Streptococcus Porphyromonas gingivalis Escherichia coli	4	11,8
Staphylococcus Escherichia coli Prevotella Actinobacillus	2	5,9
<i>Аэробно-анаэробно-грибковые ассоциации (n=26)</i>		
Staphylococcus Prevotella Peptostreptococcus Candida albicans	14	53,8
Staphylococcus Streptococcus Bacteroides Candida albicans	10	38,5
Staphylococcus Streptococcus Escherichia coli Fusobacterium Cryptococcus neoformans	2	7,7
<i>Анаэробно-грибковые ассоциации (n=2)</i>		
Peptostreptococcus Fusobacterium Candida albicans	1	50
Peptostreptococcus Prevotella Candida albicans	1	50

Наиболее высеваемой флорой аэробно-анаэробных ассоциаций являются грамположительные кокки, представленные молочнокислыми бактериями, стрепто- и стафилококками. Причем ассоциации, содержащие лактобациллы, определялись в 2 раза чаще, чем те, которые имели лишь стрепто- или стафилококки. Значительно реже высеивались ассоциации с грамотрицательной аэробной флорой — кишечной и синегнойной палочкой.

Большинство микробных ассоциаций пародонтальных карманов больных группы сопоставления в качестве анаэробной флоры содержат грамположительные бактерии (*Peptostreptococcus* spp.) и значительно реже — грамотрицательные (*Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas gingivalis*, *Bacteroides* spp.).

Аналогичные закономерности были установлены и при изучении аэробно-анаэробно-грибковых ассоциаций.

Наиболее часто высеваемым представителем в микробных ассоциациях грибковой флоры является *Candida albicans*, а *Cryptococcus neoformans* определялся в незначительном количестве случаев.

Таким образом, наиболее высеваемыми микробными ассоциациями пародонтальных карманов больных генерализованным пародонитом без генетической обусловленности его возникновения являются те, которые содержат аэробную грамположительную флору.

У пациентов основной группы соотношение высеваемых микробных ассоциаций отличается от такового в группе сопоставления. Так, количество аэробно-анаэробных соотношений снизилось до 40 %, а остальных, наоборот, возросло: аэробно-анаэробно-грибковых — до 48 % и анаэробно-грибковых — до 12 % (табл. 2).

В основной группе больных, также, как и в группе сопоставления, наиболее частым составляющим ассоциаций является аэробная грамположительная флора — стрепто-, стафилококки и молочнокислые бактерии. Однако обращает на себя внимание уменьшение количества ассоциаций, содержащих лактобациллы, практически в 2 раза по отношению к остальным. Количество микробных ассоциаций, содержащих аэробные грамотрицательные бактерии (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*), существенно возросло у больных основной группы.

Кроме того, у пациентов с генетически обусловленным генерализованным пародонитом меняется характер микрофлоры пародонтальных карманов вследствие увеличения содержания анаэробных микроорганизмов, особенно облигатных (*Fusobacterium* spp., *Prevotella* spp., *Porphyromonas gingivalis*,

Таблица 2. Характер микробных ассоциаций пародонтальных карманов больных с генетически обусловленным пародонитом

Виды микроорганизмов	Основная группа (n=75)	
	абс.	%
<i>Аэробно-анаэробные ассоциации (n=30)</i>		
<i>Lactobacillus</i>		
<i>Staphylococcus</i>	2	6,7
<i>Streptococcus</i>		
<i>Peptostreptococcus</i>		
<i>Анаэробно-аэробно-грибковые ассоциации (n=36)</i>		
<i>Lactobacillus</i>		
<i>Staphylococcus</i>	2	6,7
<i>Streptococcus</i>		
<i>Bacteroides</i>		
<i>Staphylococcus</i>		
<i>Streptococcus</i>	4	13,3
<i>Peptostreptococcus</i>		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
<i>Bacteroides</i>		
<i>Streptococcus</i>		
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	6	20
<i>Peptostreptococcus</i>		
<i>Fusobacterium</i>		
<i>Staphylococcus</i>		
<i>Streptococcus</i>	4	13,3
<i>Porphyromonas gingivalis</i>		
<i>Escherichia coli</i>		
<i>Staphylococcus</i>		
<i>Prevotella</i>	7	23,3
<i>Actinobacillus</i>		
<i>Escherichia coli</i>		
<i>Bacteroides</i>		
<i>Staphylococcus</i>		
<i>Streptococcus</i>	5	16,7
<i>Actinobacillus</i>		
<i>Porphyromonas gingivalis</i>		
<i>Аэробно-анаэробно-грибковые ассоциации (n=36)</i>		
<i>Staphylococcus</i>		
<i>Streptococcus</i>	12	33,3
<i>Prevotella</i>		
<i>Peptostreptococcus</i>		
<i>Candida albicans</i>		
<i>Staphylococcus</i>		
<i>Streptococcus</i>	10	27,8
<i>Bacteroides</i>		
<i>Cryptococcus neoformans</i>		
<i>Staphylococcus</i>		
<i>Escherichia coli</i>	14	38,9
<i>Fusobacterium</i>		
<i>Cryptococcus neoformans</i>		
<i>Анаэробно-грибковые ассоциации (n=9)</i>		
<i>Peptostreptococcus</i>		
<i>Fusobacterium</i>	2	22,2
<i>Candida albicans</i>		
<i>Prevotella</i>		
<i>Peptostreptococcus</i>	3	33,3
<i>Cryptococcus neoformans</i>		
<i>Actinobacillus</i>		
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	4	44,5
<i>Cryptococcus neoformans</i>		

Bacteroides spp.), а также анаэробных грамположительных бактерий (*Actinobacillus actinomycesem comitans* и *Peptostreptococcus* spp.).

Выявлены и значительные изменения в характере грибковой флоры. Так, если у пациентов группы сопоставления основное место занимали *Candida albicans*, то пародонтальные карманы пациентов основной группы были в основном обсеменены *Cryptococcus neoformans*, что может косвенно указывать на состояние иммунодефицита [7].

Таким образом, у пациентов с генетически обусловленным пародонтитом отмечено увеличение встречаемости в микробных ассоциациях пародонтальных карманов анаэробной грамотрицательной флоры, обладающей высокой инвазивностью по отношению к тканям

десны, и снижение содержания лактобактерий, которые являются антагонистами патогенных микроорганизмов в полости рта.

Выводы

1. Микробный пейзаж пародонтальных карманов больных генетически обусловленным генерализованным пародонтитом претерпевает более глубокие дисбиотические изменения по сравнению с показателем у лиц без наследственной предрасположенности.

2. На фоне наследственной обусловленности прослеживается дефицит лактофлоры и увеличение содержания анаэробных грамотрицательных микроорганизмов, обладающих большим деструктивным потенциалом, что, вероятно, объясняет неблагоприятное клиническое течение изучаемой патологии.

Список литературы

1. Боровский Е.В., Леонтьев В.К. Биология полости рта. М.: Медицина, 1991: 226–261.
2. Канкян А.П., Леонтьев В.К. Болезни пародонта: новые подходы в этиологии, патогенезе, диагностике, профилактике и лечении. Ереван: Тигран Мец, 1998. 360 с.
3. Мащенко І.С., Самойленко А.В. Мікробіологічні аспекти генералізованого і симптоматичного пародонтиту. Мед. перспективи 2000; V, 2: 77–82.
4. Мельничук Г.М., Морозова Л.В., Пожарицька М.М., Мельничук С.С., Павлюк Т.Д. Стан мікробіоценозу порожнини рота та пародонтальних кишень у хворих на хронічний генералізований пародонтит. Вісн. стоматології 1997; 3: 341–343.
5. Грудянов А.И., Чернавина Г.С., Морозова Л.И. Этиологическая роль некоторых видов микроорганизмов в патогенезе заболеваний пародонта (Обзор). МРЖ 1986; XII, 14: 6–10.
6. Грудянов А.И., Стариков Н.А. Лекарственные средства, применяемые при заболеваниях пародонта. Пародонтология 1998; 8 (2): 6–17.
7. Чумакова Ю.Г., Басова С.П., Перекрест В.В. Рациональна антибіотикотерапія в комплексному лікуванні хворих з генералізованим пародонтитом. Укр. мед. часопис 2000; 6 (20): 69–74.
8. Генеалогический метод исследования: Метод. рекомендации. М.: Ин-т мед. генетики АМН СССР, 1974. 35 с.
9. Мащенко І.С. Про класифікацію захворювань пародонта. Мат. І (VIII) з'їзду Асоціації стоматологів України. К., 1999: 221–222.
10. Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В. Заболевания пародонта. К.: Здоров'я, 2000: 80–87.
11. Краткий определитель бактерий Берги; Под ред. Дж. Хоулта; Пер. с англ. М.: Мир, 1980. 487 с.

