

# ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

## МОДЕЛЮВАННЯ ЛОКАЛІЗОВАНОЇ ГНІЙНО-НЕКРОТИЧНОЇ ПРОТЕЙНОЇ ІНФЕКЦІЇ

*А.Я. Циганенко, М.М. Мішина, П.В. Овечин*

*Харківський державний медичний університет*

Запропонована методика відтворення експериментальної локалізованої гнійно-некротичної протейної інфекції з подвійним внутрішньошкірним введенням суспензії добової агарової культури *Proteus mirabilis*. Це спричинює обтяження патологічного процесу, який розвивається з найбільш тривалим періодом прояву клінічних симптомів запалення без генералізації протейної інфекції, що дозволяє наблизити експериментальне зараження до клінічного перебігу даної інфекції.

*Ключові слова: протейна інфекція, моделювання, патологічний процес.*

Більшість шпитальних інфекцій зумовлені грамнегативною мікрофлорою, яка є головною причиною гнійно-запальних ускладнень. В останні роки значно зросла роль бактерій роду *Proteus* в етіології гнійно-септичних процесів при травмах, захворюваннях сечових шляхів, опіках, променевих ураженнях [1–3]. Захворювання, викликані протейями, характеризуються особливо тяжким перебігом та несприятливим наслідком: 37–50 % пневмоній, 40 % септицемій закінчуються смертю. Розповсюдження протейної інфекції пов'язано зі збільшенням кількості хворих з імуносупресією [4, 5].

Кількість інфекційних ускладнень у клініках різного профілю зростала в міру втілення нового обладнання, особливо з пластмасовими деталями, що пов'язано з відсутністю надійних засобів стерилізації [6, 7]. Здібність протей до виживання у зовнішньому середовищі, стійкість до антисептиків та дезінфектантів, а також різноманітність шляхів інфікування забезпечують постійну підтримку епідемічного процесу в лікарнях [8, 9].

На сьогодні фахівці в досліджах використовують різні моделі зараження тварин для відтворення гнійно-запального процесу протейної інфекції [1, 10, 11]. Основною ознакою відомих способів експериментального моделювання протейної інфекції на білих мишах при внутрішньошкірному зараженні є їхня короткочасність з високою летальністю експериментальних тварин.

Незважаючи на швидкий розвиток досліджень в експериментальній медицині в останні

десятиріччя та розробки нових моделей різноманітних інфекцій, моделі не завжди точно відтворюють перебіг локалізованої гнійно-некротичної протейної інфекції, що виникає за реальних умов.

У зв'язку з цим метою дослідження була розробка методики відтворення експериментальної локалізованої гнійно-некротичної протейної інфекції, яка мала б низьку летальність дослідних тварин, пролонгований перебіг та достатньо відтворювала перебіг гнійно-запального процесу.

**Матеріал і методи.** Моделювання локалізованої гнійно-некротичної протейної інфекції проводили на білих мишах-самках масою 18–20 г, що знаходились в умовах стандартного лабораторного утримання і раціону харчування. Зараження проводили шляхом внутрішньошкірного введення суспензії добової агарової культури стандартного штаму *Proteus mirabilis* ГІСК 160208 SS F 403 (Державний інститут стандартизації та контролю МОЗ Росії) та клінічного штаму № 358, вилученого від хворого з тяжким перебігом протейної інфекції, одержаних з Інституту епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Грошевського АМН України. Експеримент проводили протягом 16 діб. Вірулентність тест-культур протей контролювали шляхом внутрішньоочеревинного введення 18-годинної агарової культури обраних штамів з урахуванням летальності білих мишей протягом 5 діб з моменту їхнього зараження. Тварин виводили з досліду на 5, 10 та 17-ту добу. Усі процедури виконано відповідно до Європейської

конвенції з захисту тварин під час експерименту [12].

Під ефірним наркозом за добу до зараження вискубували смух на череві білих мишей. Мишей розподілили на три групи: контрольну групу (n=20), до якої належали інтактні миші, та дві дослідні.

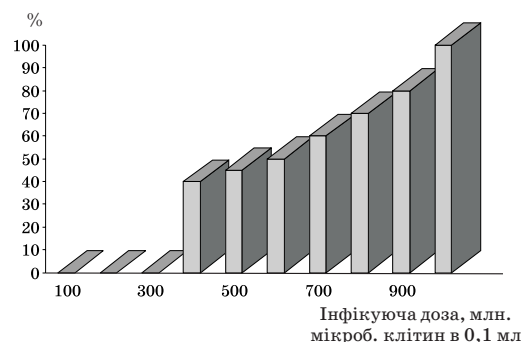
У першій експериментальній групі проводили підбір інфікуючої дози з такого розрахунку, щоб доза, яку вводили, викликала великий некроз шкіри, а розвиток інфекції не призводив до швидкої загибелі мишей. Заражаючу дозу вводили внутрішньошкірно в об'ємі 0,1 мл фізіологічного розчину зі 100 млн. до 1 млрд. мікробних клітин в 0,1 мл з кроком у 100 млн. мікробних клітин в 0,1 мл. Тварин поділили на 10 підгруп по 20 мишей у кожній. Мишам другої дослідної групи для утворення вогнища запалення на депільованій поверхні черева робили внутрішньошкірну ін'єкцію дозою в 300 млн. мікробних клітин в 0,1 мл, при якій жодна тварина не загинула, а на 2-гу добу у всіх мишей утворювався інфільтрат. Через 24 год в інфільтрат, що утворився, вводили половину інфікуючої дози — 150 млн. мікробних тіл в 0,1 мл. Протягом 16 діб спостерігали за динамікою розвитку некротичного вогнища та його загоюванням.

Отримані результати досліджень обробляли із застосуванням методів варіаційної статистики [13, 14].

**Результати та їх обговорення.** При моделюванні експериментальної локалізованої гнійно-некротичної протейної інфекції проведено три серії дослідів. Спостереження за тваринами проводили щоденно.

У 1-й та 2-й підгрупах тварин першої дослідної групи місцево на 2–3-ю добу йде розвиток запальної реакції у вигляді підпухлості шкіри з ущільненням. Починаючи з 4-ї доби запальна реакція зменшується, та на 7-му добу процес запалення згасає. Усі тварини живі, вогнище некрозу не утворилось. У 3-й підгрупі тварин на 2-гу добу утворюється запальна реакція у вигляді підпухлості шкіри з інфільтратом діаметром 3 мм. Починаючи з 7-ї доби запальна реакція зменшується, вогнище некрозу не утворилось, на 12-ту добу процес запалення згасає. Усі тварини живі. У 4-й підгрупі тварин на 2-гу добу утворюється запальна реакція у вигляді підпухлості шкіри з інфільтратом діаметром 4 мм. Починаючи з 8-ї доби відбувається зменшення запальної реакції, вогнище некрозу не утворилось, на 12-ту добу процес запалення згасає. Вісім тварин загинули (40 %). У 5-й та 6-й підгрупах тварин на 2-гу добу утворюється гнійне вогнище діаметром 3 мм. Загинуло 19 (47,5 %) тварин на 4–6-ту добу. Рубцювання некрозу відбувається на 14-ту добу. У мишей 7-ї та 8-ї під-

груп на 2-гу добу у місті введення утворювався абсцес, який розтинався на 3-тю добу та утворювалося вогнище некрозу діаметром 6 мм, при цьому спостерігалась дуже висока летальність мишей: більш ніж половина — 26 (65 %) — мишей загинула від генералізації інфекції. У 9-й підгрупі мишей на 2-гу добу загинуло 3 миші. У 6 мишей розвився нижній парепарез за центральним типом: задніми лапами миші не рухали, пересувалися за допомогою передніх лап, і задні лапи їх були вивертані назовні, що свідчить про підвищення м'язового тонусу за спастичним типом. Така клінічна картина характерна для запалення спинного мозку. Цей протейний мієліт є вторинним, тому що він зумовлений гнійним вогнищем на череві. У патогенезі вторинного інфікованого мієліту відіграють значну роль алергічний фактор та гематогенне занесення інфекції у спинний мозок [13]. Ці миші загинули на 6-ту добу. Летальність у 9-й підгрупі становить 80 %. Миші 10-ї підгрупи загинули на 2–3-тю добу (100 %). У тварин 4-ї підгрупи і подальших зростає відсоток летальності (рисунок), що перешкоджає проведенню експерименту.



Летальність дослідних тварин при підборі інфікуючої дози

Білим мишам другої експериментальної групи для утворення вогнища інфекції робили внутрішньошкірну ін'єкцію інфікуючою дозою, при якій жодна тварина не загинула, а на 2-гу добу у всіх мишей утворився інфільтрат. Цією дозою є 300 млн. мікробних тіл в 0,1 мл фізіологічного розчину. Через 24 год в утворений інфільтрат вторинно вводили половину інфікуючої дози — 150 млн. мікробних клітин в 0,1 мл. Вторинне введення культури протей у вогнище запалення спричиняло обтяження патологічного процесу з тривалим періодом прояву клінічних симптомів запалення без генералізації інфекції. При більш високих дозах вогнище запалення утворюється стрімголов, відмічається значна летальність, розвиток локалізованої протейної інфекції йде з різним ступенем генералізації патологічного процесу і до 16-ї доби спостереження рана не завжди рубцюється, іноді виникають вторинні

осумковані гнійні інфільтрати. Щодня проводилось бактеріологічне дослідження вмісту гнійно-некротичного вогнища та крові.

Дані дослідження свідчать про доцільність використання в дослідах при відтворенні локалізованої гнійно-некротичної протейної інфекції наведену модель з внутрішньошкірним введенням інфікованої дози в 300 млн. мікробних клітин в об'ємі 0,1 мл фізіологічного розчину з додатковим введенням полови-

ни цієї дози через 24 год в інфільтрат, що утворився, тому що одноразове введення дози в 450 млн. мікробних клітин в 0,1 мл фізіологічного розчину викликає високу (48 %) летальність мишей при генералізації інфекції.

Модель доцільно використовувати для оцінки дії антибактеріальних, імунних та хіміотерапевтичних препаратів проти протейної інфекції, яка є ускладненням після хірургічного втручання.

### Список літератури

1. *Цыганенко А.Я.* Экспериментальное изучение комбинированного действия антибиотиков на *Vast. Proteus*: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1958. 13 с.
2. *Хамзин Р.Ш.* Биологические особенности клинических штаммов *Proteus*, выделенных от больных с инфекционными процессами различной локализации: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 1995. 17 с.
3. *Болезни нервной системы: Руководство для врачей; Под ред. Н.Н. Яхно, Д.П. Штульмана.* М.: Медицина, 2002; 1: 744.
4. *Семина Н.А., Ковалева Е.П., Соколовский В.Т.* Внутрибольничные инфекции — актуальная проблема здравоохранения. *Эпидемиология и инфекционные болезни* 1999; 2: 26–27.
5. *Etori T.G., Banerjee S.N., Culver D.H.* Nosocomial infection in elderly patients in the United States, 1986–90. *Amer. J. Med.* 1991; 91: 89–93.
6. *Zunino P., Geymonat L., Allen A.G.* New aspects of the role in *Proteus mirabilis* urinary tract infection. *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* 2001; 31: 113–120.
7. *Galvez-Vargas R., Bueno-Cavanillas A., Garcia-Martin M.* Epidemiology, Therapy and Costs of Nosocomial Infection. *Pharmacoeconomics* 1995; 7 (2): 128–140.
8. *Суфияров Р.С.* Лечение гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей протейно-стафилококковой природы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Уфа, 1998. 21 с.
9. *Levy A.* Hospitalisations for infections diseases in Jewish and Bedou in children in southern Israel. *Eur. J. Epidem.* 1998; 1: 179–186.
10. *Оветчин П.В.* Лечение протейной инфекции гентамицином и вакциной *per se* и в сочетании: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1984. 18 с.
11. *Першин Г.Н.* Методы экспериментальной химиотерапии: *Практ. руководство.* М.: Медицина, 1971. 539 с.
12. *European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes.* Strasbourg. Council. Treatu. Series. 1987; 123. 52 p.
13. *Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: МОРИОН, 2000. 320 с.
14. *Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В.* Методы обработки медицинской информации: Учеб. пособие. К.: Вища школа, 1991. 271 с.

### МОДЕЛИРОВАНИЕ ЛОКАЛИЗОВАННОЙ ГНОЙНО-НЕКРОТИЧЕСКОЙ ПРОТЕЙНОЙ ИНФЕКЦИИ

*А.Я. Цыганенко, М.М. Мишина, П.В. Оветчин*

Предложена методика воспроизведения экспериментальной локализованной гнойно-некротической протейной инфекции с двойным внутрикожным введением суспензии суточной агаровой культуры *Proteus mirabilis*. Это вызывает утяжеление патологического процесса, который развивается с наиболее длительным периодом проявления клинических симптомов воспаления без генерализации протейной инфекции, что позволяет приблизить экспериментальное заражение к клиническому течению данной инфекции.

**Ключевые слова:** протейная инфекция, моделирование, патологический процесс.

### MODELING OF LOCATED PURULENTLY-NECROTIC PROTEUS INFECTION

*A.Ya. Tsyganenko, M.M. Mishina, P.V. Ovetchin*

The technique of reproduction experimental located purulently-necrotic proteus infection with the secondary introduction of a half of an infectional doze of the *Proteus mirabilis* in the infiltrate that was formed by the first skin introduction of this infectional doze. All these are conducted to the development of the serious pathological process that is promoting with the most long period of clinical signs of inflammatory. It is characterized by the development of prolongation's purulent necrosis process without generalized of the proteus infection, that it is brought our experimental infection to the real clinical picture of this infection.

**Key words:** the proteus infection, modeling, pathological process.

Поступила 21.03.2003

## ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ К ЛИНКОМИЦИНУ, АМОКСИЦИЛЛИНУ (ОСПАМОКСУ) И КЛАРИТРОМИЦИНУ (КЛАЦИДУ) БАКТЕРИЙ, ВЫДЕЛЕННЫХ У ПАЦИЕНТОВ С ГНОЙНО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МЯГКИХ ТКАНЕЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ

*С.Н. Григоров*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучена чувствительность гноеродных бактерий, вызвавших гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей челюстно-лицевой области, к линкомицину, оспамоксу и клациду. Установлено, что оспамокс и клацид оказывают более сильное бактерицидное действие на гноеродные бактерии, а следовательно, их применение приводит к более высокому терапевтическому результату при лечении больных.

**Ключевые слова:** *антибиотик, гноеродные бактерии, гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей челюстно-лицевой области.*

По данным отечественной и зарубежной литературы известно, что линкомицин является эффективным при лечении пародонтитов стафило- и стрептококковой этиологии [1–3].

Заслуживает внимания полусинтетический аминопенициллиновый антибиотик амоксициллин (оспамокс), который имеет следующие преимущества перед ампициллином: всасывается независимо от приема пищи полностью в тонкой кишке, минимальная концентрация достигается через 1–2 ч после приема препарата, проникает почти во все органы, накапливается в печени и выводится с мочой [4].

Благодаря широкому спектру действия к оспамоксу чувствительны грамположительные и грамотрицательные *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Neisseria*, спироиллы, спирохеты, *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, хламидии, *Helicobacter pylori* [5], а поэтому нашел широкое применение при лечении инфекционных заболеваний, вызванных этими микроорганизмами.

Мы предположили, что для исследования чувствительности основных возбудителей гнойно-воспалительных осложнений мягких тканей можно выбрать макролидный антибиотик нового поколения кларитромицин (клацид), обладающий преимуществом перед эритромицином. У клацида высокая антимикробная активность (МИК-90) по отношению к широкому спектру бактерий, микоплазм, хламидий, передающихся как воздушно-капельным, так и контактным путем (воз-

будители кожных инфекций). Устойчивость названного антибиотика в кислой среде позволила инактивировать *H. pylori*, которые являются возбудителями язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки.

Исследователи установили, что клацид подавляет рост *S. aureus*, *S. pyogenes*, *S. agalactiae*, *S. viridans*, *S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*, *L. pneumophilla*, *M. pneumoniae*, *C. jejuni*, *C. trachomatis* и др. [6, 7].

Клацид довольно успешно применяется при лечении инфекций верхних (фарингитов, синуситов) и нижних дыхательных путей (бронхиты, пневмонии), этиологическим фактором которых являются стафилококки, гноеродные стрептококки, легионеллы, палочки инфлюэнцы, хламидии, микоплазмы [6, 8].

В доступной нам литературе имеются лишь единичные работы, посвященные вопросу применения линкомицина для лечения пародонтитов, и практически отсутствуют работы, рассматривающие вопросы лечения пародонтитов, гнойно-воспалительных заболеваний мягких тканей челюстно-лицевой области оспамоксом и клацидом.

Целью настоящего исследования явилось изучение чувствительности гноеродных бактерий, вызвавших гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей челюстно-лицевой области, к линкомицину, оспамоксу и клациду.

**Материал и методы.** От пациентов с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей челюстно-лицевой области было выделено 130 штаммов микроорганизмов. Гнойное отделяемое из раны забирали стерильным тупфером, который помещали в пробирку с МПБ для выделения стафилококков или в сахарный

МПБ для выделения стрептококков. Посевы инкубировали в течение 18–20 ч при температуре 37 °С. Выросшие культуры микроорганизмов засеивали на чашки Петри с кровавым и желточно-солевым агаром, после чего инкубировали 18–20 ч при температуре 37 °С.

Идентификацию выделенных чистых культур бактерий проводили по общепринятым методам [9].

Чувствительность выделенных клинических штаммов *S. aureus*, *S. epidermidis* и *S. pyogenes* определяли диско-диффузионным методом в соответствии с методическими рекомендациями [10, 11].

Критериями чувствительности к антибиотику линкомицин были: диаметр задержки роста 24 мм и более — чувствительные к линкомицину микроорганизмы, 19–23 мм — умеренно чувствительные, 18 мм и менее — устойчивые.

Чувствительность выделенных бактерий к оспамоксу и клациду определяли диффузионным методом [12, 13]. Для этого таблетки оспамокса (500 мг) и клацида (250 мг) растирали и растворяли в 0,5 мл физиологического раствора. В луночки плотной питательной среды ЛГВ вносили по 0,1 мл исходного раствора оспамокса (100 мг) и клацида (50 мг). Чашки Петри помещали в термостат и инкубировали при температуре 35 °С 18–20 ч.

Критериями чувствительности к антибиотику были: диаметр зоны задержки роста до 18 мм — устойчивые, 18–22 мм — умеренно чувствительные, 22 мм и больше — чувствительные. Критерии чувствительности к антибиотику клацид следующие: диаметр зоны подавления роста до 20 мм — устойчивые, 20–22 мм — умеренно чувствительные, 23 мм и больше — чувствительные.

Полученные результаты обработаны статистически [14].

**Результаты и их обсуждение.** От 98 больных с гнойно-воспалительными процессами мягких тканей челюстно-лицевой области (флегмона, абсцесс) выделено 130 штаммов гноеродных бактерий (табл. 1). Все больные были разделены на три группы.

В первой группе у 34 больных до лечения линкомицином выделено 44 штамма, в том

числе *S. aureus* — 16 (36,4 %), *S. epidermidis* — 15 (34,1 %), *S. pyogenes* — 13 (29,5 %).

Во второй группе у 33 больных до лечения оспамоксом выделено 46 штаммов бактерий: *S. aureus* — 20 (43,5 %), *S. epidermidis* — 14 (30,5 %), *S. pyogenes* — 12 (26 %).

В третьей группе у 31 больного до лечения клацидом выделено 40 штаммов гноеродных бактерий: *S. aureus* — 16 (40 %), *S. epidermidis* — 13 (32,5 %), *S. pyogenes* — 11 (27,5 %).

Выделенные золотистые и эпидермальные стафилококки (*S. aureus* и *S. epidermidis*) являлись патогенными и вирулентными, так как они сбрасывали маннит, гемолизировали эритроциты, обладали плазмокоагуляционной активностью. Выделенные пиогенные (*S. pyogenes*) стрептококки являлись патогенными и вирулентными (продуцировали гемолизин, гиалуронидазу, ДНКазу, гидролиз липопротеидов сыворотки крови — фактор помутнения).

Наибольшее количество выделенных гноеродных кокков во всех группах больных было золотистых стафилококков (*S. aureus*), несколько менее — эпидермальных стафилококков (*S. epidermidis*), наименьшее количество — гноеродных стрептококков (*S. pyogenes*).