ХАРАКТЕР МІКРОБНИХ АСОЦІАЦІЙ ПАРОДОНТАЛЬНИХ КАРМАНІВ ХВОРИХ З ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ТЛІ ГЕНЕТИЧНОЇ СХИЛЬНОСТІ

І.І. Соколова

Дані бактеріологічного дослідження вмісту пародонтальних карманів 75 хворих на генералізований пародонтит з генетичною схильністю до його розвитку дозволили встановити підвищення зустрічності у микробних асоціаціях анаеробної грамнегативної флори, яка має високий деструктивний потенціал. Вміст лактобактерій, які з антагоністами патогенної мікрофлори порожнини рота, навпаки, знижувався. Встановлені дисбіотичні зміни, можливо, пояснюють несприятливий перебіг пародонтиту на тлі спадкової схильності.

Ключові слова: генералізований пародонтит, генетична схильність, мікрофлора пародонтальних карманів.

CHARACTER OF MICROBIC ASSOCIATIONS OF PERIODONTAL POCKETS AT PATIENTS WITH GENERALIZED PERIODONTITIS WITH GENETIC PREDISPOSITION

I.I. Sokolova

The data of bacteriological research of periodontal pockets contents of seventy — five patients with generalized periodontitis with genetic predisposition to it let to expose the elevation of meeting the anaerobic gram-negative flore in microbic associations, which has a high destructive potential. The contents of lactobacteriae, the pathogenic microflora antagonist, in oral cavity on the contrary was reducing. The studied disbiotic changes are likely to explain unfavourable flow of periodontitis with genetic predisposition of its development on a background.

Key words: generalized periodontitis, genetic predisposition, microflora of periodontal pockets.

Поступила 04.11.2002

ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗУ РОТОВОЇ РІДИНИ ОСІБ З РІЗНИМ ТИПОМ ФАКТИЧНОГО ХАРЧУВАННЯ

Р.С. Назарян

Харківський державний медичний університет

Представлено результати визначення впливу порушень фактичного раціону на активацію процесів катаболізму білка, фосфорних ефірів, стан метаболізму кісткової тканини. Отримані дані свідчать про наявність достовірної активації процесів загальної протеолітичної активності, тенденції до достовірного збільшення активації процесів катаболізму фосфорних ефірів, відсутність змін рівня БАЕЕ-естеразної активності.

Ключові слова: ферментативний гомеостаз, ротова рідина, фактичне харчування.

Одним з сучасних напрямків наукових досліджень у галузі пародонтології є визначення діапазону методів обстеження, які допоможуть оцінити ступінь ураження та призначити спрямовану патогенетичну терапію пацієнтів з захворюваннями пародонта [1–3]. Особливої актуальності набуває донозологічна діагностика гінгівіту та пародонтиту. Комплексне дослідження стану ферментативної системи слини допоможе визначити стадію порушення біологічних процесів, які ще не мають прояву у тканинах пародонта в клініці [4].

Визначена та не підлягає сумніву провідна роль у виникненні захворювань пародонта мікробного фактора, дії іонізуючого випромінювання, порушень обміну речовин, імунного статусу, стану харчування [5]. Вплив саме аліментарного фактора є найменш вивченим на теперішній час. Потребує точного з'ясування питання, на які ланки патогенезу пародонтиту має найбільший вплив нераціональне харчування. Знаючи дані показники, клініцист має нагоду коректувати перебіг захворювань пародонта за допомогою виправлення недоліків харчування. Одним з найбільш поширених субстратів для вивчення стану тканин пародонта є ротова рідина. Дослідження її ферментативної складової дозволить зробити висновки про наявність чи відсутність донозологічних змін показників катаболізму білка, фосфорних ефірів у тканинах пародонта в залежності від типу фактичного харчування. У зв'язку з цим метою даного дослідження було визначення особливостей ферментативного гомеостазу ротової рідини в осіб з різним типом фактичного харчування.

Матеріал і методи. Матеріалом для дослідження була ротова рідина пацієнтів 18–30 років, що були поділені на три групи по 20 осіб у кожній. До першої групи ввійшли пацієнти, які мали здорові тканини пародонта та збалан-

сований фактичний раціон; до другої — пацієнти, що не мали клінічних проявів патології пародонта на тлі фактичного раціону, незбалансованого внаслідок збільшення вуглеводної та зменшення вітамінної, антиоксидантної складових; до третьої — пацієнти, яким було поставлено діагноз хронічного катарального гінгівіту та фактичний раціон яких був незбалансованим через збільшення вуглеводної та зменшення вітамінної, антиоксидантної складових.

Для дослідження обрано пацієнтів з відсутністю місцевих етіологічних факторів захворювань пародонта та будь-якої загальносоматичної патології.

Для постановки діагнозу користувалися комплексом загальноприйнятих у терапевтичній стоматології клінічних методів обстеження за класифікацією М.Ф. Данилевського (1994) [5].

Фактичний раціон вивчали стандартними методами: оцінки меню-розкладок учбових та лікувально-профілактичних закладів Харківського регіону та анкетно-опитним [6–8].

З метою визначення наявності впливу фактичного раціону населення на стан ферментної системи ротової рідини досліджено рівень загальної протеолітичної та БАЕЕ-естеразної активності, а також рівень лужної фосфатази, що є первинними прогностичними критеріями для характеристики запальних процесів, процесів катаболізму білка та метаболізму кісткової тканини [9].

Результати дослідження оброблені статистично [10].

Результати та їх обговорення. За результатами дослідження (таблиця) встановлено, що достовірної різниці по значеннях протеолітичної, БАЕЕ-естеразної активності та рівню лужної фосфатази у пацієнтів першої та другої груп не визначено. Це свідчить про те, що

Показники ферментативного гомеостазу ротової рідини пацієнтів з різними типами фактичного харчування, н.моль/мг білка/хв

Група пацієнтів	Загальна протеолітична активність	БАЕЕ-естеразна активність	Лужна фосфатаза
I (n=20)	7,17±0,16	15,95±0,84	2,41±0,15
II (n=20)	8,32±0,32*	19,3±4,2	2,40±0,24*
III (n=20)	13,01±0,47**	30,92±3,38**	3,81±0,16**

* достовірна різниця між II та III групами; ** достовірна різниця між I та III групами.

порушення збалансованості фактичного раціону на донозологічному рівні не має істотного впливу на активацію процесів катаболізму білка та зрушення в процесах метаболізму кісткової тканини.

Завдяки подальшому аналізу результатів дослідження доведено, що в показниках БАЕЕ-естеразної активності визначаються достовірні зміни у пацієнтів третьої групи при клінічно підтвердженому діагнозі хронічного катарального гінгівіту. При цьому показники загальної протеолітичної активності пацієнтів третьої групи достовірно відрізнялися від даних показників у осіб першої та другої груп. Отримані результати свідчать про активацію запального процесу у пацієнтів з визначеним діагнозом та збігаються з даними деяких дослідників [11–14].

Подібна ситуація склалася при вивченні рівня лужної фосфатази. Нами отримано достовірне збільшення даного показника у пацієнтів третьої групи відповідно до рівня у пацієнтів першої та другої груп, що свідчить про появу елементів запалення при процесах метаболізму кісткової тканини.

Таким чином, вплив незбалансованого фактичного раціону на ферментативний гомео-

стаз, який характеризує ступінь запалення, катаболізм білків, фосфорних ефірів та метаболізм кісткової тканини, не завжди можна діагностувати за допомогою стандартних біохімічних методик. На ранніх, донозологічних стадіях захворювання вивчення цих показників не є інформативним. Можливо припустити, що активація даних груп ферментів пов'язана з наявністю більш розвинутих деструктивних запальних явищ у тканинах пародонта.

Стадія хронічного катарального гінгівіту, який характеризувався відсутністю місцевих етіологічних агентів, загальносоматичної патології та наявністю незбалансованого фактичного харчування, істотно відрізняється за показником загальної протеолітичної, БАЕЕ-естеразної активності та лужної фосфатази. Цей факт дозволить рекомендувати використання даних показників у комплексі з іншими діагностичними тестами при захворюваннях пародонта для вивчення ефективності лікування запального процесу.

Отже, необхідний подальший пошук ранніх критеріїв реєстрації донозологічної стадії порушень у тканинах пародонта, основним етіопатогенетичним агентом яких є нераціональне харчування.

Список літератури

1. Воложин А.И., Филатова Е.С., Петрович Ю.А. и др. Оценка состояния пародонта по химическому составу сред полости рта. *Стоматология* 2000; 79, 1: 13–16.
2. Грудянов А.И., Дмитриева Л.И., Максимовский Ю.М. Пародонтология. Современное состояние вопроса и направление научных разработок. Там же. 1999; 1: 31–33.
3. Иванов В.С. Заболевания пародонта; 2-е изд., перераб. М.: Медицина, 1998. 272 с.
4. Зубачик В.М. Маркерный и прогностический тест на фосфолипазу A₂ при воспалительных заболеваниях пародонта. *Стоматология* 2000; 79, 3: 9–11.
5. Данилевский Н.Ф., Борисенко А.В. Заболевания пародонта. К.: Здоров'я, 2000. 464 с.
6. Надворний М.М., Ніков П.С., Зелінський О.О. Харчування і здоров'я: Методи оцінки. Одеса: Чорномор'я, 1996. 144 с.
7. Мартинчик А.Н., Батурич А.К., Феоктистова А.И., Свяховская И.В. Методические рекомендации по оценке количества потребляемой пищи методом 24-часового (суточного) воспроизведения питания. Утв. зам. Главного государственного санитарного врача Российской Федерации 26 февраля 1996 г. № С1–19/14–17.
8. Кривоносов М.В., Садовський О.В., Кратенко І.С. Норми фізіологічних потреб в харчових речовинах та енергії населення України: Метод. посібник. Харків, 2000. 23 с.
9. Веремеенко К.Н., Волохонская Л.И., Голобородько О.П. и др. Методы определения ферментов слюны: Метод. рекомендации. К., 1979. 17 с.
10. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион, 2000. 320 с.
11. Зубачек В.М., Левицький А.П., Макаренко О.А., Гриник Б.С. Роль мембраноушкоджувальних агентів у розвитку пародонтиту в експерименті. *Укр. стомат. альманах* 2002; 4: 38–40.

12. Вавилова Т.П., Петрович Ю.А., Малышкина Л.Т. Ферментные защитные системы слюны при воспалении пародонта. Пат. физиология и эксперим. терапия 1991; 1: 32–33.

13. Хоменко Л.А. Ферменты протеолиза и их ингибиторы в патогенезе, диагностике и лечении пародонтита: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. К., 1979. 23 с.

14. Щайдуллина Х.М. Активность лизосомальных протеиназ в слюне, слизистой оболочке десен и зубном налете при различных состояниях пародонта: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1984. 21 с.

ОСОБЕННОСТИ ФЕРМЕНТАТИВНОГО ГОМЕОСТАЗА РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ ЛЮДЕЙ С РАЗНЫМ ТИПОМ ФАКТИЧЕСКОГО ПИТАНИЯ

Р.С. Назарян

Представлены результаты определения влияния нарушений фактического рациона на активацию процессов катаболизма белка, фосфорных эфиров, состояние метаболизма костной ткани. Полученные результаты свидетельствуют о наличии достоверной активации процессов общей протеолитической активности, тенденции к достоверному повышению активации процессов катаболизма фосфорных эфиров и отсутствию изменений уровня БАЭЭ-эстеразной активности.

Ключевые слова: ферментативный гомеостаз, ротовая жидкость, фактическое питание.

PECULIARITIES OF ENZYMATIC HOMEOSTASIS OF STOMATIC FLUID AT PEOPLE WITH DIFFERENT ACTUAL NUTRITION TYPES

R.S. Nazaryan

Results of definition of influence of the actual ration disturbance on an activation of processes of the protein and phosphoric ethers catabolism, state of the osseous tissue metabolism are shown. The obtained results testify about availability of the authentic activation of processes of the general proteolytic activity, tendency to authentic increasing of activation of phosphoric ethers catabolism and absence of changes in parameters of esterase activity.

Key words: enzymatic homeostasis, stomatic fluid, actual nutrition.

Поступила 30.01.2003

К ВОПРОСУ О СПОСОБАХ ИЗУЧЕНИЯ ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ ЗУБОЧЕЛЮСТНОЙ СИСТЕМЫ

О.Г. Аврунин, А.С. Масловский*

*Харьковский государственный медицинский университет
Харьковский национальный университет радиозлектроники

Предложен способ компьютерного моделирования коронок передних зубов человека в целях изучения индивидуальной анатомической изменчивости.

Ключевые слова: зубы, анатомия, моделирование.

Запросы палеонтологов, антропологов и судебных медиков очень часто требуют фундаментальных сведений о строении зубочелюстной системы [1–7]. При этом оказывается недостаточным общих знаний о форме зубов, их относительных размерах и количестве. Для определения принадлежности зуба к верхней или нижней челюсти, ее стороне накоплен значительный фактический материал [5, 8, 9], к которому относятся так называемые признаки угла и кривизны коронки, положение корня. По этим признакам и описанию зубы разделяют по принадлежности к генерации (молочный или постоянный), классу (резец, клык, премоляр, моляр), стороне зубной дуги (правой, левой).

Для описания зуба принято рассматривать его в различных позициях по расположению

перед исследователем. Эти позиции называют нормами.

Различают вестибулярную, язычную, окклюзионную, аппроксимальную нормы. Определяют и описывают формы структур зуба, количество морфологических образований и особенностей структур и т. д. В этом описании немаловажное значение имеют и количественные параметры, которые, как известно, могут служить вполне объективными показателями.

Если принадлежность зуба к верхней или нижней челюсти, ее стороне можно определить с большой степенью достоверности, то половые, возрастные особенности и, соответственно, персональную принадлежность достоверно выявить не представляется возможным. Для того чтобы это можно было бы определить, необходимо получение значительного

массива данных о зависимости конкретного зуба от пола, возраста, формы твердого нёба, лицевого угла, формы лица, этнических и генетических особенностей. Нам представляется обоснованным при получении таких дан-

ном возможно было определить типоразмеры коронки (рис. 1).

Среди этих параметров выделили наиболее вариабельные (рис. 2) и по ним проводили дальнейший анализ индивидуальной измен-

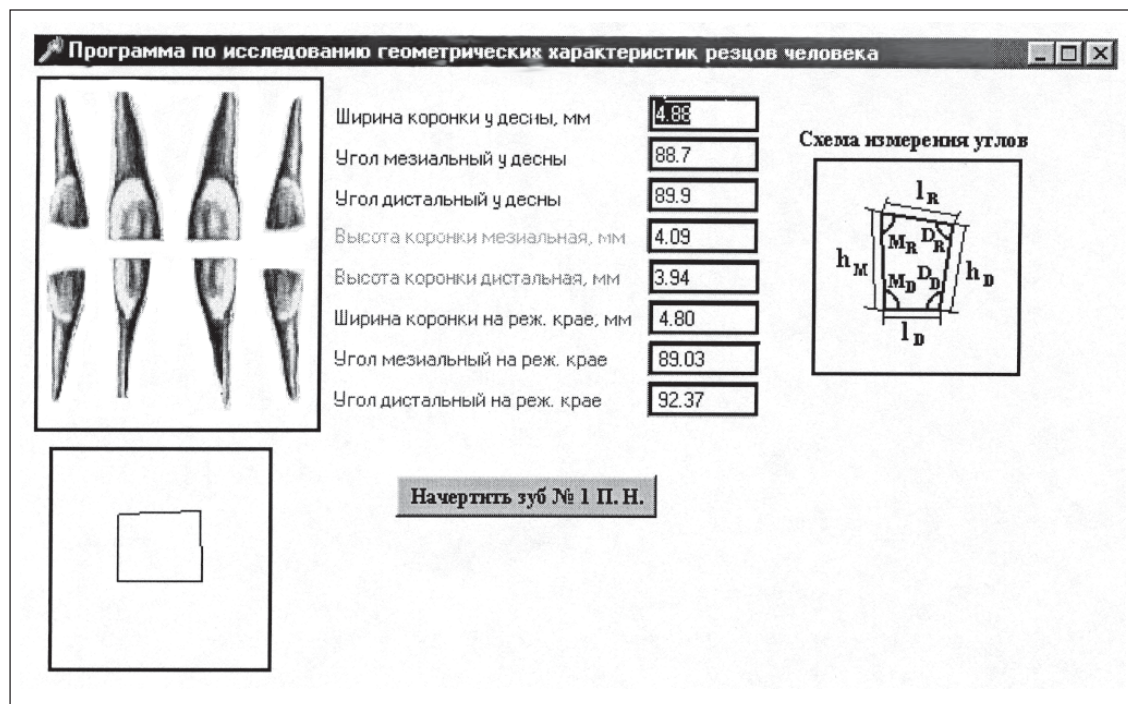


Рис. 1. Схематическое изображение коронки зуба с полученными параметрами на дисплее компьютера

ных пользоваться морфометрическими параметрами. Некоторые исследователи используют их в работах, применяя графическое моделирование [10–12].

В связи с этим целью настоящего исследования явилась разработка изучения методики для получения таких параметров передних зубов человека в вестибулярной норме с использованием современных компьютерных технологий.

Материал и методы. С помощью микрометра проведено измерение 160 зубов на гипсовых моделях, полученных от людей обоего пола.