Таким образом, этиологическим фактором гнойно-воспалительных процессов мягких тканей челюстно-лицевой области (абсцесс, флегмона) у обследуемых больных были вирулентные стафилококки (золотистый и эпидермальный) и самые вирулентные гноеродные стрептококки.

После выделения чистых культур гноеродных бактерий определяли их чувствительность к антибиотикам линкомицину, оспамоксу, клациду.

Результаты изучения чувствительности 44 штаммов бактерий к линкомицину показали, что из 16 штаммов *S. aureus* чувствительными были 5 (31,2 %), умеренно чувствительными — 7 (43,8 %), устойчивыми — 4 (25 %) (табл. 2). Из 15 штаммов *S. epidermidis* чувствительными были 4 (26,7 %), умеренно чувствительными — 3 (20 %), устойчивыми — 8 (53,3 %). Из 13 штаммов *S. pyogenes* чувствительными были 3 (23,1 %), умеренно чувствительными — 7 (53,8 %), устойчивыми — 3 (23,1 %).

Таблица 1. Бактерии, выделенные у лиц с гнойно-воспалительными заболеваниями мягких тканей челюстно-лицевой области (флегмона, абсцесс)

Группа больных	Всего штаммов бактерий	<i>S. aureus</i>		<i>S. epidermidis</i>		<i>S. pyogenes</i>	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
I (n=34)	44	16	36,4	15	34,1	13	29,5
II (n=33)	46	20	43,5	14	30,5	12	26,0
III (n=31)	40	16	40,0	13	32,5	11	27,5

Таблица 2. Чувствительность к антибиотикам золотистых и белых стафилококков, гноеродных стрептококков, выделенных из гноя больных с гнойно-воспалительными процессами мягких тканей челюстно-лицевой области (флегмона, абсцесс)

Группа больных	Всего штаммов	Чувствительные		Умеренно чувствительные		Устойчивые	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>S. aureus</i>							
I	16	5	31,2	7	43,8	4	25,0
II	20	11	55,0	9	45,0	—	—
III	16	11	68,8	5	31,2	—	—
<i>S. epidermidis</i>							
I	15	4	26,7	3	20,0	8	53,3
II	14	6	42,8	8	57,2	—	—
III	13	9	69,2	4	30,8	—	—
<i>S. pyogenes</i>							
I	13	3	23,1	7	53,8	3	23,1
II	12	2	16,7	10	83,3	—	—
III	11	8	72,7	3	27,3	—	—

При определении чувствительности 46 штаммов гноеродных бактерий к оспамоксу (амоксциллину) (табл. 2) установлено, что из 20 штаммов *S. aureus* чувствительными были 11 (55 %), умеренно чувствительными — 9 (45 %). Из 14 штаммов *S. epidermidis* чувствительными оказались 6 (42,8 %), умеренно чувствительными — 8 (57,2 %). Из 12 штаммов *S. pyogenes* чувствительными были 2 (16,7 %), умеренно чувствительными — 10 (83,3 %).

Следует отметить, что ни один из выделенных штаммов бактерий *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes* не были устойчивыми к оспамоксу.

Обращает на себя внимание тот факт, что наиболее чувствительным к оспамоксу оказался золотистый стафилококк как микроорганизм, наиболее вирулентный и являющийся наиболее частой причиной возникновения гнойно-воспалительных процессов мягких тканей челюстно-лицевой области (абсцессы, флегмоны).

В третьей серии экспериментальных исследований определяли чувствительность выделенных гноеродных бактерий к клациду (табл. 2).

В результате проведенных опытов оказалось, что из 16 штаммов *S. aureus* чувствительными были 11 (68,8 %), умеренно чувствительными — 5 (31,2 %); из 13 штаммов *S. epidermidis* чувствительными оказались 9 (69,2 %), умеренно чувствительными — 4 (30,8 %); из 11 штаммов *S. pyogenes* чувствительными были 8 (72,7 %), умеренно чувствительными — 3 (27,3 %).

Следовательно, к макролидному антибиотику клациду (кларитромицину) наиболее чувствительными оказались штаммы *S. pyogenes*, менее чувствительными — штаммы эпидермального и золотистого стафилококков.

Следует отметить, что ни один из выделенных 40 штаммов гноеродных кокков *S. aureus*, *S. epidermidis*, *S. pyogenes* не был устойчивым к клациду.

Таким образом, от больных с гнойно-воспалительными процессами мягких тканей челюстно-лицевой области из гноя флегмон и абсцессов наиболее часто высеивали *S. aureus*, причем наиболее патогенными оказались золотистые стафилококки и гноеродные стрептококки, менее патогенными — эпидермальные стафилококки.

Результаты анализа чувствительности к антибиотикам выделенных от больных с гнойно-воспалительными процессами мягких тканей (абсцессы и флегмоны) микроорганизмов показали, что золотистые стафилококки наиболее чувствительные к клациду (III группа больных) — 68,8 % чувствительных штаммов, менее — к оспамоксу (II группа больных) — 55 % и наименее чувствительные — к линкомицину — 31,2 %.

Ни один из выделенных от больных штаммов *S. aureus* не был устойчив к оспамоксу (II группа больных) и клациду (III группа больных). Аналогичным действием обладали изучаемые антибиотики в отношении *S. epidermidis* и *S. pyogenes*.

После окончания курса лечения линкомицином бактерии высеивались из раны у трех больных, в том числе у одного пациента

штамм *S. epidermidis*, у другого — *S. pyogenes*, у третього — асоціація *S. epidermidis* і *S. pyogenes*. Перечисленные штаммы бактерий были устойчивы к этому антибиотику.

После 7–10-дневного курса лечения оспамоксом и клацидом ни у одного больного гнойные бактерии из раны не были выделены.

Полученные результаты позволяют утверждать, что хотя оспамокс, клацид и линкомицин

обладают сходным механизмом антимикробного действия, препаратами выбора следует считать оспамокс и клацид. Эти антибиотики оказывают более сильное бактерицидное действие на гнойные бактерии, количество устойчивых клинических штаммов минимально, а следовательно, применение данных препаратов приводит к более высокому терапевтическому результату при лечении больных.

### Список литературы

1. Дмитриева Л.А., Зуев В.П., Звонникова Л.В., Филатова Н.А., Алексеева А.Н. Лечение заболевания пародонта препаратом «Линко-ГАП». *Стоматология* 1995; 3: 25–28.
2. Царев В.Н., Романов А.Е., Руднева Е.В., Филатова Н.А., Шевлякова Э.А., Клинцева Т.Б. Выбор антибактериальных препаратов для комплексного лечения пародонтита в стадии обострения. Там же. 1997; 6: 19–22.
3. Кухта С.І., Сулим Ю.В., Піняжко Л.М. Застосування композиції з метронідазолом і лінкоміцином у лікуванні пародонтів. *Практ. медицина* 1999; 5–6: 66–67.
4. Белоусов Ю.Б., Омеляновский З.В. Клиническая фармакология болезней органов дыхания. М.: Унив. Павлишина, 1996: 24–31.
5. Яковлев С.В., Яковлев С.П. Справочник по антимикробной терапии. М., 1998.
6. Яковлев В.П., Хлебников Е.П., Павлова М.В., Гаранина Т.А. Макролидный антибиотик кларитромицин (клабакс) при лечении воспалительных бронхолегочных заболеваний. *Антибиотики и химиотерапия* 2002; 45, 11: 14–16.
7. Феценко Ю.И. Применение современных макролидов в пульмонологической практике. *Укр. хіміотер. журн.* 2001; 1 (9): 3–9.
8. Новиков Ю.К. Эритромицин и клацид (кларитромицин) в лечении бактериального воспаления нижних дыхательных путей. *Антибиотики и химиотерапия* 2000; 4, 11: 83–84.
9. Об унификации микробиологических методов исследований, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений: Метод. рекомендации. М., 1985. 22 с.
10. Методические указания по определению чувствительности микроорганизмов к антибиотикам методом диффузии в агар с использованием дисков. МЗ СССР. № 2675-83.
11. Инструкция по применению дисков для определения чувствительности к антибиотикам. МЗ СССР, 1984.
12. Калиниченко Н.Ф., Волянський Ю.Л., Старобинец З.Г. и др. Определение активности антибактериальных средств наружного применения для лечения гнойно-воспалительных инфекций: Метод. рекомендации. Харьков, 1991. 16 с.
13. National Committee for Clinical Laboratory Standards: Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing. Ninth Informational Supplement NCCLS Document M 100 — S9. 1999; 18, 1.
14. Поллард Дж. Справочник по вычислительным методам статистики; Пер. с англ.; Под ред. Е.М. Четыркина. М.: Финансы и статистика, 1982. 344 с.

### ЧУТЛИВІСТЬ ДО ЛІНКОМІЦИНУ, АМОКСИЦИЛІНУ (ОСПАМОКСУ) І КЛАРИТРОМІЦИНУ (КЛАЦИДУ) БАКТЕРІЙ, ВИДАЛЕНИХ У ПАЦІЄНТІВ З ГНІЙНО-ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ М'ЯКИХ ТКАНИН ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЬОВОЇ ДІЛЯНКИ

*С.М. Григоров*

Вивчена чутливість гноєтворних бактерій, які викликали гнійно-запальні захворювання м'яких тканин щелепно-лицьової ділянки, до лінкоміцину, оспамоксу й клациду. Встановлено, що оспамокс і клацид спричиняють більш сильну бактерицидну дію на гноєтворні бактерії, а отже, їхнє застосування призводить до більш високого терапевтичного результату при лікуванні хворих.

**Ключові слова:** антибіотик, гноєтворні бактерії, гнійно-запальні захворювання м'яких тканин щелепно-лицьової ділянки.

### LINCOMICIN, AMOXICILIN (OSPAMOX) AND CLARITROMICIN (CLACID) SENSITIVITY OF BACTERIUMS THAT WAS SINGLE OUT AT PATIENTS WITH PYO-INFLAMMATORY DISEASES OF SOFT TISSUES OF THE MAXILLOFACIAL ZONE

*S.N. Grigorov*

Lincomycin, ospamox and clacid sensitivity of pyogenic bacteriums, that excited pyo-inflammatory diseases of soft tissues of the maxillofacial zone, has been studied. It was determined, that ospamox and clacid exert more intense bactericidal one's influence on pyogenic bacteriums, consequently, its use leads to better therapeutic result during treatment of patients.

**Key words:** antibiotic, pyogenic bacteriums, pyo-inflammatory diseases of soft tissues of the maxillofacial zone.

Поступила 02.10.2003

## ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ РЕАКЦИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРЫС В ДИНАМИКЕ КАРАГИНЕНОВОГО АСЕПТИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ

*Н.А. Клименко, А.Н. Шевченко*

*Харьковский государственный медицинский университет*

На модели карагиненового асептического воспаления у крыс показано, что изменения количества и функциональной активности лейкоцитов крови отражают реакции всей системы крови при воспалении — события в очаге, костном мозге и самой крови, которые зависят от особенностей воспаления. При карагиненовом воспалении своеобразие этих реакций по сравнению с другими по этиологии асептическими воспалительными процессами определяется именно его этиологией, обуславливающей первоначально выраженное острое воспаление и последующий его переход в хроническое.

**Ключевые слова:** воспаление, лейкоциты, лизосомальные ферменты.

Система крови является основной эффекторной системой воспаления, так как лейкоциты служат главными клетками-эффекторами воспаления, а их эмиграция с лейкоцитарной инфильтрацией воспаленной ткани — главным компонентом воспаления. Эмиграция лейкоцитов взаимосвязана с другими изменениями в системе крови — транзиторной лейкопенией, вымыванием лейкоцитов из костномозгового резервного пула в кровь, лейкоцитозом, активацией кроветворения, гиперплазией костного мозга [1–7]. Соответственно, интенсивность и динамика лейкоцитарной инфильтрации и взаимосвязанных с ней изменений в системе крови являются основным критерием воспаления, эффективности противовоспалительных средств и соответствующей терапии [2]. Среди этих изменений наиболее доступна и используется для исследования лейкоцитарная реакция периферической крови.

Целью данного исследования явилось изучение лейкоцитарной реакции периферической крови при асептическом воспалении у крыс, вызванном подкожным введением карагинена.

**Материал и методы.** Опыты поставлены на 66 крысах-самцах линии Вистар массой 180–200 г. Воспаление вызывали подкожным введением 5 мг  $\lambda$ -карагинена («Sigma», США) в 1 мл изотонического раствора хлорида натрия [8]. В динамике воспаления начиная с 6-го часа и по 28-е сутки исследовали общее количество лейкоцитов в крови (ОКЛ), лейкоцитарную формулу, функциональное состояние лейкоцитов по активности маркерных ферментов: миелопероксидазы (МПО),  $\alpha$ -нафтилацетат-эстеразы ( $\alpha$ -НАЭ) и кислой фосфатазы (КФ), которые определяли цитохимически методами

Грехема–Кнолля, Леффлера, Берстона и выражали в средних цитохимических коэффициентах (СЦК); в процентах определяли количество лимфоцитов, содержащих  $\alpha$ -НАЭ [9].

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием *t*-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** К 6-му часу и 1-м суткам наблюдалась тенденция к уменьшению ОКЛ соответственно в 1,1 и 1,4 раза по сравнению с исходным, что, по-видимому, связано с маргинацией и эмиграцией циркулирующих лейкоцитов, преобладанием их над поступлением лейкоцитов из костного мозга в кровь [1, 2]. Об этом свидетельствует достоверное уменьшение или тенденция к снижению количества всех лейкоцитарных форм, особенно гранулоцитов (табл. 1). На 2-е сутки наблюдалась тенденция к увеличению ОКЛ в 1,5 раза по сравнению с контролем, а к 3-м суткам оно достоверно превышало исходное в 1,7 раза. Происходило увеличение содержания всех видов лейкоцитов, особенно гранулоцитов.

Развитие лейкоцитоза, по-видимому, связано с преобладанием поступления лейкоцитов из костного мозга в кровь над их выходом из крови в очаг воспаления. В свою очередь, усиленный эффлюкс лейкоцитов из костного мозга в кровь обусловлен повышенным вымыванием зрелых лейкоцитов из костномозгового постмитотического резервного пула и активацией гемопоэза. Усиленное вымывание лейкоцитов из костного мозга в кровь обеспечивается рефлекторным и гуморальным (под действием медиаторов воспаления — ПГЕ, NO, ИЛ-1, ФНО) ускорением кровотока в костном мозге. Активация кроветворения обусловлена усиленной продукцией клетками очага воспали-



Таблица 1. Лейкоциты периферической крови ( $\times 10^9/\text{л}$ ) крыс в динамике карагиненового асептического воспаления ( $X \pm x, n=6$ )

Срок исследования	Общее количество	Эозинофилы	Нейтрофилы		Лимфоциты	Моноциты
			ПЯН	СЯН		
Контроль	10,70 $\pm$ 1,33	0,157 $\pm$ 0,0277	0,287 $\pm$ 0,044	3,95 $\pm$ 0,66	5,81 $\pm$ 0,626	0,513 $\pm$ 0,0632
6 ч	9,42 $\pm$ 1,19	0,11 $\pm$ 0,0182	0,28 $\pm$ 0,0391	5,23 $\pm$ 0,628	3,31 $\pm$ 0,446 <sup>#</sup>	0,489 $\pm$ 0,0798
1 сут	7,79 $\pm$ 1,10	0,0954 $\pm$ 0,0248	0,14 $\pm$ 0,0274*	2,37 $\pm$ 0,354	4,90 $\pm$ 0,684	0,278 $\pm$ 0,0371 <sup>#</sup>
2 сут	15,9 $\pm$ 3,2	0,331 $\pm$ 0,0734*	0,353 $\pm$ 0,0829	4,87 $\pm$ 1,16	9,62 $\pm$ 1,97	0,70 $\pm$ 0,16
3 сут	17,70 $\pm$ 2,87*	0,313 $\pm$ 0,0749	0,509 $\pm$ 0,107	6,42 $\pm$ 1,28	9,77 $\pm$ 1,87	0,692 $\pm$ 0,125
5 сут	13,00 $\pm$ 2,61	0,292 $\pm$ 0,0474*	0,335 $\pm$ 0,088	4,05 $\pm$ 0,66	7,73 $\pm$ 1,76	0,633 $\pm$ 0,136
7 сут	11,90 $\pm$ 3,32	0,103 $\pm$ 0,0308	0,208 $\pm$ 0,0629	2,58 $\pm$ 0,805	7,14 $\pm$ 2,17	0,35 $\pm$ 0,0865
10 сут	7,96 $\pm$ 1,57	0,0792 $\pm$ 0,0158*	0,195 $\pm$ 0,0328	3,88 $\pm$ 0,99	3,51 $\pm$ 0,692 <sup>#</sup>	0,29 $\pm$ 0,0515*
14 сут	5,63 $\pm$ 0,58	0,167 $\pm$ 0,0338	0,1 $\pm$ 0,0102 <sup>#</sup>	1,8 $\pm$ 0,25 <sup>#</sup>	3,31 $\pm$ 0,55 <sup>#</sup>	0,246 $\pm$ 0,0326 <sup>#</sup>
21 сут	4,500 $\pm$ 0,393 <sup>@</sup>	0,1600 $\pm$ 0,0466	0,0742 $\pm$ 0,0114 <sup>@</sup>	1,52 $\pm$ 0,0994 <sup>#</sup>	2,55 $\pm$ 0,321 <sup>@</sup>	0,198 $\pm$ 0,0189 <sup>@</sup>
28 сут	4,540 $\pm$ 0,582 <sup>#</sup>	0,0579 $\pm$ 0,00762 <sup>#</sup>	0,0654 $\pm$ 0,0198 <sup>@</sup>	1,27 $\pm$ 0,318 <sup>#</sup>	2,98 $\pm$ 0,381 <sup>#</sup>	0,172 $\pm$ 0,0212 <sup>@</sup>

Примечание. Здесь и в табл. 2 достоверность по сравнению с контролем (интактные крысы): \*  $p < 0,05$ ; #  $p < 0,01$ ; @  $p < 0,001$ .

ния и крови, стимулированными ИЛ-1, ФНО и другими медиаторами, гемопоэтических веществ — колониестимулирующих факторов, интерлейкинов и др. Они с током крови достигают костного мозга и стимулируют пролиферацию и дифференцировку гемопоэтических клеток-предшественников [1, 2].

На 5-е и 7-е сутки наблюдалось уменьшение ОКЛ по сравнению с пиком, отмеченным на 3-и сутки, соответственно в 1,4 и 1,5 раза. На 10-е сутки отмечалась тенденция к снижению ОКЛ по сравнению с исходным, а с 14-х до 28-х суток это снижение (соответственно в 1,9; 2,3; 2,4 раза) было достоверным, что, по-видимому, связано с преобладанием выхода лейкоцитов из крови в очаг над поступлением их из костного мозга в кровь.

Карагиненовое воспаление, начинаясь как острое (нейтрофильно-моноцитарное), в последующем переходит в хроническое (моноцитарно/макрофагально-лимфоцитарное), и лейкопения, наблюдаемая на 10–28-е сутки, возможно, связана с усиленным выходом моноцитов и лимфоцитов в очаг [10], о чем свидетельствуют наблюдаемые в это время моно- и лимфопения. Вместе с тем нейтропения в это время выражена еще больше. По-видимому, это объясняется тем, что к данному времени гранулоцитопоз становится менее активным, чем в ранние сроки воспаления, а моноцитопоз остается достаточно активным.

Активность МПО в нейтрофилах в динамике воспаления изменялась фазно: снижалась к 6-му часу, 3, 5, 10 и 21-м суткам, восстанавливалась к 1, 2, 7 и 14-м суткам и возвращалась к исходной к 28-м суткам (табл. 2).

Это указывает на то, что уменьшение активности МПО в нейтрофилах связано с их дегрануляцией или сниженным притоком из костного мозга в кровь, а восстановление активности МПО — с повышенным поступлением нейтрофилов из костного мозга в кровь. Как известно, ферменты синтезируются и накапливаются в лейкоцитах в процессе образования и созревания последних в костном мозге, зрелые лейкоциты не продуцируют, а только секретируют ферменты и затем подвергаются апоптозу. Иными словами, определяемая в СЦК активность ферментов лейкоцитов крови при воспалении отражает не только и не столько дегрануляцию отдельных лейкоцитов, сколько динамику клеточных реакций всей системы крови.

Сходная динамика наблюдалась со стороны активности КФ в нейтрофилах: снижение ее к 6-му часу, 5, 7 и 14-м суткам и восстановление к остальным срокам (табл. 2).

Активность  $\alpha$ -НАЭ в моноцитах возрастала к 6-му часу, видимо, в связи с усиленным поступлением их из костного мозга в кровь, уменьшалась к 1-м суткам вследствие дегрануляции моноцитов, восстанавливалась к 2-м и 3-м суткам в результате нового притока моноцитов и была увеличена с 5-х по 28-е сутки из-за их постоянно усиленной продукции и поступления в кровь, необходимых для поддержания моноцитарной инфильтрации очага хронизирующегося воспаления.

Количество лимфоцитов, содержащих  $\alpha$ -НАЭ, повышалось к 3, 14 и 21-м суткам; активность КФ в лимфоцитах повышалась к 1, 2, 3, 10, 14, 21 и 28-м суткам, т. е. в связи с

Таблица 2. Активность ферментов в лейкоцитах периферической крови крыс в динамике карагиненового асептического воспаления ( $X \pm x$ ,  $n=6$ )

Сроки исследования	Миелопероксидаза	$\alpha$ -нафтилацетат-эстераза	Кислая фосфатаза		
	нейтрофилы, СЦК	лимфоциты, %	моноциты, СЦК	нейтрофилы, СЦК	лимфоциты, СЦК
Контроль	2,43 $\pm$ 0,0338	14,2 $\pm$ 1,62	1,28 $\pm$ 0,0206	0,788 $\pm$ 0,0477	0,472 $\pm$ 0,0229
6 ч	1,97 $\pm$ 0,0568 <sup>@</sup>	10,8 $\pm$ 1,56	1,67 $\pm$ 0,0163 <sup>@</sup>	0,41 $\pm$ 0,0271 <sup>@</sup>	0,478 $\pm$ 0,0357
1 сут	2,34 $\pm$ 0,0307	11,5 $\pm$ 1,31	1,13 $\pm$ 0,0455*	0,888 $\pm$ 0,0389	0,652 $\pm$ 0,0559*
2 сут	2,32 $\pm$ 0,0664	13,8 $\pm$ 0,946	1,31 $\pm$ 0,0384	0,807 $\pm$ 0,0551	0,71 $\pm$ 0,0267 <sup>@</sup>
3 сут	2,13 $\pm$ 0,0564 <sup>@</sup>	28,2 $\pm$ 1,56 <sup>@</sup>	1,3 $\pm$ 0,00872	0,835 $\pm$ 0,0328	0,707 $\pm$ 0,0267 <sup>@</sup>
5 сут	2,14 $\pm$ 0,0595 <sup>#</sup>	15,7 $\pm$ 1,74	1,47 $\pm$ 0,0226 <sup>@</sup>	0,315 $\pm$ 0,0219 <sup>@</sup>	0,388 $\pm$ 0,0365
7 сут	2,4 $\pm$ 0,0651	17,3 $\pm$ 1,86	1,48 $\pm$ 0,0147 <sup>@</sup>	0,6 $\pm$ 0,0252 <sup>#</sup>	0,448 $\pm$ 0,0251
10 сут	2,08 $\pm$ 0,102 <sup>#</sup>	6,83 $\pm$ 0,401 <sup>#</sup>	1,49 $\pm$ 0,0495 <sup>#</sup>	0,78 $\pm$ 0,0563	0,683 $\pm$ 0,0278 <sup>@</sup>
14 сут	2,63 $\pm$ 0,0809*	23,8 $\pm$ 1,51 <sup>#</sup>	1,82 $\pm$ 0,0328 <sup>@</sup>	0,598 $\pm$ 0,0273 <sup>#</sup>	0,623 $\pm$ 0,0363 <sup>#</sup>
21 сут	2,03 $\pm$ 0,0882 <sup>#</sup>	32,8 $\pm$ 1,49 <sup>@</sup>	1,48 $\pm$ 0,0399 <sup>@</sup>	0,885 $\pm$ 0,0169	0,58 $\pm$ 0,0278 <sup>#</sup>
28 сут	2,28 $\pm$ 0,0716	12,8 $\pm$ 2,01	1,48 $\pm$ 0,0223 <sup>@</sup>	0,697 $\pm$ 0,053	0,56 $\pm$ 0,0331*

усиленным притоком их из костного мозга в кровь для потребностей лимфоцитарной инфильтрации очага хронизирующегося воспаления.

Таким образом, изменения количества и функциональной активности лейкоцитов крови отражают реакции всей системы крови при воспалении — события в очаге, костном

мозге и самой крови, которые зависят от особенностей воспаления. При карагиненовом воспалении своеобразие этих реакций по сравнению с другими по этиологии асептическими воспалительными процессами определяется именно его этиологией, обуславливающей первоначальное выраженное острое воспаление и последующий его переход в хроническое.

### Список литературы

1. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. 276 с.
2. Клименко Н.А. Дуализм реакций системы крови при воспалении. Эксперим. і клін. мед. 2000; 2: 9–10.
3. Сапрыкин В.П., Харченко Н.Н. Место и роль эндо- и экзоцитоза в нефлогенном антибактериальном функционировании нейтрофильных лейкоцитов. Мед. журн. России 1998; 1–2: 22–37.
4. Kodaki S., Sawa Y., Sano T. et al. Selectin on activated platelets enhances neutrophil endothelial adherence in myocardial reperfusion injury. Circulat. Res. 1999; 43: 968–973.
5. Долгушин И.И., Зурочка А.В., Чукичев А.В., Колесников О.Л. Роль нейтрофилов в регуляции иммунной реактивности и репаративных реакций поврежденной ткани. Вестн. РАМН 2000; 2: 14–19.
6. Hundelshausen P., Weber K.S.C., Huo Y. et al. RANTES deposition by platelets triggers monocyte arrest on inflamed and atherosclerotic endothelium. Circulation 2001; 103: 1772–1777.
7. Kokura S., Wolf R.E., Yoshikawa T. et al. Molecular mechanisms of neutrophil-endothelial cell adhesion induced by redox imbalance. Circulat. Res. 1999; 84: 516–524.
8. Клименко Н.А. Роль лейкоцитов в реакции тучных клеток очага воспаления. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1993; 116, 9: 249–253.
9. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник; Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 368 с.
10. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991. 272 с.

### ЛЕЙКОЦИТАРНА РЕАКЦІЯ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ЩУРІВ В ДИНАМІЦІ КАРАГІНЕНОВОГО АСЕПТИЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ

М.О. Клименко, О.М. Шевченко

На моделі карагиненового асептичного запалення у щурів показано, що зміни кількості та функціональної активності лейкоцитів крові відображають реакції всієї системи крові при запаленні — події у вогнищі, кістковому мозку і самій крові, які залежать від особливостей запалення. При карагиненовому запаленні особливості цих реакцій в порівнянні з іншими за етіологією асептичними запальними процесами визначаються саме його етіологією, яка зумовлює початково виражене гостре запалення і наступний його перехід в хронічне.

**Ключові слова:** запалення, лейкоцити, лізосомальні ферменти.

## LEUKOCYTIC REACTION OF PERIPHERAL RAT BLOOD IN CARRAGEENAN-INDUCED ASEPTIC INFLAMMATION DYNAMICS

*N.A. Klimenko, A.N. Shevchenko*

On a model of carrageenan-induced aseptic inflammation in rats it was shown, that changes in blood leukocyte quantity and their functional activity represent the reactions of the whole blood system at inflammation — events in the inflammatory focus, bone marrow and blood itself, which depend on inflammation features. The peculiarity of these reactions at carrageenan-induced inflammation in contrast to other aseptic inflammatory processes is defined namely by its etiology that leads to initial evident acute inflammation with following transition to chronic form.

**Key words:** *inflammation, leukocytes, lysosomal enzymes.*

Поступила 14.09.2003

## ЗМІНИ АТФазної АКТИВНОСТІ ТА ВМІСТУ АДЕНІЛОВИХ НУКЛЕОТИДІВ В СЕРЦЕВОМУ М'ЯЗИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ГОСТРОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ

*М.Є. Березнякова**Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

Встановлено зниження АТФазної активності та вмісту аденілових нуклеотидів у серцевому м'язі при експериментальному гострому інфаркті міокарда. За цих умов мексидол не впливає на вміст АТФ і АДФ та підвищує вміст АМФ і  $\text{Ca}^{2+}$ -залежної АТФазної активності міозину в міокарді поза зоною некрозу.

**Ключові слова:** *оклюзія, інфаркт міокарда, АТФазна активність, мексидол.*

Відомо, що при інфаркті міокарда у віддаленій від вогнища некрозу зоні вміст АТФ, АДФ і АМФ знижується [1, 2]. Пояснюється це тим, що навантаження на «здорові» ділянки серцевого м'яза підвищується і, як наслідок, зростає утилізація енергії на одиницю м'язової тканини [3]. За цих умов потрібно посилення процесів енергоутворення для підтримки основної функції серцевого м'яза — скорочення — на досить високому рівні. До теперішнього часу у комплексну терапію гострого інфаркту міокарда клініцисти не додавали антигіпоксанти, які мають енергозберігаючі властивості (оксибутират натрію, мексидол, емоксилін та ін.). Нами експериментально розроблені схеми комплексного лікування гострого інфаркту міокарда [4] із введенням антигіпоксантив-коректорів енергетичного обміну. Їх використання збільшує тривалість життя експериментальних тварин при гострому інфаркті міокарда у 2,5–3,0 рази. До таких антигіпоксантив належить мексидол.

Метою дослідження було вивчення змін АТФазної активності та вмісту аденілових нуклеотидів в серцевому м'язі при експериментальному гострому інфаркті міокарда та їх корекція мексидолом.

**Матеріал і методи.** Досліди проведені на нелінійних щурах масою 180–200 г. Експериментальний інфаркт одержували шляхом перев'язки лівої низхідної гілки коронарної арте-

рії за R.V. Jenings [5]. Тварини були розподілені на три групи по 10 щурів у кожній: інтактні щури, щури з гострим інфарктом без лікування (контроль) і тварини з інфарктом, які одержували мексидол (дослід). Мексидол вводили внутрішньоочередово в  $\text{DL}_{50}=100$  мг/кг відразу після коронарооклюзії.

По закінченні дослідів серце зупиняли, після чого його витягували з грудної порожнини, поміщали в крижаний ізотонічний розчин КСІ, під яким висікали ділянки серцевого м'яза в зоні, віддаленій від вогнища некрозу, і відразу заморожували їх у рідкому азоті за допомогою щипців Волленберга. Зразки тканин розтирали з 6 %  $\text{HClO}_4$  при низькій температурі, вміст АТФ, АДФ і АМФ визначали в мікромолях на 1 г тканини [6].

Для визначення  $\text{Ca}^{2+}$ -залежної АТФазної активності міозину останній виділяли із здорової ділянки міокарда за методом Т.П. Мешкової і Є.А. Северіна [7]. В отриманому розчині визначали вміст білка за Lowry і обробляли ним розчин субстрату АТФ. По закінченні терміну обробки в реакційній суміші визначали вміст неорганічного фосфору [7]. Отримані результати піддавали статистичній обробці з використанням t-критерію Стьюдента [8].

**Результати та їх обговорення.** З даних, наведених у таблиці, видно, що у тварин з гострим інфарктом міокарда вже через годину, в порівнянні з інтактними щурами, достовірно

Вміст АТФ, АДФ і АМФ у міокарді щурів поза зоною некрозу, ( $M \pm t$ ) мкмоль/г тканини

Показник	Інтактні тварини	Контроль		Дослід	
		через 1 год	через 4 год	через 1 год	через 4 год
АТФ	3,63±0,26	1,40±0,15*	1,25±0,10*	2,18±0,32**	1,87±0,20**
АДФ	1,64±0,08	0,66±0,07*	0,47±0,09*	1,01±0,14**	0,95±0,06**
АМФ	0,50±0,07	0,30±0,02*	0,2±0,1*	0,31±0,05**	0,28±0,08**
АТФ+АДФ+АМФ	6,77±0,38	2,36±0,19*	1,92±0,13*	3,20±0,45**	3,0±0,2**

Примітка.  $p < 0,05$ : \* — в порівнянні з інтактними тваринами; \*\* — в порівнянні з контролем.

знижувався вміст усіх трьох аденілових нуклеотидів поза зоною некрозу. Через 2 год після коронарооклюзії ці показники зберігали тенденцію до зниження (на 18–20 %). Мексидол не чинив значного впливу на вміст окремих макроергів поза зоною інфаркту міокарда. Однак у всіх дослідях відмічена тенденція до підвищення, в порівнянні з контролем, вмісту АТФ і особливо АДФ та АМФ, причому вміст двох останніх нуклеотидів наближався до норми. У щурів, які одержували мексидол, на першу годину виявлено достовірне збільшення суми трьох аденілових нуклеотидів на 38 %, в основному за рахунок збільшення вмісту АМФ (на 46 % в порівнянні з контролем).

Накопичення продуктів розпаду АТФ дозволило припустити думку про підвищення АТФазної активності клітин міокарда під дією препарату. Результати визначення  $Ca^{2+}$ -залежної АТФазної активності міозину серцевого м'яза поза зоною некрозу через 4 год після коронарооклюзії такі:

Група щурів	Активність, мкмоль неорган. фосфору/мг білка·хв
Інтактні	1,87±0,15
Контроль	0,75±0,13 ( $p < 0,05$ )
Дослід	1,40±0,16 ( $p < 0,05$ )

При інфаркті міокарда відбувалося більш ніж дворазове зниження АТФазної активності

#### Список літератури

1. Куприянов В.В., Лакомкин В.А., Штейн-Шнайдер А.Я. и др. Истощение цитоплазматического АТФ в сердце и сократительная функция миокарда. Докл. АН СССР. М., 1986; 291, 2: 483–487.
2. Маколкин В.И. Ишемическая дисфункция миокарда и пути ее коррекции. Форум «Ишемическая болезнь сердца». М., 2000; 2: 2–4.
3. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина, 1984. 269 с.
4. Березнякова М.Е. Разработка схем комплексной терапии острого инфаркта миокарда и отека легких с включением антигипоксантов-корректоров энергетического обмена. Лекарства — человеку 2003; 18, 1: 62–66.
5. Jenings R.B., Reimer K.A. Effect of inhibition of the mitochondrial ATPase on net myocardial ATP in the total ischemia. J. Mol. Cell. Cardiol. 1998; 23: 1383–1395.
6. Jenings R.B., Hawkins H.K. Ultrastructural changes of acute myocardial ischemia. Degradative processes in heart and skeletal muscle. Amsterdam: Elsevier North Holland, 1990: 235–246.
7. Прохорова М.И. Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен): Учеб. пособие. Л., 1982. 272 с.
8. Сернов Л.Н., Гацура В.В. Элементы экспериментальной фармакологии. М., 2000: 308–315.
9. Александрова А.Е., Говорова Л.В. Изменение АТФазной активности мозга и эритроцитов при гипоксии и действии глутамин. Фармакология и токсикология 1984; 1: 53–55.

10. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Метод. рекомендации. СПб.: Фолиант, 2000. 104 с.

#### ИЗМЕНЕНИЯ АТФазной АКТИВНОСТИ И СОДЕРЖАНИЯ АДЕНИЛОВЫХ НУКЛЕОТИДОВ В СЕРДЕЧНОЙ МЫШЦЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА И ИХ КОРРЕКЦИЯ

*М.Е. Березнякова*

Установлено снижение АТФазной активности и содержания адениловых нуклеотидов в сердечной мышце при экспериментальном остром инфаркте миокарда. В этих условиях мексидол не влияет на содержание АТФ и АДФ и повышает содержание АМФ и  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимой АТФазной активности миозина в миокарде вне зоны некроза.

**Ключевые слова:** окклюзия, инфаркт миокарда, АТФазная активность, мексидол.

#### CHANGES OF ATPase ACTIVITY AND CONTENTS OF ADENYLIC NUCLEOTIDES IN THE CARDIAC MUSCLE AT AN EXPERIMENTAL ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION AND THEIR CORRECTION

*M.Ye. Bereznyakova*

The influence of mexidol on ATPase activity and contents of adenylic nucleotides in the cardiac muscle is investigated at an experimental acute myocardial infarction. Mexidol does not influence ATP and ADP contents and increases contents of AMP and  $\text{Ca}^{2+}$ -dependent ATPase activity of myosin in the myocardium outside of necrosis zone.

**Key words:** occlusion, myocardial infarction, ATPase activity, mexidol.

Поступила 11.06.2003

## ВЗАЄМОМОДУЛЯЦІЙНІ ЕФЕКТИ ЗБУДЖУВАЛЬНИХ АМІНОКИСЛОТ

*Л.Д. Попова*

*Харківський державний медичний університет*

Досліджено взаємодуляційний вплив глутамату, аспартату, а також модуляційні ефекти гліцину на рецептори збуджувальних амінокислот у щурів з різним рівнем судомної готовності. Виявлено, що ці ефекти залежать від відділу головного мозку та його вихідної збудливості. При цьому спостерігалось усунення різниці між щурами з низькою та високою судомною готовністю в сумарній силі дії збуджувальних амінокислот у більшості досліджених відділів.

**Ключові слова:** аспартат, глутамат, гліцин, судомна готовність.

У наш час глутамінова кислота розглядається як основний збуджуючий трансмітер у ЦНС [1, 2]. Результати аналізу нервових шляхів, що використовують у якості нейромедіатору глутамат, свідчать про те, що глутаматергічні та глутаматрецептивні нейрони широко розповсюджені практично в усіх відділах головного мозку ссавців, що підкреслює безсумнівну важливість цього типу медіації для діяльності головного мозку [3].

Збуджувальні амінокислоти (глутамінова та аспарагінова) та їхні рецептори приймають участь у формуванні таких фундаментальних процесів нервової діяльності, як синаптична пластичність, тривала потенціація, що лежить в основі нейрональної пам'яті, підтримання судомного порога, регуляція тону м'язів, фізіологічні механізми тривоги, чутливість ЦНС до гіпоксії та гіпоглікемії [4]. Важливе для стимулювання пізнавальної діяльності підвищення провідності синапсів, особливо глутаматергічних, одночасно є меха-

нізмом ушкодження нейронів при гіпоксії мозку [5]. Гіперфункція медіаторної системи збуджувальних амінокислот призводить до незворотної дегенерації нейронів мозку. Надактивація глутаматних рецепторів — головна причина надлишкового надходження  $\text{Ca}^{2+}$  до клітин, що призводить до їхнього руйнування та смерті [6]. Кількість нозологічних форм та окремих синдромів патології мозку, тісно пов'язаних з порушенням функції та метаболізму системи збуджувальних амінокислот, безперервно збільшується. З'являються численні докази залучення системи збуджувальних амінокислот та їхніх рецепторів до патогенезу судомних станів, включаючи епілепсію, нейродегенеративні розлади, такі, як хвороба Альцгеймера та ін. [7], пошкодження мозку, зумовлені дією гіпоксії, гіпоглікемії, ішемії [7, 8]. Функціональна активність глутаматних рецепторів, зокрема NMDA-рецепторів, залежить від модуляційного впливу багатьох ендо- та екзогенних лігандів [9, 10].

У зв'язку з цим було досліджено взаємодуляційний вплив глутамату й аспартату, а також агоністу NMDA-рецепторів збуджувальних амінокислот гліцину в синапсосомах головного мозку щурів з різним рівнем судомної готовності.

**Матеріал і методи.** Робота виконана на 180 щурах-самцях лінії Вістар масою 180–200 г, тестованих за чутливістю до аудіогенного подразника [11]. Використовували звуковий подразник (дзвінок) силою 96 дБ. Тривалість дії звуку — 120 с. З загальної популяції тварин було відібрано дві групи: з низькою (група Н) та високою (група В) судомною готовністю. Тварин використовували в експерименті через 2 тиж після тестування.