Результаты и их обсуждение. Измеряли ширину режущего края зуба, высоту его медиального и латерального краев, а также медиальный и латеральный углы режущего края. Параллельно нами разработана программа для ПК, которая позволяет, используя полученные данные, вычислять ширину коронки у клинической шейки, углы возле этой шейки, высоту коронки зуба по срединной линии, а также угол наклона этой условной вертикали. При этом на дисплее высвечивается схематическое изображение коронки со всеми вновь полученными параметрами, на ко-

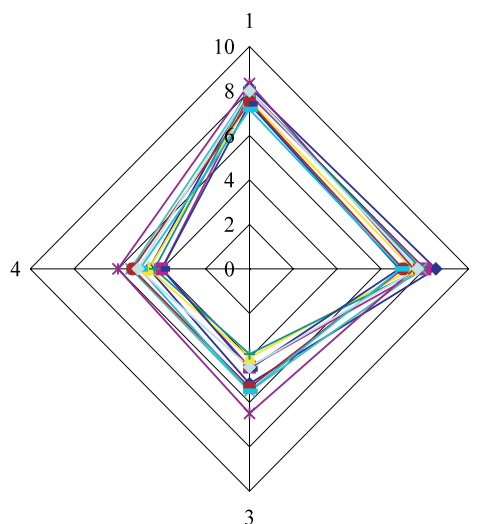


Рис. 2. Некоторые морфометрические параметры верхнего правого внутреннего резца: 1 — ширина коронки на режущем крае; 2 — ширина коронки у шейки зуба; 3 — мезиальная высота коронки; 4 — дистальная высота коронки

тивности изученных зубов с учетом коэффициента симметрии, пола, возраста, формы лица, нёба, выраженных в виде индексов, лице-

вого угла, факторов наследственности (степень патологии зубов родителей). Проводили анализ зависимости формы зубов от места рождения и проживания индивидуума.

Фактические данные, полученные нами, будут приведены в последующих публика-

циях. Основным же выводом из проведенной работы может служить то, что получаемые с помощью нашего метода параметры позволяют проводить углубленное исследование анатомической изменчивости зубочелюстной системы.

Список литературы

1. Пашина Г.А., Зубов А.А., Чемяков Р.Д. Межгрупповая изменчивость и половой диморфизм размеров зубных дуг человека при идентификации личности. Суд.-мед. экспертиза 1999; 42, 3: 14–16.
2. Балужева Т.С., Веселовская Е.В. Антропологическая реконструкция в криминалистической практике. Мат. IV Междунар. конгресса по интегративной антропологии. СПб., 2002: 21–23.
3. Быков В.А. Гистология и эмбриология органов полости рта человека. СПб., 1999: 247.
4. Дельцова О.Г., Чайковский Ю.Б., Геращенко С.Б. Гистология та ембріогенез органів ротової порожнини. Івано-Франківськ, 1994: 94.
5. Дмитренко С.В., Краюшкин А.И., Сапин М.Р. Анатомия зубов человека. М.: Медицина, 2000: 195.
6. Пашкова В.И., Резников Б.Д. Судебно-медицинское отождествление личности по костным останкам. Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1978: 320.
7. Ash M.M. Wheeler's Dental Anatomy, Physiology and Occlusion; 6-th ed. Philadelphia e. a.: W.B. Saunders Co., 1984.
8. Коровянский О.Г., Найдис Й.-В.Й., Федосюткин Б.А. Диагностика половой принадлежности и формы лица индивидуума по нижней челюсти. Суд.-мед. экспертиза 1984; 27, 3: 34–39.
9. Lopez-Nicolas M., Morales A., Luna A. Application of dimorphism in teeth to age calculation. J. Forensic Odontostomatol. 1996 Jun.; 14 (1): 9–12.
10. Арутюнов С.Д., Чумаченко Е.Н., Лебедево И.Ю., Арутюнов А.С. Сравнительный анализ результатов математического моделирования напряженно-деформированного состояния различных конструкций штифтовых зубных протезов. Стоматология 2001; 2: 41–46.
11. Матвеева А.И., Канатов В.А., Гаврюшин С.С. Математическое моделирование ортопедических конструкций с опорой на внутрикостные имплантаты. Стоматология 1991; 4: 62–65.
12. Туркина Н.В., Красовский С.А., Мруе Ю.А. Использование возможностей графических редакторов — удобный и наглядный способ создания анатомических моделей. Мат. IV Междунар. конгресса по интегративной антропологии. СПб., 2002: 375–347.

ДО ПИТАННЯ ПРО ЗАСОБИ ВИВЧЕННЯ ІНДИВІДУАЛЬНОЇ МІНЛИВОСТІ ЗУБОЩЕЛЮПНОЇ СИСТЕМИ

О.Г. Аврунін, О.С. Масловський

Запропоновано засіб комп'ютерного моделювання коронок передніх зубів людини з метою вивчення індивідуальної анатомічної мінливості.

Ключові слова: *зуби, анатомія, моделювання.*

TO A QUESTION ON WAYS OF STUDY OF INDIVIDUAL VARIABILITY OF DENTAL SYSTEM

О.Г. Аврунін, А.С. Maslovsky

The way of computer simulation of crowns of forward teeth of the human has been offered with the purpose of study of individual anatomic variability.

Key words: *teeth, anatomy, simulation.*

Поступила 20.03.2003

ГИГИЕНА И СОЦИАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ СОСТОЯНИЯ ЗРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ И ВИЗУАЛЬНОГО ОКРУЖЕНИЯ

М.В. Кривонос, Л.В. Подригало

Харьковский государственный медицинский университет

Изучены взаимосвязи между факторами визуального окружения (ФВО) и параметрами зрительной системы молодежи. Установлены различия некоторых параметров в группах, отличающихся кратностью и длительностью контакта с различными ФВО. Построенные уравнения многофакторной регрессии позволяют прогнозировать состояние зрения в зависимости от особенностей визуального окружения.

Ключевые слова: зрительная система, фактор визуального окружения, уравнения многофакторной регрессии.

Развитие научно-технического прогресса, проникновение прогрессивных технологий в сферу обучения и досуга привели к тому, что визуальное окружение современного человека, особенно молодежи, резко усложнилось. За последние 10–15 лет появились и стали существенной частью не только работы, но и быта, досуга значительных слоев общества электронные развлечения, компьютеры и мультимедийные технологии. Этот этап развития общества может быть назван «эрой пользователей», в которой ведущую роль начинают играть не узкие специалисты, а широкий спектр пользователей всех возрастов и профессий [1].

Большое количество поступающей за короткое время информации приводит к увеличению ее воздействия на адаптационно-компенсаторные механизмы людей, зачастую не подготовленных к таким явлениям. Многие специалисты считают, что компьютеризация, в частности, сопровождается отсутствием прогнозирования возможных психологических последствий [2]. Использование современных технологий (и прежде всего компьютеров) в профессиональной и учебной деятельности, наряду с очевидными преимуществами, имеет и отрицательные стороны, что требует научного анализа этих эффектов и коррекции возможных негативных последствий [2, 3].

Наши предыдущие исследования позволили установить наличие взаимосвязи между факторами визуального окружения (ФВО) городских школьников и нарушениями их здоровья [4]. Была предложена возможная модель влияния ФВО на зрительную систему [5], однако особенности взаимосвязей ФВО и зре-

ния изучены недостаточно. Существуют исследования, в которых сравнивалась длительность разных видов зрительной нагрузки у лиц с нарушениями зрения различного генеза, но полученные результаты явно недостаточны для выводов о наличии закономерностей [6].

Изучение взаимосвязей между ФВО и параметрами зрительной системы, определение возможного влияния на них и составили цель настоящей работы.

Материал и методы. Исходным материалом для исследования послужили результаты параллельного изучения визуального окружения и расширенного офтальмологического осмотра 1604 человек в возрасте 16–25 лет. Визуальное окружение оценено с помощью разработанных нами анкет, включавших в себя вопросы о частоте и длительности контактов с наиболее распространенными ФВО (телевидение, компьютеры, приставки к ТВ и др.) [6].

По результатам анкетирования все респонденты были разделены на две группы: I — 1162 человека, не имеющих контакта с электронными развлечениями (ЭР), которые вообще не смотрят ТВ или делают это нерегулярно до 30 мин, и II — 442 лица, имеющих контакт с ЭР и регулярно или ежедневно смотрящих ТВ не менее полутора часов. В свою очередь, в зависимости от пола и района проживания группы были разделены на следующие подгруппы: МГ — мужчины, проживающие в городе; МС — мужчины, проживающие в сельской местности; ЖГ — женщины, проживающие в городе, и ЖС — женщины, проживающие в сельской местности.

Обработка полученных результатов проведена с помощью разработанной нами компьютерной программы «Проверка зрения» [7], а также электронных таблиц Excel и комплекса общепринятых статистических показателей [8].