Досліджували такі відділи головного мозку, як темпоральна кора, гіпокамп, гіпоталамус, мозочок та стовбур. Синапсоми отримували за методом F. Najos [12]. Параметри зв'язування медіаторів вивчали за допомогою методу флуоресцентних зондів [13] з використанням у якості флуоресцентного зонда 3-метокси-бензантрон (МБА). Вибір цього зонда зумовлений тим, що включення МБА в мембрану супроводжується суттєвим підвищенням виходу флуоресценції, тому що більша частина флуоресценції МБА належить зв'язаному зонду [13]. Це дає можливість обійтися без процедури розділення вільного та зв'язаного зонда та визначити параметри зв'язування на підставі даних флуоресценції. Середовище інкубації містило: 30 мМ трис-НСІ буфер (рН=7,4), суспензію синапсомом (20–40 мкл),

зонд (5 мкМ) та медіатор (50–300 нМ). Загальний об'єм інкубаційної суміші становив 0,5 мл. Для вибору складу інкубаційного середовища використовували роботи С.І. Жарікова зі співавт. [14] та С.А. Дамбінової зі співавт. [15]. Інкубацію проб проводили в термостаті при 37 °С протягом 15 хв. Потім проби охолоджували та вимірювали флуоресценцію на спектрофотометрі МПФ-4А фірми «Хітачі» (довжина хвилі збудження — 450 нм, довжина хвилі люмінесценції — 535 нм). Константу зв'язування медіатору знаходили методом подвійних зворотних координат [16]. Концентрації модуляторів відповідали  $K_d$  ефекторів у відповідних відділах головного мозку щурів з низькою та високою судомною готовністю. Для визначення максимальної кількості місць зв'язування проводили вимірювання флуоресценції при двох різних концентраціях мембран та однакової концентрації медіатору [17]. Білок вимірювали за методом Лоурі [18]. Статистичну обробку результатів проводили із застосуванням критерію Стьюдента [19].

**Результати та їх обговорення.** При вивченні взаємодуляційних ефектів збуджувальних амінокислот виявлено такі закономірності. Під впливом аспартату у щурів з низькою судомною готовністю змінювалась спорідненість рецепторів до глутамату у всіх досліджених структурах (табл. 1).

Слід зазначити, що у чотирьох відділах з п'яти спорідненість рецепторів до глутамату під впливом аспарагінової кислоти зростала, а в гіпоталамусі — істотно зменшувалась.

Таблиця 1. Вплив аспартату на параметри зв'язування глутамату з синапсомомами головного мозку у щурів з низькою та високою судомною готовністю ( $M \pm m$ )

Відділ головного мозку	Параметри зв'язування	Контроль		Вплив аспарагінової кислоти	
		Н	В	Н	В
Темпоральна кора	$K_d$ , мкмоль	0,092±0,002	0,050±0,001 <sup>@</sup>	0,061±0,008 <sup>#</sup>	0,127±0,02 <sup>#</sup> <sup>**</sup>
	$V_{макс}$ , пмоль/мг білка	32,2±1,3	29,2±1,5	23,3±2,3 <sup>#</sup>	38,0±3,0 <sup>#</sup> <sup>**</sup>
Гіпокамп	$K_d$ , мкмоль	0,129±0,004	0,057±0,002 <sup>@</sup>	0,093±0,007 <sup>#</sup>	0,093±0,06 <sup>@</sup> <sup>@</sup>
	$V_{макс}$ , пмоль/мг білка	18,4±1,5	7,7±0,8 <sup>@</sup>	18,0±2,0	6,5±1,1 <sup>#</sup>
Гіпоталамус	$K_d$ , мкмоль	0,018±0,001	0,113±0,003 <sup>@</sup>	0,059±0,008 <sup>@</sup> <sup>@</sup>	0,057±0,012 <sup>@</sup> <sup>@</sup>
	$V_{макс}$ , пмоль/мг білка	18,3±1,3	11,1±0,9 <sup>@</sup>	15,0±1,0	11,0±0,7 <sup>#</sup>
Мозочок	$K_d$ , мкмоль	0,113±0,004	0,104±0,003	0,048±0,013 <sup>@</sup> <sup>@</sup>	0,056±0,011 <sup>@</sup> <sup>@</sup>
	$V_{макс}$ , пмоль/мг білка	7,4±0,9	10,1±0,9	5,5±0,3 <sup>@</sup> <sup>@</sup>	13,0±1,5 <sup>#</sup>
Стовбур	$K_d$ , мкмоль	0,100±0,007	0,073±0,01*	0,061±0,004 <sup>#</sup>	0,026±0,05 <sup>@</sup> <sup>@</sup> <sup>@</sup>
	$V_{макс}$ , пмоль/мг білка	5,6±0,6	4,7±0,5	5,5±0,6	5,4±0,6

*Примітка.* Тут і у табл. 2–4 \*  $p < 0,05$ ; #  $p < 0,01$ ; @  $p < 0,001$  — вірогідність різниці між групами Н і В; \*\*  $p < 0,05$ ; ##  $p < 0,01$ ; @@  $p < 0,001$  — вірогідність різниці між контролем і дослідом; кількість спостережень — 6.

У щурів з високою судомною готовністю під дією аспартату спорідненість рецепторів до глутамату в усіх структурах також змінювалась. Різниця між групами Н та В у силі дії медіатора за умов впливу аспартату спостерігалась тільки у гіпокампі та стовбурі. У гіпокампі тварин групи В сила дії глутамату була нижчою, а у стовбурі — у 2,5 раза вищою у порівнянні з його дією у групі Н.

Глутамат виявив себе по відношенню до аспартату як модулятор метактоїдної та метафіноїдної природи: він впливав як на кількість місць зв'язування аспартату, так і на спорідненість до нього рецепторів (табл. 2).

Ці ефекти були різними в залежності від структури та групи тварин. Дані порівняння

ефектів гліцину на рецепцію глутамату у щурів з низькою судомною готовністю було виявлено зміни спорідненості рецепторів до глутамату в усіх досліджених відділах головного мозку (табл. 3).

Слід зазначити, що спорідненість рецепторів до глутамінової кислоти у чотирьох досліджених структурах зростала, а у гіпоталамусі, навпаки, суттєво знижувалась. В цілому гліцин підвищував силу дії медіатора. Результати, отримані при дослідженні модуляційних ефектів гліцину на рецепцію глутамату у низькозбудливих тварин, добре узгоджуються з даними літератури про підвищення гліцином спорідненості NMDA-рецепторів до глутамату та його специфічних агоністів [8].

Таблиця 2. Вплив глутамату на параметри зв'язування аспартату з синапсосомами головного мозку у щурів з низькою та високою судомною готовністю ( $M \pm m$ )

Відділ головного мозку	Параметри зв'язування	Контроль		Вплив глутамінової кислоти	
		Н	В	Н	В
Темпоральна кора	$K_d$ , мкмоль	0,068±0,001	0,110±0,002 <sup>@</sup>	0,11±0,09 <sup>@@</sup>	0,081±0,004 <sup>#@@</sup>
	$V_{\max}$ , пмоль/мг білка	37,5±2,6	11,6±1,3 <sup>@</sup>	48,7±3,1 <sup>**</sup>	13,5±1,1 <sup>@</sup>
Гіпокамп	$K_d$ , мкмоль	0,11±0,002	0,066±0,002 <sup>@</sup>	0,136±0,007 <sup>**</sup>	0,058±0,007 <sup>@</sup>
	$V_{\max}$ , пмоль/мг білка	5,6±0,6	18,2±1,8 <sup>@</sup>	25,0±2,0 <sup>@@</sup>	20,0±1,1
Гіпоталамус	$K_d$ , мкмоль	0,125±0,004	0,052±0,002 <sup>@</sup>	0,085±0,08 <sup>**</sup>	0,067±0,003
	$V_{\max}$ , пмоль/мг білка	14,3±0,8	13,2±0,2	15,0±1,1	15,0±1,0
Мозочок	$K_d$ , мкмоль	0,078±0,004	0,040±0,001 <sup>@</sup>	0,071±0,006	0,035±0,001 <sup>@</sup>
	$V_{\max}$ , пмоль/мг білка	5,8±0,6	8,2±0,8 <sup>*</sup>	16,0±1,4 <sup>@@</sup>	17,0±1,4 <sup>@@</sup>
Стовбур	$K_d$ , мкмоль	0,039±0,002	0,085±0,004 <sup>@</sup>	0,071±0,007 <sup>**</sup>	0,051±0,002 <sup>*@@</sup>
	$V_{\max}$ , пмоль/мг білка	6,6±0,4	5,6±0,3	8,0±0,8	3,9±0,2 <sup>@@@</sup>

сили дії аспартату після впливу глутамінової кислоти у щурів з різним рівнем судомної готовності продемонстрували, що різниця сили дії аспартату зберігалась у багатьох структурах. Але, якщо порівняти сумарну силу дії збуджувальних амінокислот після їх взаємодуляційних ефектів (тобто суму сили дії аспартату після модуляції аспартатом та сили дії аспартату після модуляції глутаматом), спостерігається усунення різниці у більшості досліджених структур (рис. 1). Сила дії збуджувальних амінокислот у тварин групи В за даних умов була вищою тільки у мозочку.

Оскільки гліцин є агоністом NMDA-рецепторів збуджувальних амінокислот [9], регуляція гліцинового сайту NMDA-рецепторів — дуже важливий механізм регуляції їхньої ефективності. При вивченні модуляційних

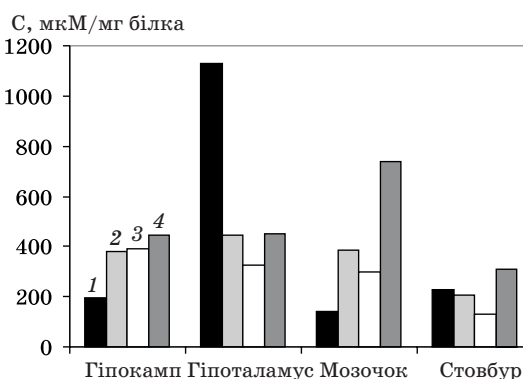


Рис. 1. Вплив взаємодуляційних ефектів аспартату та глутамату на сумарну дію збуджувальних амінокислот в синапсосомах головного мозку щурів з високим рівнем судомної готовності: 1 — Н; 2 — Н після мод. ефектів; 3 — В; 4 — В після мод. ефектів

Таблиця 3. Вплив гліцину на параметри зв'язування глутамату з синапсоматомами головного мозку у щурів з низькою та високою судомною готовністю ( $M \pm t$ )

Відділи головного мозку	Параметри зв'язування	Контроль		Вплив гліцину	
		Н	В	Н	В
Темпоральна кора	$K_d$ , мкмоль	0,092±0,002	0,050±0,001 <sup>@</sup>	0,060±0,006 <sup>@@</sup>	0,085±0,007* <sup>@@</sup>
	$V_{макс}$ , пмоль/мг білка	32,2±1,3	29,2±1,5	20,6±2,1 <sup>@@</sup>	39,0±3,3 <sup>@@@</sup>
Гіпокамп	$K_d$ , мкмоль	0,129±0,004	0,057±0,002 <sup>@</sup>	0,086±0,009 <sup>@@</sup>	0,083±0,004 <sup>##</sup>
	$V_{макс}$ , пмоль/мг білка	18,4±1,5	7,7±0,8 <sup>@</sup>	18,0±0,8	7,0±1,3 <sup>@</sup>
Гіпоталамус	$K_d$ , мкмоль	0,018±0,001	0,113±0,003 <sup>@</sup>	0,096±0,010 <sup>@@</sup>	0,079±0,007 <sup>##</sup>
	$V_{макс}$ , пмоль/мг білка	18,3±1,3	11,1±0,9 <sup>@</sup>	20,4±1,8	10,0±1,3 <sup>@</sup>
Мозочок	$K_d$ , мкмоль	0,113±0,004	0,104±0,003	0,043±0,014 <sup>@@</sup>	0,046±0,013 <sup>@@</sup>
	$V_{макс}$ , пмоль/мг білка	7,4±0,9	10,1±0,9	9,0±0,4 <sup>##</sup>	11,0±1,3
Стовбур	$K_d$ , мкмоль	0,100±0,007	0,073±0,010*	0,039±0,010 <sup>@@</sup>	0,067±0,004*
	$V_{макс}$ , пмоль/мг білка	5,6±0,6	4,7±0,5	3,40±0,11 <sup>##</sup>	7,5±0,7 <sup>@##</sup>

У щурів з високою збудливістю гліцин виявляв різний вплив на  $K_d$  глутамату в залежності від досліджуваної структури. Деяко інший характер впливу гліцину на спорідненість рецепторів до глутамату у щурів групи В у порівнянні зі щурами групи Н, можливо, пов'язаний зі структурною реорганізацією NMDA-рецепторів [20]. Важливим є той факт, що гліцин зменшував різницю сили дії глутамату у щурів з низькою і високою судомною готовністю в усіх досліджених відділах головного мозку, за виключенням гіпокампа.

Встановлено, що гліцин впливає як на спорідненість рецепторів до аспартату, так і на

кількість місць зв'язування, тобто, як і при модуляції рецепції глутамату, він виявив себе як модулятор метафіноїдної та метактоїдної природи. Напрямок та ступінь прояву модуляційних ефектів гліцину залежали від відділу мозку (табл. 4) та групи тварин. При цьому спостерігалась загальна закономірність: гліцин вирівнював кількість здатних до активації рецепторів та їхню спорідненість до медіатору у щурів з різним рівнем судомної готовності. Ця закономірність порушувалась тільки у стовбурі. У цьому відділі тварин групи В виявлена підвищена кількість здатних до активації рецепторів при їхній однаковій спорідненості до

Таблиця 4. Вплив гліцину на параметри зв'язування аспартату з синапсоматомами головного мозку у щурів з низькою та високою судомною готовністю ( $M \pm t$ )

Відділ головного мозку	Параметри зв'язування	Контроль		Вплив гліцину	
		Н	В	Н	В
Темпоральна кора	$K_d$ , мкмоль	0,068±0,001	0,110±0,002 <sup>@</sup>	0,060±0,006	0,065±0,005 <sup>@@</sup>
	$V_{макс}$ , пмоль/мг білка	37,5±2,6	11,6±1,3 <sup>@</sup>	25,0±1,7 <sup>@@</sup>	29,0±1,7 <sup>@@</sup>
Гіпокамп	$K_d$ , мкмоль	0,110±0,002	0,066±0,002 <sup>@</sup>	0,076±0,002 <sup>@@</sup>	0,094±0,004 <sup>##@@</sup>
	$V_{макс}$ , пмоль/мг білка	5,6±0,6	18,2±1,8 <sup>@</sup>	16,0±1,3 <sup>@@</sup>	17,0±1,7
Гіпоталамус	$K_d$ , мкмоль	0,125±0,004	0,052±0,002 <sup>@</sup>	0,058±0,008 <sup>@@</sup>	0,047±0,002 <sup>##</sup>
	$V_{макс}$ , пмоль/мг білка	14,3±0,8	13,2±0,2	16,0±1,1	15,3±1,2
Мозочок	$K_d$ , мкмоль	0,078±0,004	0,040±0,001 <sup>@</sup>	0,040±0,004 <sup>@@</sup>	0,046±0,003
	$V_{макс}$ , пмоль/мг білка	5,8±0,6	8,2±0,8*	13,0±1,2 <sup>@@</sup>	17,0±1,4 <sup>@@</sup>
Стовбур	$K_d$ , мкмоль	0,039±0,002	0,085±0,004 <sup>@</sup>	0,054±0,005**	0,060±0,006 <sup>##</sup>
	$V_{макс}$ , пмоль/мг білка	6,6±0,4	5,6±0,3	4,1±0,2 <sup>@@</sup>	13,7±1,4 <sup>@@@</sup>



медіатору, тому тільки у цій структурі сила дії аспартату у щурів групи В була вищою у порівнянні з силою у щурів групи Н.

Сумарна сила дії збуджувальних амінокислот під впливом гліцину зростала у більшості структур головного мозку щурів як з низькою (за винятком темпоральної кори та гіпоталамуса), так і з високою (за винятком гіпокампа) судомною готовністю (рис. 2). Це узгоджується з даними літератури про те, що гліцин є коагоністом глутамату, який підвищує максимальну дію цієї амінокислоти [9].

Однак порівняння двох груп за цим параметром свідчить про те, що гліцин усуває різницю сили дії збуджувальних амінокислот у двох досліджених відділах (гіпоталамусі та мозочку), а в інших структурах змінює напрямок відмін на протилежний.

Так, базальна сила дії збуджувальних амінокислот у темпоральній корі та стовбурі щурів групи В була нижча, а у гіпокампі — вища, ніж сила їхньої сумарної дії у відповідних структурах щурів групи Н. Навпаки, після модуляційного впливу гліцину сумарна сила дії збуджувальних амінокислот у темпоральній корі та стовбурі щурів з високою збудливістю вища, а у гіпокампі — нижча, ніж у щурів з низькою збудливістю.

Таким чином, взаємодуляційні ефекти аспартату та глутамату, а також модуляційні

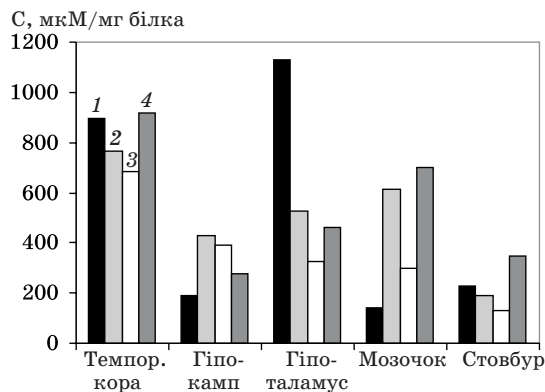


Рис. 2. Вплив гліцину на сумарну силу дії збуджувальних амінокислот у синапсах головного мозку щурів з низьким та високим рівнем судомної готовності: 1 — Н; 2 — Н під впливом гліцину; 3 — В; 4 — В під впливом гліцину

ефекти гліцину на рецептори збуджувальних амінокислот залежать від відділу і збудливості мозку, що свідчить про існування в системі збуджувальних амінокислот високого потенціалу для підтримання синаптичної пластичності внаслідок модуляції ендogenous лигандами. Гліцин є важливим елементом у підтриманні синаптичної пластичності нейронів, які використовують в якості медіаторів збуджувальні амінокислоти.

### Список літератури

1. Schmidt A.P., Lara D.B., de Faria Maraschin J., de Silvera Perla A., Onofre Souza D. Guanosine and GMP prevent seizures induced by quinolinic acid in mice. *Brain Res.* 2000; 864, 1: 40–43.
2. Копаниця М.В. Позасинаптичні рецептори нейротрансмітерів: поширення, механізм активації та фізіологічна роль. *Нейрофізіологія* 1997; 29, 6: 448–454.
3. Дамбинова С.А. Нейрорецепторы глутамата. Л.: Наука, 1989. 143 с.
4. Раевский К.С. Возбуждающие аминокислоты, глутаматные рецепторы и патология центральной нервной системы. *Нейрофізіологія* 1990; 1: 3–9.
5. Комиссаров И.В., Журавский А.В., Гмиро В.Е. Коррекция лигандами глутаматных рецепторов нарушенных мнестических функций при экспериментальной фокальной ишемии коры мозга. *Журн. АМН України* 2003; 9, 2: 238–249.
6. Stone T.W., Addae J.I. The pharmacological manipulation of glutamate receptors and neuroprotection. *Eur. J. Pharmacol.* 2002; 447, 2–3: 285–296.
7. Meldrum B.S. The role of glutamate in epilepsy and other CNS disorders. *Neurobiol.* 1994; 44, 11: 514–523.
8. Комиссаров И.В., Абрамец И.И. Модуляция эффективности межнейронных связей биорегуляторами и фармакологическими средствами. Донецк, 1994. 160 с.
9. Rundfeldt C., Wlaz P., Losher W. Anticonvulsant activity of antagonists and partial agonists to the NMDA-receptor associated glycine site in the kindling model of epilepsy. *Brain Res.* 1994; 653, 1–2: 125–130.
10. Чепурнов С.А., Чепурнова Н.Е. Нейробиологические основы эпилептогенеза развивающегося мозга. *Успехи физиол. наук* 1997; 28, 3: 3–53.
11. Захария Б.А. Предрасположенность организма к эпилептическим припадкам. К.: Здоров'я, 1974. 200 с.
12. Hajos F. An improved method for the preparation of synaptosomal fraction in high purity. *Brain Res.* 1975; 93: 485–489.
13. Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании клеток, мембран и липопротеинов. М.: Наука, 1989. 274 с.
14. Жариков С.И., Суханов С.В., Барсуков Л.И. Связывание глутамата с глутаматными рецепторами, реконструированными в липосомах разного фосфолипидного состава. *Биол. мембраны* 1995; 12, 3: 303–309.
15. Дамбинова С.А., Городинский А.И. Связывание <sup>3</sup>H-L-глутамата с синаптическими мембранами, выделенными из коры больших полушарий и гиппокампа крыс линии Крушинского–Молодкиной. *Бюл. эксперим. биологии и медицины* 1982; 12: 58–59.