Результаты и их обсуждение. Полученные данные свидетельствуют о наличии изменений в состоянии зрительной системы обследованных изученных групп. Обращает на себя внимание тот факт, что многие параметры зрения в обеих группах снижены сравнительно с возрастными нормативами. Так, острота зрения для левого глаза составила у лиц I группы $(0,85 \pm 0,02)$ (МГ); $(0,89 \pm 0,03)$ (МС); $(0,80 \pm 0,01)$ (ЖГ) и $(0,81 \pm 0,02)$ (ЖС). Во II группе ее величины составили соответственно $(0,84 \pm 0,03)$; $(0,87 \pm 0,05)$; $(0,82 \pm 0,02)$ и $(0,82 \pm 0,04)$. Тот же показатель для правого глаза в I группе составил по подгруппам $(0,85 \pm 0,02)$; $(0,90 \pm 0,03)$; $(0,81 \pm 0,01)$; $(0,80 \pm 0,03)$, а во II — $(0,84 \pm 0,03)$; $(0,93 \pm 0,03)$; $(0,83 \pm 0,03)$ и $(0,82 \pm 0,04)$.

Установлено достоверное уменьшение фузионных дивергентных резервов для дали в подгруппе ЖГ II группы до $(1,18 \pm 0,19)$ призмных диоптрий по сравнению с показателем I группы: $(1,79 \pm 0,14)$ призмных диоптрий ($p < 0,05$), а по величине фузионных конвергентных резервов для дали в той же подгруппе обнаружена тенденция к достоверности ($p < 0,1$): соответственно $(3,82 \pm 0,55)$ и $(5,01 \pm 0,36)$ призмных диоптрий. Эти данные иллюстрируют снижение адаптационных возможностей фузии как одного из механизмов, обеспечивающих оптимальную работу зрительной системы, которое, возможно, связано с нарушением оптимальных расстояний от глаза до рассматриваемых объектов. Учитывая то, что фузионные возможности отражают способности зрительной системы получать единое изображение объекта при восприятии его обоими глазами [10], уменьшение и конвергентной, и дивергентной составляющих характеризует расстройство взаимосвязи аккомодации и конвергенции.

Кроме того, положительные резервы аккомодации для дали правого глаза в подгруппе ЖС I группы достоверно ($p < 0,01$) снижены по сравнению с таковыми во II: соответственно $(3,30 \pm 0,26)$ и $(4,13 \pm 0,57)$ диоптрий. На наш взгляд, это отражает компенсаторное увеличение данных параметров зрительной системы, происходящее под действием неадекватной визуальной нагрузки. Кроме того, в обеих исследованных группах обнаружена асимметрия показателей зрительной системы, а именно ближайшей точки ясного зрения (БТ). Все подгруппы II группы характеризуются наличием достоверного ($p < 0,05$) снижения данного критерия для левого глаза по сравнению с пра-

вым, причем в I группе эта зависимость выражена сильнее ($p < 0,01$). Наличие такой асимметрии может быть объяснено преобладанием правого глаза как ведущего, но возможно истолкование данного признака как прогностического критерия развития зрительной донозологии.

Снижение по сравнению с возрастными нормативами данных показателей подтверждает формирование донозологии, возникающей под действием визуальной агрессии. Изменение величины резервов (как аккомодационных, так и фузионных) является важным прогностическим критерием данного предболезненного состояния.

Учитывая поставленную задачу, интерес представляло изучение влияния ЭР на зрительную систему у лиц исследованных групп и сравнение последних между собой. Как известно, наилучшим способом решения данной задачи при анализе многопараметровых измерений служит процедура множественной регрессии, так как она позволяет оценить величину частных корреляций. Нами были рассчитаны уравнения множественной регрессии, в которых учтены следующие факторы: x_1 — контакт с персональным компьютером; x_2 — увлечение видеоиграми; x_3 — использование игровой приставки к телевизору. Оценивали влияние данных ФВО на состояние трех показателей зрительной системы: ближайшей точки ясного зрения правым глазом (БТП), левым (БТЛ) и обоими глазами (БТО). Данные критерии были выбраны в связи с их высокой информативной значимостью, подтвержденной нашими предыдущими исследованиями [9].

Полученные результаты отображены в таблице.

Результаты анализа регрессионных уравнений позволяют утверждать, что существует взаимосвязь между изученными показателями, а определенные регрессионные коэффициенты представляют собой независимые вклады каждого фактора в предсказание параметра зрительной системы (или частные корреляции). На наш взгляд, регрессионная зависимость математически отражает процесс формирования зрительной донозологии (через рассчитываемые члены уравнений) вследствие влияния на них различных ФВО. Данные таблицы свидетельствуют о том, что изученные ФВО влияют на параметры зрительной системы, причем величина этой связи различается в исследованных группах. Во II группе коэффициенты регрессионных уравнений чаще всего больше, чем в соответствующих им подгруппах I группы, что особенно выражено для показателей БТЛ и БТП. Это позволяет нам утверждать, что изученные ФВО имеют

Зависимость зрительных параметров от характера ФВО у молодежи

Показатель зрительной системы	Группы обследованных							
	I (n=1162)				II (n=442)			
	МГ	МС	ЖГ	ЖС	МГ	МС	ЖГ	ЖС
БТЛ								
x0	7,0052	7,1138	6,3124	6,3303	6,1370	7,3570	6,5941	6,4639
x1	-0,0850	-0,389	0,1103	0,0465	0,5380	-1,3295	0,1040	-0,1739
x2	-0,0124	0,3052	0,4436	-0,3578	0,5295	0,2146	0,5283	-1,1755
x3	-0,0812	-0,7822	-0,0074	-0,3862	1,0093	-1,2348	-0,6134	0,0811
БТП								
x0	7,8029	7,8528	7,5515	7,5608	7,4398	7,6615	7,8164	7,9107
x1	-0,1765	0,3866	-0,099	-0,2299	-0,0152	0,0025	-0,206	-0,6557
x2	-0,0718	0,4949	-0,3604	-0,1353	0,0477	1,4048	-0,3501	0,2647
x3	0,1218	-0,3162	0,0923	-0,3838	0,4437	0,7385	-0,1356	-0,4284
БТО								
x0	5,7125	5,4363	5,4785	5,3669	5,5816	5,856	5,644	6,2578
x1	-0,3694	0,3644	-0,0417	-0,1159	-0,5338	-0,2972	-0,107	-1,1778
x2	-0,2993	1,5797	-0,5164	0,6856	-0,3148	2,2769	-0,4237	1,1538
x3	-0,0518	-0,0081	0,1152	-0,1879	0,0001	0,5329	0,0675	-0,8814

Примечания: x0 — свободный член регрессионного уравнения; x1, x2 и x3 — коэффициенты соответствующих факторов.

выраженное влияние на состояние параметров зрительной системы, характеризующих аккомодационные возможности индивидуума, что совпадает с данными, полученными в результате натуральных испытаний [10]. Частые и длительные воздействия данных ФВО способствуют постепенному развитию зрительной донозологии, а в последующем и переходу ее в патологическое состояние.

Отсутствие таких изменений при изучении БТО, на наш взгляд, объясняется тем, что этот критерий определяется для обоих глаз и этим нивелируется возможная разница. Хотя, вероятно, такое положение обусловлено характером донозологических изменений, их расплывчатостью и обратимостью, которые не дают сделать однозначные заключения.

Полученные данные дают возможность только по результатам анкетирования с учетом пола и места проживания прогнозировать состояние параметров зрительной системы. Построенные уравнения многофакторной регрессии позволяют прогнозировать состояние ближайшей точки ясного зрения в зависимость

от особенностей визуального окружения, и в частности от выраженности увлечения электронными развлечениями и просмотром телевидения. Естественно, можно разработать модели линейной многофакторной регрессии и для других показателей, характеризующих зрение человека. Это даст возможность во многом заменить длительные и не всегда доступные для человека процедуры осмотра быстрым, пусть ориентировочным, но достаточно точным прогнозом, позволяющим с некоторой вероятностью предположить наличие зрительной донозологии. Это, в свою очередь, позволит своевременно назначать и проводить вторичные профилактические мероприятия, способствовать переходу зрительной системы из донозологического в состояние здоровья.

Таким образом, широкая распространенность электронных развлечений среди современной молодежи оказывает выраженное визуально агрессивное воздействие на состояние зрительной системы и вызывает развитие предболезненных состояний, называемых нами «зрительная донозология».

Список литературы

1. Zyss T., Boron J. The world of computer games 1: a new entertainment medium and new danger. Description of a technique. Psychiatr. Pol. 1996; 30, 2: 255–266.
2. Доронина О.В. Страх перед компьютером: природа, профилактика, преодоление. Вопр. психологии 1993; 1: 68–78.