16. Владимиров Ю.А., Добрецов Г.Е. Флуоресцентные зонды в исследовании биологических мембран. М.: Наука, 1980. 320 с.
17. Григорьева Е.К., Добрецов Г.Е. Взаимодействие нохлазина и норадреналина на модельной фосфолипидной мембране. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1976; 9: 1084–1086.
18. Марцишаускас Р.П., Таросявичене Н.Э., Конопкайте С.И. Определение белка по методу Лоури в разных модификациях. Методы биохимии 1981; 2: 134–136.
19. Лакин Г.Ф. Биометрия. М.: Высшая школа, 1980. 293 с.
20. Pratt G.D., Kokaia M., Bengzon J., Kokaia Z. Differential regulation of N-methyl-D-aspartate receptor subunit messenger RNAs in kindling induced epileptogenesis. Neurosci. 1993; 57, 2: 307–318.
21. Yoel K., Lamdani-Itkin H., Sokolovsky M. The glycine site of the N-methyl-D-aspartate receptor channel: differences between the binding of HA-966 and of 7-chlorokynurenic acid. J. Neurochem. 1990; 54, 5: 1576–1583.

#### ВЗАИМОМОДУЛИРУЮЩИЕ ЭФФЕКТЫ ВОЗБУЖДАЮЩИХ АМИНОКИСЛОТ

*Л.Д. Попова*

Изучено взаимомодулирующее влияние глутамата и аспартата, а также модулирующие эффекты глицина на рецепторы возбуждающих аминокислот у крыс с разным уровнем судорожной готовности. Было обнаружено, что эти эффекты зависят от структуры головного мозга и его исходной возбудимости. При этом наблюдалось устранение разницы между крысами с низкой и высокой судорожной готовностью в суммарной силе действия возбуждающих аминокислот в большинстве исследованных структур.

**Ключевые слова:** аспартат, глутамат, глицин, судорожная готовность.

#### INTERMODULATING EFFECTS OF EXCITATORY AMINO ACIDS

*L.D. Popova*

The intermodulating influence of glutamate, aspartate and modulating effects of glycine on excitatory amino acid receptors in rats with different seizure susceptibility were studied. These effects were found to depend on the region and the initial level of excitability of brain. Elimination of difference in total force of excitatory amino acid action between rats with low and high seizure susceptibility was observed in the most of investigated regions.

**Key words:** aspartate, glutamate, glycine, seizure susceptibility.

Поступила 24.09.2003

## ПРОКОАГУЛЯНТНІ Й ФІБРИНОЛІТИЧНІ ВЛАСТИВОСТІ ТКАНИН ГОЛОВНОГО МОЗКУ В НОРМІ ТА ПРИ ХРОНІЧНІЙ ЙОГО ІШЕМІЇ СПРАВА ТА ЗЛІВА

*О.В. Коковська, В.П. Міщенко, Ю.М. Гришко,  
І.В. Міщенко, О.О. Ткач, О.В. Ткаченко*

*Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава*

В експериментах на білих щурах лінії Вістар показано, що в нормі півкулі головного мозку володіють прокоагулянтними та фібринолітичними властивостями, які асиметричні (більш виражені в лівій півкулі, ніж в правій). При хронічній ішемії головного мозку (перев'язка сонної артерії справа та зліва) прокоагулянтні властивості його тканин збільшувалися, а фібринолітичні — зменшувалися. Асиметрія півкуль головного мозку по прокоагулянтним властивостям зникала. При ліво- та правосторонній ішемії головного мозку збільшувалося згортання крові та пригнічувався фібриноліз (більше при ішемії зліва).

**Ключові слова:** півкулі головного мозку, асиметрія гемостазу і фібринолізу, ішемія головного мозку справа та зліва.

Тканини мозку містять речовини (тканинний тромбoplastин, тканинний активатор плазміногену), які впливають на згортання крові та фібриноліз [1–4]. Ці сполуки при різних патологічних станах у тканинах мозку (його ішемія, реперфузія) вивільнюються у

кровообіг та приймають участь у регуляції процесу згортання крові та фібринолізу [2–5].

Однак відомо, що півкулі головного мозку асиметричні у функціональному відношенні як у людини [6, 7], так і у тварин [8]. Більш того, є відомості про їх біохімічну асимет-

рію [7]. Разом з цим асиметричність прокоагулянтних та фібринолітичних компонентів тканин головного мозку зовсім не вивчена. Існують лише дані про асиметрію окремих показників плазмової ланки системи гемостазу у хворих на вегетосудинну дистонію, встановлену на основі аналізу крові, яку отримували з яремних вен справа та зліва [9]. Оцінка прокоагулянтних та фібринолітичних властивостей тканин півкуль головного мозку (правої та лівої) може суттєво доповнити знання в галузі їх функціональної та біохімічної асиметрії й більш адекватно аргументувати їх участь в регуляції процесів згортання крові та фібринолізу. Порушення останніх характерно для ішемічної хвороби мозку та важливе в плані антитромботичної та фібринолітичної терапії цього захворювання [2, 10, 11].

Метою даного дослідження було вивчення особливостей прокоагулянтних та фібринолітичних властивостей тканин півкуль головного мозку щурів в нормі та при експериментальній хронічній ішемії мозку справа та зліва, а також визначення їх ролі в регуляції процесів згортання крові та фібринолізу за цих умов.

**Матеріал і методи.** Експерименти проводили на 25 щурах-самцях лінії Вістар масою 180–220 г, яких утримували на раціоні віварію у відповідності з санітарними нормами. 10 щурів становили контрольну групу та 15 — дослідну, при цьому у 8 щурів викликали хронічну ішемію головного мозку зліва та у 7 — справа. Хронічну недостатність мозкового кровообігу викликали шляхом неповної перев'язки загальної сонної артерії на 7 днів [12] справа або зліва в умовах внутрішньоочеревинного гексеналового наркозу з розрахунку 100 мг на 1 кг маси тіла. Ця модель ішемії головного мозку найбільшою мірою відповідає оклюзії сонної або середньої мозкової артерії, яка часто зустрічається в клініці нервових хвороб [13].

Після вказаного строку у щурів (в умовах гексеналового наркозу) забирали кров шприцем з серця в 3,8 % розчин цитрату натрію з розрахунку 9:1, а також тканини головного мозку справа та зліва. З отриманої крові готували плазму, багату на тромбоцити, шляхом центрифугування при  $25 \text{ c}^{-1}$  протягом 10 хв, для дослідження показників її прокоагулянтних та фібринолітичних властивостей. Перші оцінювали за часом рекальцифікації [14] та тромбіновим часом [15], другі — за часом лізису еуглобулінів плазми [16]. Частину плазми піддавали повторному центрифугуванню протягом 30 хв при  $50 \text{ c}^{-1}$  для осідання в ній тромбоцитів, а потім використовували її як субстрат для визначення впливу гомогенатів, отриманих з півкуль головного мозку. Гомогенати готували в розведенні 1:100 у 0,9 % розчині хло-

риду натрію. Для оцінки їх прокоагулянтних та фібринолітичних властивостей визначали ті ж показники, що і в тромбоцитарній плазмі. У контролі використовували відповідний об'єм 0,9 % розчину хлориду натрію, а в досліді — гомогенату. За різницею показників контролю та досліді робили висновок про прокоагулянтні та фібринолітичні властивості тканин. Так як в різних серіях досліджень абсолютні дані як контрольних, так і дослідних зразків розрізнялися, то для зручності порівняння визначали показники у відносних величинах. Для цього використовували формулу

$$E\% = \frac{K - D}{K} \times 100\%,$$

де  $E\%$  — це різниця відносних величин між собою;  $K$  — контроль;  $D$  — дослід.

Абсолютні величини в кожній серії експериментів піддавали статистичній обробці з використанням  $t$ -критерію Стьюдента.

**Результати та їх обговорення.** У інтактних тварин обидві півкулі головного мозку мають виражені прокоагулянтні властивості, про що свідчить скорочення часу рекальцифікації на 46 % ( $p < 0,01$ ) при занесенні в субстратну плазму гомогенату лівої півкулі та на 26 % ( $p < 0,05$ ) — при занесенні гомогенату правої півкулі (табл. 1).

Така закономірність також характерна і для фібринолітичних властивостей півкуль мозку. Вони більш виражені зліва (21 %), ніж справа (10 %).

При хронічній ішемії головного мозку справа прокоагулянтні властивості гомогенатів значно збільшувалися: в лівій півкулі з 46 до 55 %, а в правій — з 26 до 59 %, при лівосторонній ішемії: в лівій півкулі — з 46 до 59 %, а в правій — з 26 до 59 % (табл. 2).

У разі асиметрії прокоагулянтних властивостей правої та лівої півкуль інтактних тварин при хронічному ішемічному порушенні мозкового кровообігу справа вона залишається, але стає менш вираженою: ліва півкуля — 55 %, права — 59 % ( $p < 0,01$ ), а при ішемії головного мозку зліва асиметрія прокоагулянтних властивостей зовсім зникає, і обидві півкулі однаковою мірою впливають на цей показник ( $E\%$  дорівнює 59 % з кожного боку).

Фібринолітична активність тканин головного мозку при хронічній ішемії мозкового кровообігу справа змінювалася по-різному: в лівій півкулі знижувалася з 21 % у інтактних тварин до 9 % — у дослідних, а в правій — підвищувалася з 10 до 16 %. При ішемічному порушенні мозкового кровообігу зліва, навпаки, в лівій півкулі вона підвищувалася з 10 до 14 %, а в правій — знижувалася з 10 до -11 %. Інакше кажучи, асиметрія фібринолітичних властивостей тканин головного мозку при

Таблиця 1. Вплив гомогенатів півкуль головного мозку інтактних тварин на час рекальцифікації та час лізису еуглобулінів субстратної плазми

Показник	Статист. показник	Контроль з фізіол. розчином	Півкуля	
			ліва	права
Час рекальцифікації, с	M	120,0	64,7	92,0
	m	–	7,9	13,4
	p	–	<0,01	<0,05
	m <sub>1</sub>	–	–	12,6
	p <sub>1</sub>	–	–	<0,05
	E%	–	46,0 %	26,0 %
Фібриноліз еуглобулінів, хв	M	172,8	121,8	152,6
	m	–	23,0	22,8
	p	–	<0,05	>0,05
	m <sub>1</sub>	–	–	8,2
	p <sub>1</sub>	–	–	<0,05
	E%	–	21,0 %	10,0 %

Примітка. Тут і у табл. 2, 3 статистичне порівняння між контролем і дослідом (m, p) та між показниками у лівій та правій півкулях (m<sub>1</sub>, p<sub>1</sub>).

Таблиця 2. Вплив гомогенатів півкуль головного мозку тварин з хронічним ішемічним порушенням мозкового кровообігу на час рекальцифікації та лізису еуглобулінів субстратної плазми

Показник	Статист. показник	Контроль з фізіол. розчином	Ішемія справа		Ішемія зліва	
			ліва півкуля	права півкуля	ліва півкуля	права півкуля
Час рекальцифікації, с	M	93,0	42,0	38,5	38,4	38,2
	m	–	6,7	1,8	1,3	2,0
	p	–	<0,01	<0,01	<0,01	<0,01
	m <sub>1</sub>	–	–	1,5	–	1,2
	p <sub>1</sub>	–	–	<0,05	–	>0,05
	E%	–	55,0 %	59,0 %	59,0 %	59,0 %
Фібриноліз еуглобулінів, хв	M	435,0	395,0	371,0	375,0	484,0
	m	–	23,7	29,6	32,6	32,6
	p	–	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05
	m <sub>1</sub>	–	–	6,0	–	26,7
	p <sub>1</sub>	–	–	<0,05	–	<0,01
	E%	–	9,0 %	15,0 %	14,0 %	–11,0 %

хронічній ішемії справа та зліва зберігалася, набуваючи лише іншої спрямованості.

Можливо було очікувати, що такі реакції тканин головного мозку на їхню ішемію не могли не відобразитися і на показниках крові (табл. 3).

Встановлено, що в крові, яка отримана при ішемічному порушенні мозкового кровообігу зліва та справа, різко збільшилися її прокоагулянтні властивості. Про це свідчить скорочення часу рекальцифікації на 41 % при

порушенні мозкового кровообігу зліва та на 16 % — справа, а також скорочення тромбінового часу на 47,0 % в обох випадках. Крім того, у крові пригнічено фібриноліз: при ішемії зліва на 100,0 %, а справа — на 32,0 %. Отримані дані вказують на те, що в будь-якому випадку ішемії головного мозку збільшуються прокоагулянтні властивості крові та зменшуються фібринолітичні. Найбільш вираженим цей ефект був виявлений при ішемії головного мозку зліва.

Таблиця 3. Зміна деяких показників згортання крові та фібринолізу у щурів з хронічним порушенням мозкового кровообігу справа та зліва

Показник	Статист. показник	Контроль	Ішемія зліва	Ішемія справа
Час рекальцифікації, с	M	77,8	45,2	64,2
	m	4,1	7,6	4,5
	p	–	<0,01	<0,05
	m <sub>1</sub>	–	–	3,8
	p <sub>1</sub>	–	–	<0,05
	E%	–	–	41,0 %
Тромбіновий час, с	M	39,7	22,0	22,0
	m	2,6	0,7	1,1
	p	–	<0,01	<0,01
	m <sub>1</sub>	–	–	0,06
	p <sub>1</sub>	–	–	>0,05
	E%	–	–	47,0 %
Фібриноліз еуглобулінів, хв	M	215,1	431,7	298,0
	m	10,9	71,4	61,0
	p	–	<0,05	>0,05
	m <sub>1</sub>	–	–	44,4
	p <sub>1</sub>	–	–	<0,05
	E%	–	–	100,0 %

Співставляючи результати досліджень гомогенатів тканин півкуль головного мозку з показниками крові можна дійти висновку про те, що підвищення згортання крові та пригнічення її фібринолітичної активності в основному пов'язані зі збільшенням прокоагулянтних і антифібринолітичних властивостей тканин головного мозку у відповідь на ішемію. Такі зміни в півкулях головного мозку, в свою чергу, пов'язані з підвищенням концентрації вторинних продуктів перекисного окиснення ліпідів, яке супроводжує хронічну недостатність мозкового кровообігу [2, 17]. Крім того, прокоагулянтні властивості тканин мозку в результаті його ішемії не тільки підвищилися, але й втратили асиметричність між півкулями, яка притаманна інтактним тваринам. Асимет-

рія є загальним явищем природи, яке має місце на різних рівнях організації (не тільки на рівні органів, але й клітин, клітинних органел, молекул) [18]. Втрата асиметрії при ішемії головного мозку та набуття симетричних функцій (у відношенні прокоагулянтних властивостей), мабуть, є несприятливим моментом, який характеризує глибину порушень функції даного органа. Посилення антифібринолітичних властивостей тканин головного мозку та, відповідно, крові може погіршувати перебіг ішемічного процесу.

Таким чином, прокоагулянтні, фібринолітичні та антифібринолітичні властивості тканин головного мозку можуть суттєво впливати на процеси згортання крові та фібринолізу в загальному кровотоці.

### Список літератури

1. Грицай Н.Н. Тромбоцитозактивні властивості церебральних судів різних тварин і людини: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Львів, 1986. 24 с.
2. Грицай Н.Н., Мищенко В.П. Проблеми гемостаза в неврології. К.: Здоров'я, 2000. 156 с.
3. Литвиненко Н.В. Перекисне окислення ліпідів, фізіологічна антиоксидантна система і гемостаз в тканинах головного мозку в нормі і при різних експериментальних станах і їх регулювання поліпептидом кортексину: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харків, 1994. 16 с.
4. Мищенко В.П., Грицай Н.Н., Литвиненко Н.В., Мищенко І.В. Регуляція тканинами мозку захисних систем крові (антиоксидантної, згортуючої і фібринолітичної) в умовах норми і патології. Архив клин. і експерим. медицини 2001; 10, 2: 189–191.
5. Грицай Н.Н., Мищенко В.П., Мищенко І.В. Значення церебральних судів і тканин мозку в активації перекисного окислення ліпідів і гемостаза при дієті, обмеженій антиоксидантами. Експерим. та клін. медицина 2000; 4: 22–24.

6. Брагина Н.Н., Доброхотова Т.А. Функциональные асимметрии человека. М.: Медицина, 1988. 240 с.
7. Луценко В.К., Карганов М.Ю. Биохимические асимметрии мозга. Нейрохимия 1985; 2: 197–213.
8. Бианки В.А. Асимметрия мозга животных. Л.: Наука, 1985. 293 с.
9. Лаврищева Н.Г. Активность фибриназы и ее асимметрия у больных вегетативно-сосудистой дисфункцией. Мат. съезда «Ферменты в клинической и лабораторной практике»; 22–25 мая 1973 г. М., 1973: 41–43.
10. Виничук С.М. Мозговой инсульт. К., 1988. 52 с.
11. Гусев Е.И., Скворцова В.И., Чекнева Н.С. Лечение острого мозгового инсульта. М., 1997. 140 с.
12. Фісун Ю.Н. Корекція поліпептидними препаратами хронічної дисциркуляторної енцефалопатії II ст.: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харків, 1998. 17 с.
13. Биленко М.В. Ишемические и реперфузионные повреждения органов. М.: Медицина, 1989. 368 с.
14. Bergerhof H., Roka L. Estimation of plasma recalcification time. Zschr. Vitamin, Hormon and Fermentforsch. 1954; 6: 25–39.
15. Сирмаи Е. Новые методы исследования системы свертывания крови. Пробл. гематологии и переливания крови 1957; 6: 66–74.
16. Kowarzyk K., Buluk K. Trombina, proteaze and plasmina. Acta Physiol. Polon. 1954; 5, 1: 35–39.
17. Пурденко Т.Й. Біохімічна асиметрія мозку у щурів в нормі та при хронічній недостатності мозкового кровообігу. Укр. мед. альманах 2002; 5, 6: 113–115.
18. Полюхов О.М. Межполушарная асимметрия мозга, лево-, праворукость. Журн. практ. лікаря 2002; 2: 34–36.

#### ПРОКОАГУЛЯНТНЫЕ И ФИБРИНОЛИТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ТКАНЕЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА В НОРМЕ И ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЕГО ИШЕМИИ СПРАВА И СЛЕВА

*О.В. Кокковская, В.П. Мищенко, Ю.М. Гришко, И.В. Мищенко, Е.А. Ткач, Е.В. Ткаченко*

В экспериментах на белых крысах линии Вистар показано, что в условиях нормы полушария головного мозга обладают прокоагулянтными и фибринолитическими свойствами, которые асимметричны (более выражены в левом полушарии, чем в правом). При хронической ишемии головного мозга (перевязка сонной артерии справа и слева) прокоагулянтные свойства его тканей возрастали, а фибринолитические — уменьшались. Асимметрия полушарий головного мозга по прокоагулянтным свойствам исчезала. При лево- и правосторонней ишемии головного мозга возрастало свертывание крови и ингибировался фибринолиз (больше при ишемии слева).

*Ключевые слова:* полушария головного мозга, асимметрия гемостаза и фибринолиза, ишемия головного мозга справа и слева.

#### THE PROCOAGULATIVE AND FIBRINOLYTIC BRAIN TISSUES PROPERTIES UNDER PHYSIOLOGICAL CONDITIONS AND AT ITS CHRONIC LEFT AND RIGHT-SIDED ISCHEMIA

*O.V. Kokovskaya, V.P. Mistchenko, U.M. Grishko, I.V. Mistchenko, E.A. Tkach, E.V. Tkachenko*

In experiments on the white Wistar rats it is show that under the physiological conditions the brain hemispheres possess the procoagulative and fibrinolytic features which are asymmetrical (more expressed in the left hemisphere than in the right one). At the chronic brain ischemia (the left and the right carotid artery ligation) the procoagulative properties of its tissues increase and the fibrinolytic ones decrease. The brain hemispheres according to their procoagulative feaures lose their asymmetry. Coagulation of blood increases and its fibrinolysis is inhibited (mainly at the left-sided ischemia) at the left and right-sided brain ischemia.

*Key words:* brain hemispheres, asymmetry of hemostasis and fibrinolysis, right and left-sided brain ischemia.

*Поступила 11.05.2002*

## ОРГАНОСИСТЕМАТИКА ШЛУНКА ЛЮДИНИ: МОРФОМЕТРИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ТАКСОНОМІЧНОЇ КЛАСИФІКАЦІЇ

*В.О. Ольховський*

*Харківський державний медичний університет*

Наведено результати власного дослідження органосистематики шлунка людини на основі 381 стандартизованого протоколу клінічної морфометрії та обґрунтовано його уніфіковану класифікацію. Остання базується на застосуванні таксономічних кодів, що складаються з переліку цифр, які унікально відображають класифікаційний рівень, класифікаційний підрівень та форму шлунка. Вказана класифікація може бути доповнена на різних рівнях. У дослідженні виявлено 15 класифікаційних типів. До типових анатомічних варіантів шлунка належать гострокутний вертикальний гачок, прямокутний вертикальний гачок та ширококутний косий гачок.

**Ключові слова:** анатомія шлунка, органосистематика, таксономічна класифікація.

Інтенсивний розвиток методів морфометрії та накопичення фактів щодо індивідуальної анатомічної мінливості організму людини вимагають подальших методологічних пошуків адекватної системи упорядкування відомих та нових даних з варіантної анатомії її органів [1]. Дослідження анатомії шлунка стосуються багатьох питань його будови — положення відносно вісі тіла, форми, просторової організації та ін. [2–4]. Однак дані щодо системно-класифікаційних розробок варіантної анатомії шлунка з позицій органосистематики як концепції впорядкованості внутрішніх і зовнішніх взаємозв'язків органів відсутні. Морфометодологічна проблема знайшла відображення у працях як вітчизняних [5], так і закордонних фахівців [6]. Обґрунтування принципів вирішення проблеми багатofакторної уніфікованої класифікації анатомії шлунка людини і стало метою даного дослідження.

**Матеріал і методи.** Вивчення анатомії шлунка проведено серед 381 особи (192 чол. та 189 жінок) від 19 до 62 (в середньому  $(37,0 \pm 5,8)$ ) років. До програми дослідження входило визначення сомато- та органометричних показників шлунка. Для виконання органометричних вимірів застосовано клініко-анатомічну технологію променевого обстеження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту з його попереднім контрастуванням. Для морфометричної стандартизації результатів дослідження розроблено спеціальний стандартизований морфометричний протокол. Для статистичного узагальнення результатів застосовано стандартні методи біометрії [7]. При розробці таксономічної класифікації використано принципи системного аналізу та органосистематики [8]. Виконання задач дослідження

проведено на трьох рівнях складності: перший — вивчення частоти та характеру органометричних показників шлунка; другий — аналіз особливостей соматовісцеральних взаємовідношень шлунка; третій — виконання технології таксономічної класифікації шлунка на принципах органосистематики.

**Результати та їх обговорення.** Виходячи з концептуальних положень програми дослідження, анатомію шлунка людини вивчено у взаємозв'язку з основними соматометричними показниками. Зокрема, до їх переліку входило: соматотип, зріст та маса тіла, вікостативна належність та індекс Кетле.

Узагальнюючи виявлені взаємозв'язки багатofакторної системи сомато- та органометричних ознак за допомогою апарату кореляційного аналізу та базуючись на властивостях кореляційних показників, нами для кожного фактора розраховано коефіцієнт системоутворення ( $R_{KC}$ ). Вказаний коефіцієнт дорівнює середньому значенню достовірних взаємозв'язків та є критерієм відбору системоутворюючих факторів.

По результатах дослідження коефіцієнтів системоутворення можна констатувати, що найбільш впливовим на анатомічні особливості шлунка соматометричним фактором є соматотип обстежених ( $R_{KC}=0,523$ ), тоді як серед органометричних факторів провідна роль належить положенню шлунка ( $R_{KC}=0,483$ ). Вказані системоутворюючі фактори займають відповідно перше та друге рангові місця.

За одержаними у проведеному дослідженні даними встановлено, що органометричними критеріями типологічної класифікації шлунка є його положення (вертикальне, косе, горизонтальне), величина кута Гіса (гострий, прямий, тупий) та анатомічні варіанти форми

*Класифікаційна органосистематика: частота та ранговий розподіл  
анатомічних варіантів шлунка людини*

Органометричні ознаки шлунка			Таксономічний код	Анатомічні варіанти			
положення	кут Гіса	форма		частота, (P±m) %		ранг, ρ	
1. Вертикальне	1.1. Гострий	Гачок	1.1.1	78,0±2,1	70,9±2,3	70,1±2,3	1
		Ріг	1.1.2			0,8±0,5	11,5
		Реторта	1.1.3			–	–
		Пісковий годинник	1.1.4			–	–
		Конус	1.1.5			–	–
	1.2. Прямий	Гачок	1.2.1		5,5±1,2	5,5±1,2	2
		Ріг	1.2.2			–	–
		Реторта	1.2.3			–	–
		Пісковий годинник	1.2.4			–	–
		Конус	1.2.5			–	–
	1.3. Тупий	Гачок	1.3.1		1,6±0,6	1,6±0,6	8,5
		Ріг	1.3.2			–	–
		Реторта	1.3.3			–	–
		Пісковий годинник	1.3.4			–	–
		Конус	1.3.5			–	–
2. Косе	2.1. Гострий	Гачок	2.1.1	17,3±1,9	3,9±1,0	3,1±0,9	4,5
		Ріг	2.1.2			0,8±0,5	11,5
		Реторта	2.1.3			–	–
		Пісковий годинник	2.1.4			–	–
		Конус	2.1.5			–	–
	2.2. Прямий	Гачок	2.2.1		4,7±1,1	2,4±0,8	6,5
		Ріг	2.2.2			2,4±0,8	6,5
		Реторта	2.2.3			–	–
		Пісковий годинник	2.2.4			–	–
		Конус	2.2.5			–	–
	2.3. Тупий	Гачок	2.3.1		8,6±1,4	4,7±1,6	3
		Ріг	2.3.2			1,6±0,6	8,5
		Реторта	2.3.3			1,6±0,6	8,5
		Пісковий годинник	2.3.4			0,8±0,5	11,5
		Конус	2.3.5			–	–
3. Горизонтальне	3.1. Гострий	Гачок	3.1.1	4,7±1,1	1,6±0,6	0,8±0,5	11,5
		Ріг	3.1.2			–	–
		Реторта	3.1.3			–	–
		Пісковий годинник	3.1.4			–	–
		Конус	3.1.5			0,8±0,5	11,5
	3.2. Прямий	Гачок	3.2.1		–	–	–
		Ріг	3.2.2			–	–
		Реторта	3.2.3			–	–
		Пісковий годинник	3.2.4			–	–
		Конус	3.2.5			–	–
	3.3. Тупий	Гачок	3.3.1		3,1±0,9	–	–
		Ріг	3.3.2			3,1±0,9	4,5
		Реторта	3.3.3			–	–
		Пісковий годинник	3.3.4			–	–
		Конус	3.3.5			–	–
<b>Всього</b>				<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	<b>100,0</b>	



шлунка (гачко-, рого- чи конусоподібний, у формі реторти чи піскового годинника). Отже, анатомічну типологію шлунка можна класифікувати за вказаними органометричними кількісно-якісними ознаками.

Для створення органометричної класифікації шлунка застосовано принципи кількісно-якісної таксономії [9], які, у доповненні з одержаною нами частотою анатомічних варіантів становили основу класифікаційної органосистематики шлунка (таблиця). Як показано у таблиці, для стандартизованої органосистематики шлунка застосовано таксономічний код, який складається із переліку цифр, що унікально відображають класифікаційний рівень шлунка (наприклад, 1.0.0 — вертикальне положення шлунка), класифікаційний підрівень (наприклад, 1.1.0 — вертикальне положення шлунка у поєднанні з гострим кутом Гіса) та власне форму шлунка (наприклад, 1.1.1 — вертикальне положення шлунка у поєднанні з гострим кутом Гіса та з гачкоподібною його формою).

Вказана класифікація може бути доповнена і на класифікаційному рівні, і на підрівнях, а також іншими формами шлунка. Однак із 45 можливих таксономічних варіантів, як показало дослідження, виявлено лише 15, а до типових анатомічних варіантів шлунка людини можна віднести: гострокутний вертикальний гачкоподібний шлунок (таксономічний код 1.1.1), частота якого у обстеженій популяції становить  $(70,1 \pm 2,3) \%$ ; прямокутний вертикальний гачкоподібний шлунок (таксономічний код 1.2.1), частота якого у популяції становить  $(5,5 \pm 1,2) \%$ ; ширококутний косий гачкоподібний шлунок (таксономічний код 2.3.1), частота якого у популяції становить  $(4,7 \pm 1,6) \%$ .

### Список літератури

1. *Беков Д.Б., Вовк Ю.Н.* Учение об индивидуальной анатомической изменчивости акад. В.Н. Шевкуненко в морфологических исследованиях. Вісн. проблем біології і медицини 2003; 1, 3: 3–6.
2. *Максимович А.А.* Типы положения желудка. Тр. XV съезда Российских хирургов. Л., 1923: 55–57.
3. *Иоселиани Г.Д.* Особенности формы и расположения желудка и двенадцатиперстной кишки. Тбилиси: Мецниереба, 1963: 3–42.
4. Индивидуальная анатомическая изменчивость органов, систем и формы тела человека; Под ред. Д.Б. Бекова. К.: Здоров'я, 1988. 224 с.
5. *Шапаренко П.П., Шевченко В.М., Яцик Н.В.* Вікові закономірності розвитку компонентного складу маси тіла. Наук. пр. III Нац. конгресу АГЕТ України «Актуальні питання морфології». Київ, 21–23 жовтня 2002 р. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002: 345–346.
6. *Peter L.T. Wilan, Johan R.* Hampherson Concepts of variation and normality in morphology: important issues at risk of neglect in modern undergraduate medical sources. Clinical Anatomy 1999; 12, 3: 186–190.
7. *Автандилов Г.Г.* Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 383 с.
8. *Шиган Е.В.* Методы системного анализа в социально-гигиенических исследованиях. М.: Медицина, 1991. 210 с.
9. *Павлинов И.Я.* Таксономические категории. БМЭ; 3-е изд. М., 1985; 24: 483–484.

### ОРГАНСИСТЕМАТИКА ЖЕЛУДКА ЧЕЛОВЕКА: МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ТАКСОНОМИЧЕСКОЙ КЛАССИФИКАЦИИ

*В.А. Ольховский*

Приведены результаты собственного исследования органосистематики желудка человека на основе 381 стандартизованного протокола клинической морфометрии и обоснована его унифицированная

В той же час при домінуванні вказаних анатомічних варіантів шлунка (гачкоподібна форма з різним кутом Гіса при вертикальному або косому його положенні) існують інші анатомічні варіанти, які не можна вважати типовими (таблиця), оскільки їх частота коливається у межах від  $(0,8 \pm 0,5)$  (таксономічні коди 1.2.2; 2.1.2; 2.3.4; 3.3.1; 3.1.5) до  $(3,1 \pm 0,9) \%$  (таксономічний код 3.3.2).

### Висновки

1. Таксонометрична класифікація шлунка людини враховує органометричну гетерогенність анатомії шлунка за основними морфометричними показниками та його просторову організацію.

2. Класифікація містить у собі 45 можливих таксономічних типів, 15 із яких відображені за результатами власного дослідження, що дозволило визначити типові анатомічні варіанти.

3. Найбільш поширеними анатомічними варіантами шлунка є: гострокутний вертикальний гачок (таксономічний код 1.1.1), частота якого у популяції становить  $(70,1 \pm 2,3) \%$ ; прямокутний вертикальний гачок (таксономічний код 1.2.1), частота якого у популяції становить  $(5,5 \pm 1,2) \%$ ; ширококутний косий гачок (таксономічний код 2.3.1), частота якого у популяції становить  $(4,7 \pm 1,6) \%$ .

Впровадження морфометрично обґрунтованої таксономічної класифікації дозволяє застосовувати її не тільки з морфологічною метою, але й у поєднанні з клініко-функціональними показниками шлунка (наприклад, серед хворих на виразкову хворобу). Подальші дослідження типової анатомії шлунка людини нададуть змогу доповнювати запропоновану класифікацію відповідними функціональними таксонами.

классификация. Последняя базируется на использовании таксономических кодов, состоящих из перечня цифр, которые уникально отражают классификационный уровень, классификационный подуровень и форму желудка. Указанная классификация может дополняться на различных уровнях. В исследовании установлено 15 классификационных типов. К типичным анатомическим вариантам желудка относятся остроугольный вертикальный крючок, прямоугольный вертикальный крючок и широкоугольный косой крючок.

**Ключевые слова:** анатомия желудка, органосистематика, таксономическая классификация.

#### THE ORGANOSYSTEMATIZATION OF THE HUMAN STOMACH: MORPHOMETRICAL BASIS OF THE TAXONOMIC CLASSIFICATION

*V.O. Olkhovsky*

Results of the own investigations of the organosystematization of the human stomach were reduced on the base of 381 standard reports of clinical morphometrics and the unificational classification was based. The last is based on the utilization of taxonal codes which consist of the list with figures. They reflect classificational level, sublevel and the form of the stomach. Indicated classification may complete and in different levels. 15 classificational types were determined in the investigation. The typical anatomical variants of the stomach consist vertical hook with sharp angle, vertical hook with right angle and oblique hook with wide angle.

**Key words:** anatomy of the stomach, organosystematization, taxonomic classification.

Поступила 18.08.2003

## СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОСЛОЖНЕННОГО ХОЛЕЦИСТИТА В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ (ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

**Е.П. Яковцов, И.В. Сорокина\*, Н.И. Горголь\***

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

*\*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучены особенности течения осложненного холецистита у молодых и пожилых больных. Показано, что у пожилых больных патологический процесс развивается на фоне инволютивно-дистрофических, склеротических и атрофических изменений, сочетающихся с вялой регенерацией, отсутствием компенсаторно-приспособительных процессов и резким угнетением местных иммунных реакций, что обуславливает развитие тяжелого гнойно-деструктивного процесса у этих больных.

**Ключевые слова:** холецистит, возрастной аспект, иммуноморфология.

Актуальность проблемы холецистита обусловлена, во-первых, широкой распространенностью этой патологии среди взрослого населения Украины, а во-вторых, тем фактором, что часто холециститом страдают люди старческого и пожилого возраста, характеризующиеся особым нейроиммуноэндокринным статусом, обуславливающим нетипичное, часто тяжелое течение холецистита [1, 2]. Несмотря на достижения современной медицины в вопросах хирургического лечения холецистита, отсутствуют фундаментальные работы о влиянии возрастных особенностей желчного пузыря на развитие и характер течения осложненных форм этого заболевания.

Цель данной работы — выявить морфофункциональные особенности осложненного холецистита в пожилом возрасте.

**Материал и методы.** В основу работы положено сравнительное морфологическое исследование характера течения осложненного

холецистита у молодых (25–45 лет) и пожилых (60–80 лет) лиц.

Исследовали удаленные в ходе холецистэктомии желчные пузыри. Для морфологического исследования из стенки желчного пузыря через всю его толщу вырезали кусочки, фиксировали их в 10 % растворе нейтрального формалина, заливали в парафин. Гистологические срезы толщиной  $(4-5) \cdot 10^{-6}$  м окрашивали гематоксилин-эозином, пикрофуксином по ван Гизон, по Хейлу, по Нисслию, методом Фельгена–Россенбека (на ДНП) и методом Браше (на РНП), ставили ШИК-реакцию по Мак-Манусу–Хочкису, а также применяли серебрение азотнокислым серебром. Изучение и фотографирование микропрепаратов проводили на микроскопе Olympus BX-41.

Иммуноморфологическое исследование проводили на парафиновых срезах толщиной 5–6 мкм непрямым методом Кунса по методике Brosmann. Иммунные клетки дифференци-

ровали с помощью моноклональных антител (МКА) к различным типам клеток фирмы Chemicon (USA). Использовали LT8 (CD8), LT4 (CD4), LT3 (CD3), LT22 (CD22), LNK16 (CD16), LD18 (CD18). Коллагены типировали МКА к коллагенам I, III, IV и V типов. В качестве люминесцентной метки использовали F(ab)-2 — фрагменты кроличьих антител против иммуноглобулинов мыши, меченных ФИТЦ. Клетки-носители IgM, IgA, IgG определяли прямым методом Кунса с люминесцирующими антисыворотками (производство НИИ им. Гамалеи, г. Москва). Препараты изучали в люминесцентном микроскопе МЛ-2 с использованием светофильтров: ФС-1-2, ЗС-24, БС-8-2, УФС-6-3.

**Результаты и их обсуждение.** В слизистой оболочке молодых больных были обнаружены различной величины участки десквамации эпителия, на значительной протяженности покровный эпителий отсутствует (рис. 1). Интраэпителиально выявлены нейтрофильные лейкоциты (CD18). Между эпителиоцитами часто отмечались CD3, CD4, CD8, CD22. Слизистая оболочка с участками некрозов, местами достигающих мышечного слоя. Ходы Льюиса древовидно извитые, в их просветах и вокруг обнаружены бесструктурные некротические массы, густо инфильтрированные нейтрофильными лейкоцитами (CD18). Субэпителиальные базальные мембраны ШИК-позитивные, тонкие, равномерно окрашенные, содержащие коллаген IV типа. Очагово, в местах десквамации эпителиоцитов, выявлены иммунные комплексы, состоящие из IgM, IgG и IgA. Соединительнотканый каркас слизистой представлен нежно-волокнистыми структурами, дающими умеренное ШИК-позитивное окрашивание. В составе соединительнотканного компонента определены оба типа интерстициальных коллагенов без заметного преобладания какого-либо из них.

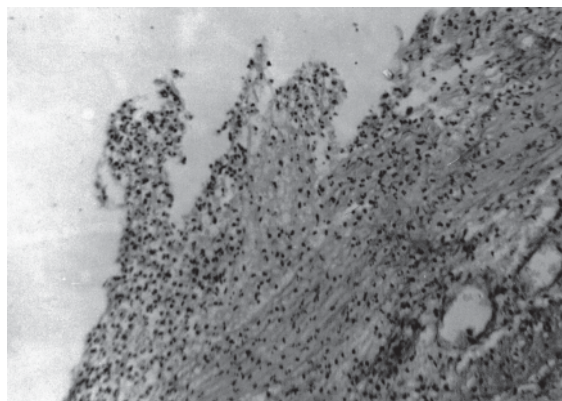


Рис. 1. Участок десквамации эпителия, диффузно инфильтрированный нейтрофильными лейкоцитами. Окраска по ван Гизон. x 200

На значительной протяженности обнаружены поля грануляционной ткани, граничащие с участками некрозов. В грануляционной ткани имела место выраженная инфильтрация нейтрофильными лейкоцитами (CD18) с примесью лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD22) и макрофагов (CD56), а также очаги кровоизлияний и вторичных некрозов. В очагах некрозов обнаружена высокая интенсивность ШИК-реакции.

Собственная пластинка слизистой оболочки отечна, диффузно инфильтрирована нейтрофильными лейкоцитами. Среди элементов клеточной инфильтрации 70,0 % составили CD18; 20,0 % — CD3, CD4, CD8, CD22; 5,0 % — CD56 и 5,0 % — плазмобласты (IgM, IgA, IgG). Соотношение плазмциты: макрофаги: лимфоциты: нейтрофилы составило 1,0:1,0:4,0:14,0. Хейл-положительные вещества представлены в виде аморфных структур в отечной строме собственной пластинки. Сосуды собственной пластинки, преимущественно капилляры, полнокровны, с лейкостазами, микротромбами и периваскулярными диапедезными кровоизлияниями. В просвете сосудов часто отмечали лейкоцитарно-эндотелиальные контакты. В более крупных сосудах также выражено полнокровие, краевое стояние лейкоцитов. Субэндотелиальные базальные мембраны ШИК-позитивные, равномерно окрашенные. В них выявлено умеренное, местами яркое свечение коллагена IV типа — основного составляющего элемента базальных мембран [3], а на поверхности последних — очаговая фиксация иммунных комплексов указанного характера. При окраске по ван Гизон в участках склероза обнаружены грубые интенсивно фуксифильные волокнистые структуры, дающие при ШИК-реакции интенсивное окрашивание. В этих зонах преобладал коллаген I типа. В очагах некрозов волокнистые структуры характеризовались очаговой пикринофилией, фрагментацией и лизисом.