3. *Emes C.E.* Is Mr PacMan eating our children? A review of the effect of video games on children. *Can. J. Psychiatry* 1997; 42, 4: 409–414.
4. *Подригало Л.В.* Взаимосвязь факторов визуального окружения и особенностей здоровья современных школьников. *Гигиена насел. мест. К.*, 2001; 38: 410–413.
5. *Кочина М.Л., Подригало Л.В., Яворский А.В. и др.* Современные факторы визуального воздействия и их влияние на зрительный анализатор школьников. *Международ. мед. журн.* 1999; 5, 2: 133–135.
6. *Jeandervin M., Mutti D.O., Jonnes L.A. et al.* Near work performance: agreement and repeatability of parents and child reports. *Investigative Ophthalmology ? Visual Sci.* 1999 March; 40, 4: 696.
7. *Кривоносов М.В., Подригало Л.В., Кладов Г.К.* Популяционные медико-социальные исследования визуального окружения детей, подростков и молодежи с использованием программы «Проверка зрения». *Эксперим. и клин. медицина* 2001; 4: 144–146.
8. *Ланач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион, 2000. 320 с.
9. *Кладов Г.К., Кочина М.Л., Подригало Л.В.* Использование информативности для прогнозирования предболезненных зрительных расстройств у подростков и молодежи. *Вестн. Нац. техн. ун-та «Харьковский политехнический институт»*: Сб. науч. тр. 2001; 4: 107–111.
10. *Кочина М.Л., Подригало Л.В., Яворский А.В. и др.* Компьютерные игры и их возможное влияние на здоровье детей и подростков. *Укр. вісн. психоневрології* 2001; 9, 1 (26): 109–112.

ГИГІЄНІЧНА ОЦІНКА ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКУ СТАНУ ЗОРОВОЇ СИСТЕМИ ТА ВІЗУАЛЬНОГО ОТОЧЕННЯ

М.В. Кривоносов, Л.В. Подригало

Вивчено взаємозв'язки поміж факторами візуального оточення (ФВО) і параметрами зорової системи молоді. Встановлено відмінності параметрів у групах, що відрізняються кратністю та тривалістю контакту з різними ФВО. Розроблені рівняння багатofакторної регресії дозволяють прогнозувати стан зору залежно від особливостей візуального оточення.

Ключові слова: зорова система, фактор візуального оточення, рівняння багатofакторної регресії.

HYGIENIC EVALUATION OF CORRELATION OF VISUAL SYSTEM CONDITION AND VISUAL ENVIRONMENT

M.V. Krivonosov, L.V. Podrigalo

Correlations between factors of visual environment (FVI) and parameters of visual system of youth have been studied. The distinctions of a number of parameters in groups differing by multiplicity and duration of contact with various FVI have been determined. The formulated equations of multifactor regression allow to predict the condition of sight depending on features of visual environment.

Key words: visual system, factor of visual environment, equations of multifactor regression.

Поступила 15.11.2002

ОРГАНІЗАЦІЯ ПЕРВИННОЇ ТА ВТОРИННОЇ МЕДИКО-САНІТАРНОЇ ДОПОМОГИ ДІТЯМ З АЛЕРГІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

В. А. Огнєв

Харківський державний медичний університет

Національний центр міжнародної медичної програми «ISAAC», м. Харків

Вивчено систему надання лікувально-профілактичної допомоги дітям з алергічними захворюваннями на первинному і вторинному рівнях на підставі аналізу історій розвитку дитини (ф. 112/у), медичних карт дитини (ф. 026/у), контрольних карт диспансерного спостереження (ф. 030/у), даних програмованого опитування родин, що мають дітей з алергічними захворюваннями. Виявлено закономірності звертання дітей з алергічними захворюваннями до дільничних педіатрів, лікарів-алергологів, пульмонологів, дерматологів, ЛОР-лікарів, лікарів швидкої допомоги, фізіотерапевтів, соціологів та інших фахівців.

Ключові слова: діти, алергія, первинна та вторинна медична допомога.

Підвищення ролі первинної медико-санітарної допомоги в медичному обслуговуванні населення є одним з ключових питань охорони здоров'я в багатьох країнах світу. Орієнтація на надання первинної допомоги з основним напрямком на амбулаторне обслуговування і профілактичну роботу серед населення і відповідне зменшення частки спеціалізованої та стаціонарної допомоги дозволяють надати необхідні медичні послуги більшій кількості населення при менших економічних витратах і максимально наблизити систематичну комплексну медичну допомогу до потреб місцевого населення. При цьому спектр обговорюваних питань надзвичайно широкий: від генетичних основ до суто практичних питань, організації діагностики, лікування, профілактики хвороб. Об'єднання зусиль дослідників різних спеціальностей дозволяє науково обґрунтувати і розробляти ефективні та цілеспрямовані заходи щодо боротьби із захворюваністю [1–6]. У педіатрії останніх 10–15 років привертає до себе увагу проблема збільшення алергічних захворювань серед дитячого населення, цій проблемі присвячені численні роботи, які найчастіше стосуються питань діагностики, лікування і реабілітації дітей з цією патологією [7–11]. Однією з маловисвітлених проблем соціальної медицини та організації охорони здоров'я залишаються й понині організаційні основи в роботі лікарів різних спеціальностей на первинному і вторинному рівнях при наданні медико-санітарної допомоги дітям з алергічними захворюваннями. Це має важливе економічне, управлінське і соціальне значення.

Мета даного дослідження — вивчити організацію лікувально-профілактичної допомоги

дітям з алергічними захворюваннями в умовах лікувально-профілактичних установ первинного і вторинного рівней.

Матеріал і методи. Система надання лікувально-профілактичної допомоги дітям з алергічними захворюваннями на первинному і вторинному рівнях лікувально-профілактичної допомоги вивчена нами на підставі аналізу історій розвитку дитини (ф. 112/у), медичних карт дитини (ф. 026/у), контрольних карт диспансерного спостереження (ф. 030/у), даних програмованого опитування родин, що мають дітей з алергічними захворюваннями (бронхіальна астма, алергічний риніт, атопічний дерматит, нейродерміт, екзема), особистого ознайомлення з роботою міського алергологічного центру, дитячих поліклінік і поліклінічних відділень дитячих лікарень.

Аналіз надання лікувально-профілактичної допомоги проведений на основі програмованого опитування 783 дітей з алергічними захворюваннями (400 хворих з бронхіальною астмою, 167 — з алергічним ринітом, 216 — з алергодерматозами (екзема, нейродерміт, атопічний дерматит), аналізу 670 контрольних карт диспансерного спостереження та іншої облікової документації.

Результати та їх обговорення. Характеристику й оцінку лікувально-профілактичної допомоги дітям у період загострення основного захворювання (бронхіальної астми, алергічного риніту, алергодерматозів) проводили за такими показниками, як частота звернення хворих дітей до дільничних педіатрів, лікарів швидкої допомоги, вузьких фахівців, які встановлювали діагнози, та ін.

За результатами дослідження до дільничних педіатрів при загостренні алергічного за-

хворювання зверталось 70,8 % хворих: 1 раз — 12,3 % хворих, від 2 до 5 разів — 43,7 %, 6 разів та більше — 14,8 %, у середньому протягом року — 2,8 рази. Серед хворих з різними нозологічними формами захворювань найбільш часто зверталися до дільничного педіатра хворі на бронхіальну астму — 81,5 % (у середньому 4,1 рази), дещо менше хворі з алергічним ринітом — 73,7 % (2,9 рази) і алергодерматозами — 48,6 % (1,3 рази).

Частота відвідувань дільничного лікаря в залежності від ступеня тяжкості хвороби проаналізована нами тільки у пацієнтів з бронхіальною астмою, де була зазначена тяжкість її перебігу. Так, діти з легким перебігом цього захворювання зверталися до дільничного лікаря в середньому 2,99 рази протягом року, із середнім ступенем тяжкості — 4,1 рази, з тяжкою астмою — 5,1 рази.

До лікаря швидкої допомоги з приводу загострення алергічних захворювань зверталось протягом року 15,8 % таких дітей. Кількість звернень залежить від нозологічної форми алергії. Найбільш часто викликали швидку допомогу до дітей з бронхіальною астмою (17,0 %) і алергодерматозами (18,1 %), рідше до дітей з алергічним ринітом (10,2 %). На частоту викликів швидкої допомоги істотно впливає тяжкість хвороби: якщо діти з легким перебігом бронхіальної астми звертаються у відділення швидкої й невідкладної допомоги в 11,4 % випадків, то з тяжким перебігом — у 34,8 %. Розходження статистично достовірні. Крім того, 11,6 % дітей з тяжкою астмою викликали швидку допомогу за останні 12 міс 3 рази і більше.

Нами проаналізована частота звернень дітей з цими захворюваннями до вузьких спеціалістів (пульмонолога, ЛОР-лікаря, дерматолога). Окремо проаналізовано звертання до лікаря-алерголога. Проаналізувавши відвідування вузьких спеціалістів, встановили, що діти з алергозами значно рідше відвідують їх у зв'язку з загостренням, ніж дільничного педіатра (відповідно 42,4 і 70,8 %). Інтенсивність відвідування вузьких спеціалістів знаходилася в межах від 0 до 15 разів, у середньому 1,02 рази. При цьому 18,6 % дітей протягом року відвідували лікарів 1 раз, 10,1 % — 2 рази, 13,7 % — 3 рази і більше.