Реакцией Браше выявлено снижение содержания РНП во всех структурных компонентах. В цитоплазме плазматических клеток обнаружено интенсивное пиронинофильное окрашивание. Содержание ДНП также снижено, за исключением интенсивного окрашивания ядерного хроматина в клетках инфильтрата.

Расположенный под собственной пластинкой мышечный слой представлен гладкомышечными волокнами неравномерной величины, местами с признаками выраженной гипертрофии (рис. 2). Участки истончения мышечных волокон редки. Межмышечная соединительная ткань отечна, диффузно инфильтрирована нейтрофильными лейкоцитами, с примесью лимфоцитов, макрофагов, плазматиче-

ских клеток. Сосуды резко полнокровны, с лейкостазами, периваскулярными диапедезными кровоизлияниями. Местами развивались деструктивные и деструктивно-пролиферативные тромбоваскулиты. Хейл-позитивные вещества обнаружены в стенках отечных сосудов в значительном количестве. Крупные сосуды с явлениями полнокровия и краевого стояния лейкоцитов, с интенсивно ШИК-позитивными базальными мембранами. Окраска срезов по ван Гизон дает выраженную фуксинофилию в межмышечной соединительной ткани, здесь же обнаружены Хейл-позитивные вещества.

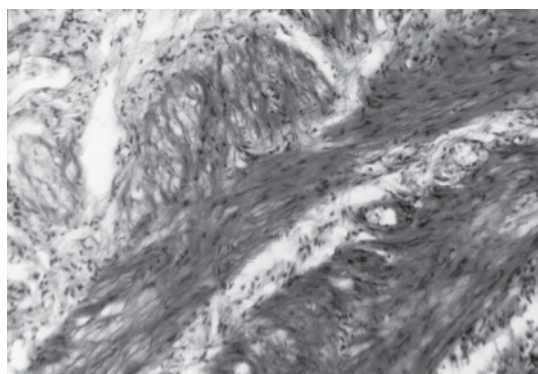


Рис. 2. Гладкомышечный слой с признаками выраженной гипертрофии волокон. Окраска гематоксилин-эозином. x 400

В результате исследования нервных элементов желчного пузыря выявлены изменения в нервных волокнах, нервных клетках и ганглиях. В нервных клетках при окраске по Нисслию обнаружены сегментарный или тотальный хроматолит и кариолизис с появлением клеток-теней, набухание и вакуолизация цитоплазмы, сморщивание клеток (рис. 3). В ходе импрегнации серебром выявлены гиперимпрегнация, натечки нейроплазмы и образование пуговчатых и булавовидных утолщений,

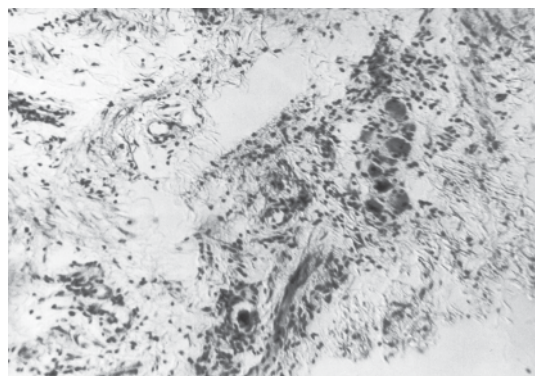


Рис. 3. Сегментарный/тотальный хроматолит и кариолизис с появлением клеток-теней, набухание и вакуолизация цитоплазмы в нервных клетках. Окраска по Нисслию. x 200

а также вакуолизация нейроплазмы. В части волокон импрегнация волокон нормальная или слабовыраженная. В очагах некроза отмечены расплавление нервных волокон и полное их исчезновение. В части наблюдений воспалительная инфильтрация распространена на нервные волокна, маскируя их и затрудняя идентификацию.

Субсерозная оболочка с явлениями отека и выраженной диффузной инфильтрацией указанного характера, с обрывками спаек и массивными наложениями фибрина, дающего интенсивную ШИК-положительную реакцию. Кровеносные сосуды резко полнокровны, с лейкостазами, микротромбами и периваскулярными диапедезными кровоизлияниями. Хейл-позитивные вещества обнаружены в межучточном веществе в значительном количестве, что свидетельствовало о значительном содержании кислых ГАГ.

У пожилых больных при микроскопическом исследовании слизистой оболочки в большом количестве обнаружены участки деструкции и полного отсутствия эпителия. Выявлены участки изъязвлений и некрозов, достигающих мышечного слоя и проникающих в него. Интраэпителиально в большом количестве обнаружены нейтрофильные лейкоциты (CD18) (рис. 4). Ходы Люшка древовидно извитые, проникали глубоко в мышечный слой. В просветах ходов, в отдельных участках и на поверхности обнаружены бесструктурные некротические массы, густо инфильтрированные полиморфно-ядерными лейкоцитами (CD18). Субэпителиальные базальные мембраны ШИК-позитивные, утолщенные, неравномерно окрашенные. В их составе выявлено резкое усиление интенсивности свечения коллагена IV типа. На поверхности базальной мембраны очагово выявлены сложные по составу иммунные комплексы, содержащие IgA, IgM и IgG.

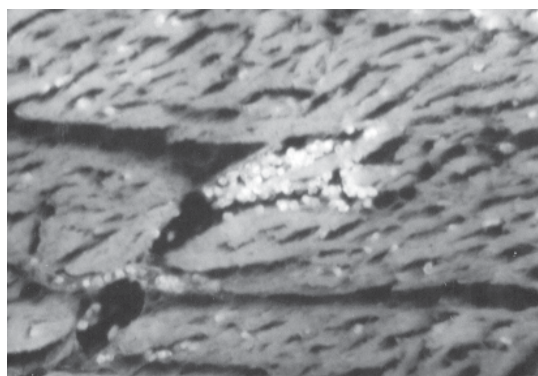


Рис. 4. Обилие нейтрофильных гранулоцитов (CD18) в слизистой желчного пузыря больного пожилого возраста. Непрямой метод Кунса с МКА CD18. x 220

Соединительнотканый каркас слизистой представлен прерывистыми волокнистыми структурами, дающими в участках склероза сильное ШИК-позитивное окрашивание и содержащими преимущественно коллаген I типа. Известно, что коллаген I типа является зрелым интерстициальным коллагеном [4].

Собственная пластинка слизистой оболочки неравномерно склерозирована, отечна, диффузно инфильтрирована нейтрофильными лейкоцитами с примесью единичных макрофагов и лимфоидных элементов, частично наблюдений с явлениями геморрагического пропитывания. Среди клеточных инфильтратов 80,0 % составляли CD18; 15,5 % — CD3, CD4, CD8, CD22 и только 3,0 % — CD56; 1,5 % — плазматические клетки с IgM, IgA, IgG. Соотношение плазмоциты: макрофаги: лимфоциты: нейтрофилы составило 0,3:0,6:3,1:16,0. Хейл-положительные вещества — в виде аморфных структур в отечной строме собственной пластинки. Сосуды собственной пластинки, представленные немногочисленными капиллярами, полнокровны, с лейкостазами, микротромбами и периваскулярными диапедезными кровоизлияниями. Обращает на себя внимание тот факт, что внутрисосудистые лейко-эндотелиальные контакты также очень редки. Субэндотелиальные базальные мембраны утолщенные, ШИК-позитивные, неравномерно окрашенные. При окраске по ван Гизон в собственной пластинке в участках склероза обнаружены грубые интенсивно фуксинофильные волокнистые структуры, дающие при ШИК-реакции интенсивное окрашивание. В участках деструкции волокнистые структуры характеризовались очаговой пикринофилией.

При окрашивании по Браше отмечено снижение содержания РНП во всех структурных компонентах, за исключением цитоплазмы отдельных плазмочитов, дающих интенсивное пиронинофильное окрашивание.

При окрашивании по Фельгену–Россенбеку определены снижение содержания ДНП в ядрах эпителиоцитов, эндотелиоцитов и высокая интенсивность окрашивания ядерного хроматина в элементах воспалительного инфильтрата.

В мышечном слое встречались участки значительного истончения мышечных волокон вплоть до полного их исчезновения, с замещением участков атрофии фиброзной тканью. Саркоплазма мышечных волокон вакуолизована. В отдельных группах мышечных волокон обнаружены очаги миоцитолита. Межмышечная соединительная ткань расширена, отечна, диффузно инфильтрирована нейтрофильными лейкоцитами. Сосуды резко полнокровны, с лейкостазами, периваскулярными

диапедезными кровоизлияниями. Местами имело место развитие деструктивных и деструктивно-пролиферативных тромбоваскулитов. Хейл-позитивные вещества обнаружены в стенках отечных сосудов в значительном количестве. Крупные сосуды с явлениями склероза и гиалиноза сосудистых стенок, с утолщенными интенсивно ШИК-позитивными базальными мембранами, явлениями тромбоза. Встречались гипо- и аваскулярные участки. При окраске срезов по ван Гизон отмечена выраженная фуксинофилия в межмышечной соединительной ткани, здесь же обнаружены Хейл-позитивные вещества.

Грануляционная ткань, распространяющаяся вглубь мышечного и субсерозного слоев, диффузно инфильтрирована нейтрофильными лейкоцитами, в ней встречались очаги вторичных некрозов и кровоизлияний. Волокнистые структуры грануляционной ткани нежно-фуксинофильные, не имеют пучкового строения, что свидетельствует о нарушении ее созревания.

При исследовании интрамуральных нервных элементов установлено, что нервные пучки гипертрофированы, с явлениями фиброза и пролиферацией шванновских клеток. Воспалительная инфильтрация распространена на нервные волокна, маскируя их и затрудняя идентификацию (рис. 5). При импрегнации серебром обнаружено, что большая часть волокон характеризуется гиперимпрегнацией, образованием булавовидных утолщений, а также вакуолизацией нейроплазмы, часть волокон — нормальной и слабовыраженной импрегнацией. В очагах некроза отмечены явления глубокой деструкции с расплавлением нервных волокон и полным их исчезновением. В нервных клетках при окраске по Нисслю обнаружены сегментарный или тотальный хроматолит и тигролиз, кариолизис с появлением клеток-теней, набухание и вакуолизация цитоплазмы, сморщивание клеток, сателлитоз.

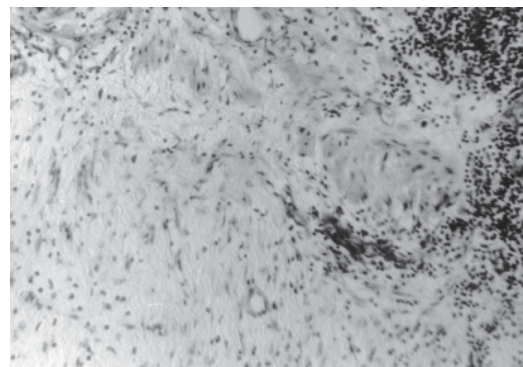


Рис. 5. Воспалительная инфильтрация, распространяющаяся на нервное волокно. Окраска по Нисслю. x 400

Субсерозная оболочка с явлениями неравномерного, местами выраженного склероза, отека и диффузной инфильтрацией нейтрофильными лейкоцитами, с обрывками спаек и массивными наложениями фибрина, дающего интенсивную ШИК-положительную реакцию. Кровеносные сосуды полнокровны, с лейкостазами, микротромбами и периваскулярными диапедезными кровоизлияниями. Встречались гипо- и аваскулярные участки. При окраске по ван Гизон выявлена умеренная, а местами выраженная фуксинофилия, свидетельствующая о выраженности склеротических процессов.

#### Выводы

1. В старшей возрастной группе во всех слоях стенки желчного пузыря усилены склеротические процессы вследствие активации синтеза коллагена I типа в строме и IV типа в субэпителиальных базальных мембранах. В стенках сосудов склеротические процессы связаны с появлением интерстициального коллагена III типа и активацией образования коллагена IV типа в субэндотелиальных базальных мембранах с поражением интрамуральной нервной системы и отсутствием компенсаторно-приспособительных процессов.

2. Изменения клеточного состава инфильтратов (угнетение образования плазмобластов, способных синтезировать IgM, IgA и IgG, и слабовыраженная макрофагальная ре-

акция) подтверждают факт снижения местной реактивности в старшей возрастной группе, в силу чего защитно-воспалительная реакция в желчном пузыре чаще, чем у молодых больных, трансформировалась в тяжелый гнойно-деструктивный процесс.

3. Замещение молодого и функционально активного коллагена III типа на более зрелый и менее активный коллаген I типа в субэпителиальном слое слизистой оболочки, наряду с особенностями местных иммунных реакций, приводит к нарушению пролиферации, дифференцировки и в конце концов к регенерации эпителиального покрова слизистой желчного пузыря у пожилых людей.

4. При осложненном хроническом холецистите у пожилых больных в воспалительном инфильтрате преобладают нейтрофильные гранулоциты, тогда как макрофагальная реакция, процесс трансформации В-лимфоцитов в плазмобласты, синтез ИЛ-1 соответствующими клетками резко угнетены. Снижена интенсивность репаративной регенерации, что проявляется, в частности, торможением коллагенообразования III типа.

5. Характер воспалительной инфильтрации, с одной стороны, и коллагенопродукции — с другой, определяют тяжесть гнойно-деструктивного процесса, при котором некротические изменения распространяются и на мышечный слой стенки желчного пузыря.

#### Список литературы

1. Евсеев М.А. Особенности лечебной тактики при остром холецистите у больных старческого возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2000. 22 с.
2. Pocard M., Frileux P., Vaillant J. et al. Reanimation en chirurgie digestive: Devenir des patients ages. Ann. chir. 2001; 126, 2: 127–132.
3. Iwahashi M., Muragaki Y., Ooshima A., Nakano R. Decreased type IV collagen expression by human decidua in spontaneous abortion. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1996; 81: 2925–2929.
4. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство; Под ред. Д.С. Саркисова. М.: Медицина, 1978. 446 с.

#### ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА УСКЛАДНЕНОГО ХОЛЕЦИСТИТУ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ (ІМУНОМОРФОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

*Є.П. Яковцов, І.В. Сорокіна, Н.І. Горголь*

Вивчено особливості перебігу ускладненого холециститу у хворих молодого та похилого віку. Показано, що у хворих похилого віку патологічний процес розвивається на тлі інволютивно-дистрофічних, склеротичних та атрофічних змін, поєднаних з недостатньою регенерацією, відсутністю компенсаторно-приспосувальних процесів та різким пригніченням місцевих імунних реакцій, що зумовлює розвиток важкого гнійно-деструктивного процесу у цих хворих.

**Ключові слова:** холецистит, віковий аспект, імуноморфологія.

#### COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF COMPLICATED CHOLECYSTITIS IN AGE ASPECT (IMMUNOMORPHOLOGICAL STUDY)

*E.P. Yakovtsov, I.V. Sorokina, N.I. Gorgol*

The peculiarities of the course of complicated cholecystitis in young and elderly patients were studied. It was shown, that the pathological process develop in elderly patients against a background of involutive degenerative sclerotic and atrophic changes in combination with slow regeneration, absence of compensation-adaptation processes and sharp inhibition of local immune reactions, which is responsible for development of severe purulent destructive process in these patients.

**Key words:** cholecystitis, age-related aspect, immunomorphology.

Поступила 31.03.2003

## ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ПРИ ДІЇ ПРИРОДНИХ ТКАНІННИХ ПРЕПАРАТІВ

*Н.П. Субота, І.М. Щербак*

*Харківський державний педагогічний університет ім. Г.С. Сковороди*

Вивчено загальний стан щурів і показники функціонального стану печінки (білоксинтетична, детоксикаційна, пігментоутворююча і пігментовидільна функції, ліпідний та вуглеводний обмін та ступінь порушення цілісності гепатоцитів) при дії екстракту хоріона (10 тиж гестації зародка людини) упродовж одномісячного парентерального введення (1,0 мл 1 раз на добу). Доведено, що препарат не впливає на вивчені показники, однак незначною мірою стимулює білоксинтетичну функцію та активність мікросомальних ферментів.

**Ключові слова:** функціональний стан печінки, екстракт хоріона, зародок людини.

Розробки в галузі виробництва нових ефективних біопрепаратів, необхідних для використання у клінічній медицині, потребують вивчення впливу цих препаратів на метаболічні системи організму за фізіологічних умов його життєдіяльності.

Одним з етапів дослідження механізмів дії нових біопрепаратів є моніторинг показників, які характеризують функціональний стан печінки [1]. Виходячи з цього, метою роботи є вивчення динаміки функціонального стану печінки щурів при дії нового біопрепарату, вилученого у вигляді екстракту із хоріона людини 10 тиж гестації зародка.

Раніше з використанням модельних систем *in vitro*, а також *in vivo* було доведено імуномодулюючу [2] та гепатопротекторну [3] дії екстракту хоріона.

**Матеріал і методи.** Зародки людини 10 тиж гестації одержували методом вакуумекстракції в результаті абортів ранніх термінів за соціальними показниками [4].

Препарат готували згідно з розробленими методами у вигляді екстракту хоріона (ЕХ) [5]. Вивчення функціонального стану печінки при дії ЕХ здійснювали на 70 щурах-самцях лінії Вістар віком 3 міс та масою 150–180 г упродовж 4 тиж (згідно з вимогами ФК МОЗ України). Тварини отримували стандартну дієту — натуральні корми з урахуванням норм харчування лабораторних тварин за стандартних умов віварію: температура повітря — 18–22 °С, відносна вологість повітря — 55–60 %.

Дослідження функції печінки здійснювали в динаміці: вихідні дані (перед введенням препаратів), через 1, 3 та 4 тиж після початку щодобового введення препарату у дозі 1,0 мл. Для виключення впливу факторів зовнішнього середовища, сезону та віку проводили порівняння з даними контрольної групи. Контрольним тваринам вводили 1,0 мл фізіологічного розчину.

Інтегральними показниками субхронічної токсичності у щурів були їхнє виживання, динаміка маси та температури тіла, загальний стан тварин.

Результати тривалої дії препаратів на функціональний стан печінки визначали за такими показниками: білоксинтетичну функцію — за вмістом загального білка в крові, який визначали біуретовим методом, та за вмістом у сечовині; пігментоутворюючу та пігментовидільну функції — за вмістом білірубину в сироватці крові за Йендрашеком; стан ліпідного обміну — за вмістом ліпідів та холестерину в сироватці крові за методом Ілька; вуглеводний обмін — за вмістом глюкози крові; детоксикаційну функцію — за показниками тривалості сну, викликаного введенням ксенобіотика гексеналу; для виявлення можливих порушень цілісності мембран клітин печінки під дією ЕХ досліджували активність АлАТ та АсАТ [6].

Статистичну обробку експериментальних показників проводили параметричним методом з використанням *t*-критерію Стьюдента [7].

**Результати та їх обговорення.** Введення препарату не впливало на виживання, динаміку маси та температури тіла, загальний стан щурів. Результати дослідження динаміки функціонального стану печінки щурів при введенні ЕХ надані в табл. 1, 2.

Доведено, що за умов тривалого систематичного введення тваринам ЕХ він не чинить гепатотоксичної дії. Активність індикаторних ферментів синдрому цитолізу гепатоцитів АлАТ й АсАТ не перевищує аналогічний показник контрольних щурів та відповідає фізіологічній нормі. У контрольних і дослідних тварин спостерігається аналогічна динаміка вмісту холестерину та білірубину, тобто препарат не чинить гіпохолестеринемічного впливу (табл. 1).