Найбільш часто відвідують вузького спеціаліста (ЛОР-лікаря) протягом року діти з алергічним ринітом — 63,0 % (у середньому 1,6 рази), лікаря-пульмонолога — 38,7 % хворих з бронхіальною астмою (у середньому 0,98 рази), лікаря-дерматолога — 33,3 % хворих з алергодерматозом (у середньому 0,65 рази).

Частота відвідування вузького спеціаліста залежить від ступеня тяжкості захворювання. Так, 72,0 % хворих з легким перебігом брон-

хіальної астми протягом року жодного разу не відвідували лікаря-пульмонолога і 39,1 % — з тяжкою формою захворювання. Відзначається зростання частоти відвідувань по мірі потяжчання перебігу хвороби. Протягом року 9,1 % дітей з легкою формою захворювання відвідували пульмонолога 3 рази і більше та 27,5 % — з тяжкою формою.

Протягом року до лікаря-алерголога зверталось 46,5 % дітей з алергічними захворюваннями. Середня кількість відвідувань становить 0,96 рази. Частота відвідувань алерголога дітьми з різними формами алергічних захворювань була приблизно однаковою: 49,5 % хворих з бронхіальною астмою, 45,5 % — з алергічним ринітом, 43,5 % — з алергодерматозами (у середньому відповідно 1,01; 0,91 та 0,93 рази). Інтенсивність відвідувань також була на одному рівні. Так, 1 раз на рік відвідували алерголога від 18,1 до 20,4 % дітей, 2–3 рази — від 20,4 до 24,5 %, 4 рази і більше — від 4,8 до 5,9 % дітей.

У хворих з бронхіальною астмою частота відвідувань лікаря-алерголога залежить від ступеня тяжкості хвороби. Діти з легким перебігом цього захворювання звертаються до алерголога в середньому 0,75 рази на рік, з тяжкою астмою — 1,24 рази. Два рази й більше зверталось 22,7 % дітей з легкою формою бронхіальної астми і 50,6 % — з тяжкою.

Діти з алергічними захворюваннями, крім основних лікарів-фахівців, потребують додаткової допомоги лікаря-психіатра чи психолога, соціального працівника, фізіотерапевта, гомеопата, лікарів акупунктури та ін. Вивчена частота звертання дітей з алергозами до цих фахівців. Згідно з нашими даними, 60,9 % дітей протягом останніх 12 міс зверталися до даної групи фахівців: серед них 62,5 % дітей з бронхіальною астмою, 60,3 % — з алергічним ринітом, 58,8 % — з алергодерматозами. Найбільш часто діти відвідували фізіотерапевта (26,2 %) і гомеопата (15,0 %), рідко — психіатра чи психолога (5,8 %) і ще менше — соціального працівника (1,9 %). Цим самим недооцінюється роль психіатрів, психологів, соціальних працівників у керуванні хворобою і реабілітацією дітей. Особливо цієї допомоги потребують діти з бронхіальною астмою. Найбільш часто відвідували фізіотерапевта хворі з бронхіальною астмою та алергічним ринітом (відповідно 29,7 і 26,8 %), рідше — діти з алергодерматозами (18,9 %). У кабінет акупунктури зверталось 2,5 % дітей з бронхіальною астмою, 6,7 % — з алергічним ринітом і 5,5 % — з алергодерматозами. Лікаря-гомеопата найчастіше відвідували діти з алергодерматозами (23,1 %), рідше — хворі з бронхіальною астмою та алергічним ринітом (відповідно 11,9 і 12,4 %). Інших фахівців: психіатра чи

психолога (від 5,0 до 6,7 %), соціального працівника (від 1,3 до 3,1 %) — діти відвідували приблизно з однаковою частотою.

Вивчивши питання про те, на якому рівні й ким вперше встановлений діагноз алергічного захворювання, дійшли висновку, що найбільш часто діагноз захворювання встановлюється на першому рівні контакту хворого з лікарем — дільничним педіатром (37,5 % випадків) і на вторинному — алергологами, вузькими спеціалістами (38,5 %), на третинному — у спеціалізованих відділеннях (23,5 %). Інші фахівці вперше встановлювали діагноз алергічного захворювання в 1,5 % випадків. Таким чином, у 76,0 % хворих дітей вперше встановлюється діагноз на 1-му та 2-му рівнях: у хворих з бронхіальною астмою — в 71,9 % випадків, алергічним ринітом — у 82,0 %, алергодерматозами — у 75,4 %.

У сільській місцевості частіше, ніж у міській, діагноз алергічного захворювання встановлювали дільничні лікарі (відповідно 43,3 і 32,0 %), а лікарем стаціонара, навпаки, — у місті — 26,8 %, на селі — 20,1 %.

Вивчена наявність у родинх дітей, що хворіють на алергічні захворювання, необхідних лікарських препаратів, рекомендованих лікарями для зняття загострення. У цілому 46,6 % родин на момент останнього загострення алергічного захворювання не мали в домашній аптечці цих препаратів. Найбільш високий відсоток відзначається в родинх, де діти хворіють на алергодерматози (53,9 %), і меншою мірою — в родинх з дітьми, які хворіють на бронхіальну астму (43,5 %). У той же час у 34,9 % родин, діти яких страждають на тяжку форму бронхіальної астми, не було «під рукою» необхідних лікарських препаратів, а в родинх з легким перебігом астми у дітей — у 49,2 %. Під час початку приступу відразу ж вжили лікарські препарати тільки 45,3 % дітей. Нами була уточнена причина відсутності лікарських препаратів у цих родинх. 67,8 % родин відзначили, що вони не змогли придбати необхідні препарати через матеріальні труднощі, 28,9 % — препарати є, але їх не було з собою в момент загострення і 3,3 % родин вказали на інші причини. Найбільша кількість родин (73,2 %), діти яких страждають на бронхіальну астму, вказали на фінансові утруднення в придбанні лікарських засобів, особливо в родинх, де у дітей відзначається тяжкий перебіг хвороби (84,6 %). У родинх з хворими на дерматоз відсоток знижується до 61,8 %. Істотних розходжень у причинах відсутності в родинх лікарських препаратів у залежності від місця проживання не виявлено.

Крім вивчення питання про наявність необхідних лікарських препаратів у лікарів і в родинх, з'ясували, чи є в родинх дітей з

бронхіальною астмою найпростіші прилади (пікфлуометри та ін.) для постійного контролю за функцією легень. Проведене нами дослідження показало, що багато родин, які мають дітей-астматиків, не можуть не тільки користатися пікфлуометрами, але велика частина хворих не знала про існування яких-небудь приладів для виміру легеневого об'єму. За нашими даними, тільки 9,8 % дітей, хворих на бронхіальну астму, мали прилади для виміру легневих об'ємів, найчастіше пікфлуометри, а 90,2 % дітей не мають таких приладів. Серед причин відсутності приладів для повсякденного контролю легневих об'ємів як основного критерію стану астми у дітей відмічено, що 31,5 % родин ніхто не рекомендував придбати їх і в такий спосіб вести контроль за астмою, але вони знали про користь таких приладів, 32,8 % відповіли, що мають фінансові утруднення в їхньому придбанні, 25,0 % родин не знали про існування таких приладів.

Для оцінки ефективності надання первинної лікувально-профілактичної допомоги дітям з алергічними захворюваннями вдома ми з'ясували у батьків, як змінився стан дітей після надання медичної допомоги дітям дільничними лікарями і лікарями швидкої допомоги. Згідно з нашими даними, у 50,5 % дітей настало поліпшення стану здоров'я, у інших дітей змін не було, що надалі у більшості випадків призвело до їхньої госпіталізації. Поліпшення стану здоров'я більшою мірою відбулося у дітей з алергічним ринітом (63,5 %), меншою — у дітей з бронхіальною астмою (49,6 %) і алергодерматозом (46,1 %). У залежності від тяжкості перебігу бронхіальної астми відсоток дітей з поліпшенням стану здоров'я знаходився в межах від 50,8 % — при легкому ступені до 42,9 % — при тяжкій формі астми.

Після надання первинної медичної допомоги 51,8 % дітей з алергічними захворюваннями були направлені в стаціонари, 28,8 % залишилося вдома чи в школі, 3,6 % дітей були запрошені на прийом до поліклініки, 15,8 % направлені на консультацію до алерголога. Серед направлених до стаціонара переважали діти з бронхіальною астмою (56,5 %) і алергодерматозами (50,0 %), а з алергічним ринітом було 34,6 %. Місце мешкання не впливає на частоту госпіталізації дітей у випадку загострення (міські — 51,6 %, сільські — 52,1 %).

При з'ясуванні термінів госпіталізації з моменту загострення алергічних захворювань встановлено, що в перші 6 год після загострення госпіталізується 20,5 % дітей, через 7–24 год до стаціонара надходить ще 10,6 % дітей. Інші діти (68,9 %) госпіталізуються пізніше, ніж через добу, що є істотним недоліком у наданні лікувально-профілактичної допомо-

ги дітям з алергією і говорить про те, що лікарі первинної лікувально-профілактичної допомоги не можуть вчасно оцінити і спрогнозувати розвиток хвороби та ефективність проведеної терапії. Найбільш вчасно (протягом перших 6 год після загострення) госпіталізуються діти з бронхіальною астмою (27,2 %), менш вчасно — з алергодерматозами та алергічним ринітом (відповідно 11,8 і 7,7 %). На терміни госпіталізації впливає ступінь тяжкості бронхіальної астми: якщо з легким перебігом у перші 6 год госпіталізується 13,6 % дітей, то з тяжкою формою — 30,2 %. Розходження статистично достовірні. Сільські діти з алергічними захворюваннями трохи частіше госпіталізуються в перші 6 год у порівнянні з міськими (відповідно 23,4 і 18,3 %), але розходження статистично не достовірні. Це, очевидно, пояснюється тим, що лікарі сільської місцевості не ризикують залишати дітей на амбулаторно-поліклінічному лікуванні й намагаються якнайшвидше їх госпіталізувати.

Одним з важливих критеріїв оцінки якості та ефективності роботи лікувально-профілактичних установ є задоволеність пацієнтів якістю наданої їм медичної допомоги. Вивчивши ступінь задоволеності медичною допомогою вдома у випадку загострення алергічного захворювання, виявили, що тільки 28,2 % родин були цілком задоволені цією допомогою, 49,5 % родин задоволені частково і 22,3 % — незадоволені наданою допомогою. На незадоволеність наданою дітям медичною допомогою вказали 37,3 % родин дітей з алергодерматозами, 18,5 % — з бронхіальною астмою, 9,6 % — з алергічним ринітом.

Необхідно відзначити, що родини дітей з алергічними захворюваннями, що мешкають у сільській місцевості, більшою мірою задоволені медичною допомогою, ніж міські мешканці (в сільській місцевості цілком задоволені 34,7 %, у міській — 23,3 %).

Висновки

1. Протягом року до дільничного лікаря-педіатра у зв'язку з загостренням алергічного захворювання звертається 70,8 % дітей: найчастіше — з бронхіальною астмою й алергічним ринітом і менше — з алергодерматозами. Середня кількість відвідувань дільничного педіатра протягом року становить: хворими з бронхіальною астмою — 4,1 раза, алергічним ринітом — 2,2 раза, алергодерматозом — 1,3 раза. Частота відвідувань дільничного лікаря залежить від ступеня тяжкості бронхіальної астми. Діти з легким перебігом цього захворювання звертаються до дільничного лі-

каря в середньому 2,99 раза протягом року, з тяжкою астмою — 5,1 раза.

2. До лікарів швидкої допомоги зверталося 15,8 % дітей. Найчастіше викликають лікаря швидкої допомоги до дітей з алергодерматозами і бронхіальною астмою і меншою мірою — до дітей з алергічним ринітом. На виклик швидкої допомоги істотно впливає тяжкість хвороби: якщо діти, хворі на бронхіальну астму з легким перебігом, обходяться без швидкої допомоги в 88,6 % випадків, то з тяжким — тільки в 65,2 %.

3. Відзначається низький відсоток звертання дітей з алергічними захворюваннями до лікарів вузького профілю (пульмонолога, ЛОР-лікаря і дерматолога), особливо до пульмонолога і дерматолога. Частота відвідування вузького спеціаліста залежить від ступеня тяжкості захворювання. Так, 72,0 % хворих з легким перебігом бронхіальної астми і 39,1 % — з тяжкою формою протягом року жодного разу не відвідували лікаря-пульмонолога.

4. При організації первинної медико-санітарної допомоги недооцінюється роль соціологів, психологів, соціальних працівників у керуванні хворобою і реабілітацією дітей, тільки 5,8 % дітей з алергічними захворюваннями відвідували психолога і 1,9 % — соціального працівника.

5. Після надання первинної лікувально-профілактичної допомоги 51,8 % дітей з алергічними захворюваннями госпіталізовані в лікарняні установи: з них найбільша кількість хворих з бронхіальною астмою й алергодерматозами.

6. Алергічні захворювання є найбільш витратним захворюванням для родини хворого, особливо через часті загострення і дорожнечу лікарських препаратів. За нашими даними, 31,9 % родин, що мають дітей з бронхіальною астмою, несуть витрати більш ніж 50 % сімейного бюджету.

7. Цілком задоволені первинною лікувально-профілактичною допомогою 28,2 % родин, що мають дітей, хворих на алергічні захворювання, ще 49,5 % задоволені частково і 22,3 % — незадоволені. Найбільша кількість родин, незадоволених медичною допомогою вдома, мають дітей, хворих на алергодерматозу.

8. Серед проблем батьків при лікуванні дітей з алергічними захворюваннями 37,0 % родин вказали на серйозні утруднення в придбанні необхідних лікарських препаратів і 30,3 % — на недостатню увагу з боку лікарів до їхніх дітей.

Список літератури

1. Пономаренко В.М., Ціборовський О.М., Польченко В.І., Дудіна О.О., Курчатова Г.В., Галієнко Л.І. Концепція реформування первинної медико-санітарної допомоги. Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я 1999; 1: 67–73.

2. Галієнко Л.І. Характеристика основних особливостей реформи первинної медико-санітарної допомоги в нових незалежних державах. Так само. 1999; 1: 95–101.
3. Дудіна О.О., Ціборовський О.М., Мазур Т.М., Чурсіна Л.В. Аналіз і оцінка обсягів і причин звертання дітей до спеціалістів дитячих поліклінік. Так само. 1999; 1: 132–137.
4. Жданов В.Ф. Решенные и нерешенные проблемы бронхиальной астмы: с чем мы вступаем в XXI век? Междунар. мед. журн. 2000; 4: 215–235.
5. Пуртов И.И. Социально-гигиенические аспекты оценки работы участкового педиатра. Гигиена и санитария 1997; 5: 49–50.
6. Ткач Л.І. Методологічні основи формування гарантованого рівня та обсягів надання медичної допомоги населенню. Вісн. соц. гігієни та організації охорони здоров'я 1999; 1: 86–88.
7. Ласиця О.І. Актуальні питання дитячої алергології. Мат. конф. педіатрів України. Дніпропетровськ, 1996: 99–100.
8. Ласиця О.І. Астма фізического напруження. Укр. пульмонол. журн. 2000; 2 (додаток): 42–43.
9. Ласиця О.І. Современные подходы к лечению бронхиальной астмы. Фармновости 1998; 3: 50–56.
10. Фещенко Ю.И. Основные принципы современного лечения бронхиальной астмы. Укр. пульмонол. журн. 2000; 2 (додаток): 22–24.
11. Фещенко Ю.И., Яшина Л.А. Терапия обострения бронхиальной астмы. Так само. 2000; 2 (додаток): 46–49.

ОРГАНИЗАЦИЯ ПЕРВИЧНОЙ И ВТОРИЧНОЙ МЕДИКО-САНИТАРНОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

В.А. Огнев

Изучена система оказания лечебно-профилактической помощи детям с аллергическими заболеваниями на первичном и вторичном уровнях на основании анализа истории развития ребенка (ф. 112/у), медицинских карт ребенка (ф. 026/у), контрольных карт диспансерного наблюдения (ф. 030/у), данных программированного опроса семей, имеющих детей с аллергическими заболеваниями. Выявлены закономерности обращения детей с аллергическими заболеваниями к участковым педиатрам, врачам-аллергологам, пульмонологам, дерматологам, ЛОР-врачам, врачам скорой помощи, физиотерапевтам, социологам и другим специалистам.

Ключевые слова: дети, аллергия, первичная и вторичная медицинская помощь.

ORGANIZATION OF PRIMARY AND SECONDARY MEDICOSANITARY AID FOR CHILDREN WITH ALLERGIC DISEASES

V.A. Ognev

The system of medical-sanitary aid rendering for children suffering from allergic diseases on primary and secondary levels has been studied on the base of analysis of a child development history (f. 112/y), outpatient card of a child (f. 026/y), control card of dispensary observation (f. 030/y), data of program questioning of the family with children suffering from allergic diseases. The trends of visiting to district pediatricians, allergologists, pulmonologists, dermatologists, otolaryngologists, doctors of emergency, physiotheraputists, sociologists and other specialists by children with allergic diseases are revealed.

Key words: children, allergy, primary and secondary medical aid.

Поступила 20.02.2003