Аналіз отриманих даних (табл. 1) дозволяє дійти висновку про те, що введення ЕХ не

Таблица 1. Динаміка функціонального стану печінки щурів, які отримували ЕХ, ( $M \pm m$ )

Показник	Початковий рівень		2 тиж		4 тиж	
	контроль	ЕХ	контроль	ЕХ	контроль	ЕХ
АлАТ, мкмоль/мл·г	1,14±0,07	1,18±0,12	1,16±0,02	1,20±0,06	1,12±0,04	0,61±0,08
АсАТ, мкмоль/мл·г	0,57±0,02	0,56±0,08	0,61±0,02	0,60±0,05	1,15±0,02	0,59±0,04
Білірубін, мг%	0,37±0,06	0,36±0,05	0,41±0,05	0,41±0,08	0,42±0,07	0,44±0,05
Холестерин, мг%	34,2±3,3	32,2±4,2	32,4±3,5	31,2±4,6	35,4±4,3	36,2±5,2
Глюкоза, ммоль/л	7,6±0,6	7,5±0,7	7,3±0,3	7,2±0,5	7,0±0,8	7,3±0,4
Загальний білок, г%	6,2±0,9	6,4±0,5	6,35±0,70	5,79±0,82	6,18±0,20	6,15±0,70
Сечовина, мкмоль/л	6,5±0,3	6,6±0,4	7,0±0,4	7,12±0,72	7,40±0,56	7,42±0,49

Примітка.  $p > 0,05$ ;  $n = 7$ .

чинить негативного впливу на вуглеводну та біосинтетичну функції печінки: рівень глюкози у сироватці крові та вміст сечовини в усі терміни спостереження відповідали фізіологічній нормі і не відрізнялися від початкового рівня та контрольних значень цих показників.

У табл. 2 наведені дані тривалості гексеналового сну щурів на тлі одномісячного введення препарату. Встановлено, що місячне введення ЕХ прискорює метаболічні процеси у печінці, що виявляється у скороченні сну, викликаного барбітуратом гексеналом.

Таблица 2. Тривалість гексеналового сну у щурів, які отримували ЕХ, ( $M \pm m$ ) хв

Умова досліджу	Початковий рівень	2 тиж	4 тиж
Контроль	62,9±5,4	64,7±5,6	65,8±4,7
ЕХ	62,2±7,2	55,7±6,9*	50,20±4,17*

Примітка. \*  $p < 0,05$ ;  $n = 7$ .

Відомо, що одним із показників детоксикаційної функції печінки є її здатність метаболізувати барбітурати, які є снодійними засобами. В залежності від функціональної повноцінності метаболічних ферментів швидкість інактивації барбітуратів різна, що зумовлює різну тривалість сну.

Таким чином, за результатами дослідження впливу ЕХ на показники функціональної активності печінки препарат в умовах одномісячного парентерального введення 1 раз на добу у дозі 1,0 мл не чинить пригнічуючого впливу, дещо стимулює білосинтетичну функцію та активність мікросомальних ферментів печінки.

### Список літератури

1. Суббота Н.П., Пашинский П.П., Кебало А.Б. Криоконсервированные препараты разного уровня биологической организации, выделенные из печени, восстанавливают биохимические процессы при острой печеночной недостаточности. Укр. биохим. журн. 1999; 2: 55–60.
2. Суббота Н.П., Питько В.А., Никифорова Н.А. Иммуномодулирующее действие криоэкстракта хориона на Т-лимфоциты здоровых и больных подострым сальпингоофоритом женщин *in vitro*. Эксперим. і клін. медицина 2000; 3: 129–131.
3. Пашинський П.П. Вплив криоконсервованих фетальних препаратів на функціональний стан гепатоцитів пацюків *in vitro* і *in vivo*: Автореф. дис. ... канд. біол. наук. Харків, 2001. 18 с.
4. Суббота Н.П. Проблемы современной биологической медицины (обзор). Проблемы криобиологии 1997; 4: 3–14.
5. Суббота Н.П., Грищенко В.И., Питько В.А. и др. Получение, хранение и применение фрагментов суспензий и криоэкстракта хориона: Метод. рекомендации. Харьков, 1977. 8 с.
6. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. Мн.: Беларусь, 1976: 7.
7. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. М.: Медицина, 1975. 295 с.

### ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ДЕЙСТВИИ ЕСТЕСТВЕННЫХ ТКАНЕВЫХ ПРЕПАРАТОВ

**Н.П. Суббота, И.М. Щербак**

Изучено общее состояние крыс и показатели функционального состояния печени (белосинтетическая, детоксикационная, пигментообразующая и пигментовыделительная функции, липидный и углеводный обмены, степень нарушения целостности гепатоцитов) при действии экстракта хориона (10 нед гестации зародыша человека) на протяжении одномісячного парентерального введения (1,0 мл



1 раз в сутки). Доказано, что препарат не влияет на изученные показатели, но в незначительной мере стимулирует белоксинтетическую функцию и активность микросомальных ферментов.

**Ключевые слова:** функциональное состояние печени, экстракт хориона, зародыш человека.

#### FUNCTIONAL STATE OF THE RATS' LIVER EFFECTED BY NATURAL TISSUE PREPARATIONS

*N.P. Subota, I.M. Shcherbak*

The animals' general state and liver indexes (protein synthesis, chromogenic functions, the state of lipid metabolism and the level of abnormalities in the hepatocyte integrity) when effected by chorion extract (10 weeks of a human embryo gestation) during one month of parenteral introduction (1,0 ml once a day) have been studied. It was proved that the preparation does not produce depressing effects on the indexes that have been studied but stimulates a little the protein synthesis and the activity of microsomal enzymes.

**Key words:** functional state of the liver, chorion extract, human embryo.

Поступила 02.07.2003

## МЕТОДИКА ИЗГОТОВЛЕНИЯ ТОПОГРАФИЧЕСКИХ СРЕЗОВ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ АНАТОМИИ ПОЧЕЧНОЙ ЛОХАНКИ ЧЕЛОВЕКА

*Д.П. Вдовиченко*

*Харьковский государственный медицинский университет*

На 57 почках людей зрелого и пожилого возраста применялась новая инъекционная масса, которую можно использовать для изготовления топографических срезов. Полученные данные трех серий срезов дают возможность уточнить топографию сосудов и мочеточника перед вхождением в ворота почки и на уровне наиболее глубоких вырезок ворот почки, что может морфологически обосновать методики органосохраняющих операций на почках.

**Ключевые слова:** почка, ворота почки, почечная лоханка.

Методика наливки сосудов растопленным воском берет свое начало в XV в., когда известный художник-анатом Леонардо да Винчи налил сосуды мозжечка и желудочки мозга. В XVI в. голландец Бенгариус Копензис впервые налил сосуды почек водой. В России в конце XVIII в. ученый Шумлянский применил оригинальный метод инъекции почечных сосудов раствором резины в спирте [1].

Методы наливки анатомических структур почки различными инъекционными массами постоянно совершенствовались и не утратили актуальности и ныне [2]. В последнее время широко внедряются в клиническую практику такие функциональные методы диагностики, как ультразвуковое исследование органов и компьютерная томография. Данные методы диагностики позволяют получать изображение различных органов на срезах [3, 4]. А для правильного трактования полученного изображения необходимо знание клинической анатомии исследуемого органа [5, 6]. Для выполнения поставленной задачи в современных морфологических исследованиях используют различные методики изготовления топографо-анатомических срезов. Следует отметить, что только после выделения экскреторных секторов как морфофункционально обособленных участков паренхимы почки [7] появилась возможность разработки анатомически

обоснованных экономных резекций почек, базирующихся на взаимосвязи экстраренальных мочевых путей с артериальным и венозным руслом почки [8, 9].

Цель настоящего исследования — изучение анатомии почечной лоханки человека на топографических срезах с использованием новой инъекционной массы для внутрпочечного контрастирования.

**Материал и методы.** Работа проведена на 57 почках людей зрелого и пожилого возраста (36 мужских почек и 21 — женской), умерших от заболеваний, не связанных с различными видами почечной патологии.

В целях изучения анатомии почечной лоханки человека использовали такие методы исследования, как анатомическое препарирование, пиелография, полихромное контрастирование сосудов почки и чашечно-лоханочного комплекса. На срезах была изучена топография сосудов почки и мочеточника перед вхождением в ворота почки и в воротах почки.

Была применена инъекционная масса, состоящая из растопленного воска, сурика и анилиновых красителей, позволяющая получить рентгенконтрастные изображения с последующим выполнением топографических срезов. Роль основного вещества выполнял растопленный воск. Сурик применяли для контрастирования инъецируемых структур.

Анилиновые красители обеспечивали полихромность получаемых препаратов.

Техника наливки состояла из трех этапов: подготовки органа, изготовления инъекционной массы и наливки ею почечных структур. Воск разогревали в металлической тарелке на водяной бане. Затем в него добавляли сурик и необходимое количество анилинового красителя. Так как этот метод внутривенного контрастирования относится к горячим наливкам, то почку для разогревания предварительно помещали в таз с горячей водой (температура не менее 35 °С). В другом тазу разогревали инструментарий. После этого в почечные сосуды и мочеточник вставляли канюли, на которые накладывали незатянутые лигатуры. Во время наливки необходимо было следить за тем, чтобы канюля не упиралась в стенку сосуда, была проходима и в ней не загустевала масса (для этого канюлю периодически прочищали, а инъекционную массу вводили в мочеточник и сосуды сразу после ее изготовления). Во время наливки было видно, как почка постепенно увеличивается в объеме, сосуды и мочеточник напрягаются, давление в шприце увеличивается. Для того чтобы масса не вытекала из мельчайших сосудов, при необходимости на них накладывали кровоостанавливающие зажимы. После окончания наливки последовательно извлекали канюли и затягивали провизорные лигатуры, наложенные на сосуды и мочеточник. Затем почку погружали в холодную воду на 30–40 мин, после чего препарат был готов для последующих ангио- и пиелографии и изготовления топографических срезов почки.

После ангио- и пиелографии выполняли три серии срезов:

1-я — перед воротами почки (юкстаренальная); использовалась для определения топографии сосудов и мочеточника перед входением в ворота почки (рис. 1, а);

2-я — гиллярная, начиналась на уровне губ почки и заканчивалась на уровне наиболее глубоких вырезок ворот почки; выполнялась для определения топографии сосудов и мочеточника в воротах почки (рис. 1, б);

3-я — синусная, начиналась на уровне наиболее глубокой вырезки ворот почки и заканчивалась на уровне середины почки; выполнялась для определения вариантов расположения сосудов и почечных чашек в синусе почки (рис. 2).

**Результаты и их обсуждение.** В ходе исследования установлено, что ветвистая форма чашечно-лоханочного комплекса встречалась в 91,2 % случаев (52 препарата), а ампулярная — в 8,8 % случаев (5 препаратов).

Получено 18 (31,6 %) препаратов, состоящих из двух экскреторных секторов — верх-

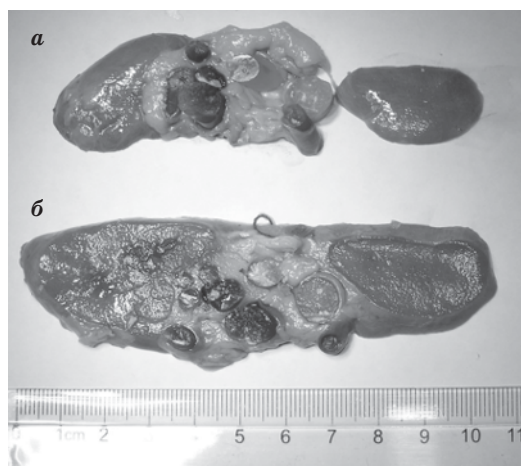


Рис. 1. Сагиттальный срез почки перед воротами (а) и на уровне ворот (б)

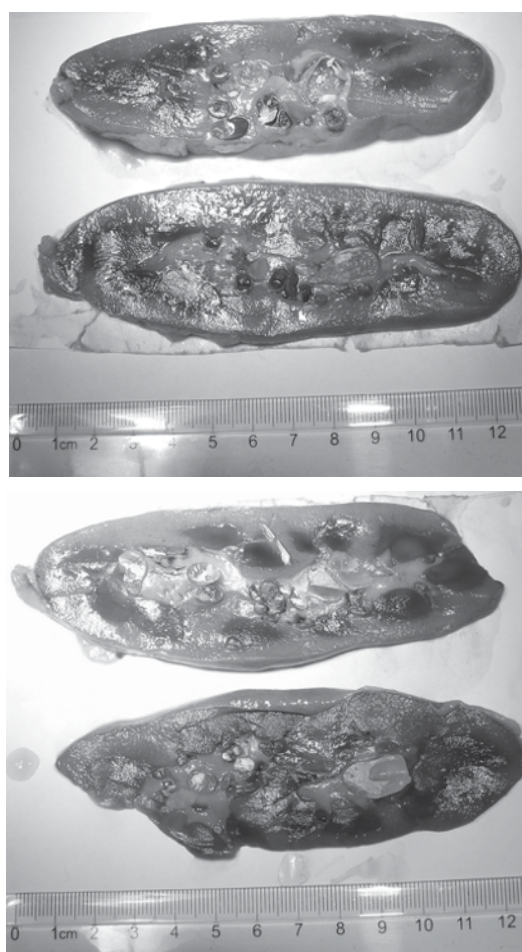


Рис. 2. Сагиттальные срезы почки, синусная серия него и нижнего. Три экскреторных сектора — верхний, средний и нижний — встречались в 27 (47,4 %) препаратов. Нами также было получено 12 (21 %) препаратов почек, состоящих из четырех экскреторных секторов — верхнего, нижнего, переднесреднего и заднесреднего.

Перед воротами в 89,5 % случаев (51 препарат) спереди залегает почечная вена, позади нее — артерия и сзади — мочеточник. В 10,5 % случаев (6 препаратов) спереди находится почечная артерия, далее — вена и мочеточник. В воротах почки в 84,2 % случаев (48 препаратов) спереди залегают ветви почечной вены, позади нее — артерия, ниже и сзади — почечная лоханка. В 15,8 % случаев (9 препаратов) ветви почечной артерии в воротах почки находятся спереди, вена — позади, далее залегает почечная лоханка.

В 66,6 % случаев (38 препаратов) почечная лоханка находится вне синуса почки, а в 33,4 % (19 препаратов) — внутри синуса.

#### Список литературы

1. Ярославцев Б.М. Анатомическая техника. Фрунзе, 1961. 444 с.
2. Скрипников Н.С. К методике наливки клеток решетчатого лабиринта человека самотвердеющими пластмассами АКР-100 и АСТ-2А. Мат. науч. конф. 17-й городской клинической больницы. Харьков, 1964: 89.
3. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике; Под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева; В 5 т. М.: Видар, 1996; 1. 320 с.
4. Бурых М.П., Акимов А.Б., Степанов Э.П. Эхография почки и ее чашечно-лоханочного комплекса в сопоставлении с данными анатомического и рентгенографического исследований. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии 1989; 97, 9: 82–87.
5. Бурых М.П. Анатомия чашечно-лоханочного комплекса почки человека в постнатальном онтогенезе. Харьков, 2000. 84 с.
6. Мельман Е.П., Шутка Б.В. Морфология почки. К.: Здоров'я, 1988. 151 с.
7. Бурых М.П. Стереотопометрия чашечно-лоханочного комплекса почки человека применительно к органосохраняющим операциям. Архив анатомии, гистологии и эмбриологии 1988; 4: 69–73.
8. Гресь А.А., Нечипоренко А.Н. Отдаленные результаты органосохраняющих операций при раке почки Т 1, 2 № ОМ0. Урология и нефрология 1998; 5: 12–14.
9. Шеремет Р.З. Чрезшкірна нефролітотомія в лікуванні коралоподібного нефролітіазу. Урологія 1998; 3: 23–25.

#### МЕТОДИКА ВИГОТУВАННЯ ТОПОГРАФІЧНИХ ЗРІЗІВ ДЛЯ ВИВЧЕННЯ АНАТОМІЇ НИРКОВОЇ МИСКИ ЛЮДИНИ

*Д.П. Вдовіченко*

На 57 нирках людей зрілого та похилого віку була застосована нова ін'єкційна маса, яку можна використовувати для виготовлення топографічних зрізів. Отримані дані трьох серій зрізів дають можливість з'ясувати топографію судин та сечовода перед надходженням до воріт нирки та на рівні найбільш глибоких вирізок воріт нирки, що може морфологічно обґрунтувати методики органозберігаючих операцій на нирках.

**Ключові слова:** нирка, ворота нирки, ниркова миска.

#### METHOD OF TOPOGRAPHICAL SECTIONS PREPARATION FOR STUDY OF THE HUMAN RENAL PELVIS ANATOMY

*D.P. Vdovichenko*

A new injection solution has used on 57 kidneys of people of mature and elderly age. It may be used for topographical sections preparation. The received data of three series of sections enable to explain the topography of vessels and uring duct in renal hilum and in front of it. It may be used for morphological base to prove a technique of organopreservative operations on kidneys.

**Key words:** a kidney, a renal hilum, a renal pelvis.

Поступила 17.09.2003

## УЛЬТРАСТРУКТУРА ЛЕЙКОЦИТОВ-НОСИТЕЛЕЙ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

*В.В. Бойко, А.Г. Краснояружский, В.П. Невзоров*

*Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины, г. Харьков*

На основании известных свойств лейкоцитов крови предложена собственная методика насыщения последних лекарственными средствами в целях их селективного депонирования в очагах воспаления. Проведена оценка ультраструктуры лейкоцитов до и после применения методики с помощью электронной микроскопии. Способ насыщения аутолейкоцитов крови пациента лекарственными средствами позволяет повысить эффективность лечения больных с очаговой патологией.

**Ключевые слова:** лейкоциты, ультраструктура, селективное депонирование лекарственных средств.

В настоящее время широко применяются переливания лейкоцитарной массы (лейкотрансфузии), в том числе в качестве носителей лекарственных средств (ЛС). Перелитые лейкоциты циркулируют в кровеносном русле больного в течение 24–48 ч, затем переходят в ткани, концентрируясь в очагах воспаления, где и находятся длительное время [1, 2].

Достоинствами всех известных методов лейкотрансфузий являются выраженный детоксикационный, иммуностимулирующий, противовоспалительный эффекты [3, 4]. Но наряду с этим есть и следующие недостатки: трудности в получении лечебных доз клеток; небольшая продолжительность их жизни; частая потребность в повторных трансфузиях; ограниченное количество доноров, пригодных для данного больного, и развитие посттрансфузионных реакций типа «трансплантат против хозяина».

Однако недостаточно известно, насколько сохраняется ультраструктура лейкоцитов после насыщения последних ЛС.

Целью настоящего исследования явилось изучение ультраструктуры лейкоцитов крови после применения разработанной нами методики насыщения лейкоцитов ЛС.

**Материал и методы.** Суть метода насыщения лейкоцитов ЛС заключается в следующем: забор аутокрови больного до 375 мл (4 раза); выделение лейкоцитарной пленки с помощью вакуумаспиратора в асептических условиях с последующим перемещением последней в гипертонический раствор NaCl, чем достигается снижение внутриклеточного давления (экспозиция — 2–3 мин); перемещение лейкоцитарной массы с низким внутриклеточным давлением в изотонический раствор ЛС (антибиотика, гормона и т. д.), где происходит выравнивание внутриклеточного давления с одновременной диффузией ЛС внутрь клетки

или «приклеивания» его молекул к поверхности лейкоцита в зависимости от молекулярной массы ЛС (экспозиция — 10–15 мин); внутривенное введение в системное кровеносное русло насыщенной ЛС аутолейкоцитарной массы медленно ( $10^{10}$  клеток в час).

Наш метод позволяет получить до 10 млрд. лейкоцитов одномоментно, что является достаточным количеством для осуществления поставленных задач. Стерильность и непрерывность процесса при применении методики обеспечивается с помощью тройных пластиковых стерильных систем фирмы «Гемакон» (г. Курган).

Ультраструктура лейкоцитов изучена методом электронной микроскопии, которая, по нашему мнению, позволила оценить их морфофункциональное состояние и, соответственно, сохранение ими своих свойств.

Лейкоцитарную массу подвергали предварительной фиксации в 2,5 % забуференном (рН=7,2) растворе глутарового альдегида в течение 3–4 ч при температуре 4 °С. Затем взвесь лейкоцитов центрифугировали и помещали для окончательной фиксации в 1 % забуференный раствор четырехоксида осмия на 2–3 ч. Обезвоживание проводили в спиртах возрастающей концентрации и ацетоне, заключали в смесь эпоксидных смол (эпон-аралдит). Блоки полимеризовали в термостате при температуре 60 °С в течение 2 сут.

Ультратонкие срезы изготавливали на ультрамикротоме УМТП-6, монтировали на электролитические сеточки и после контрастирования цитратом свинца изучали под электронным микроскопом ЭМВ-100БР при ускоряющем напряжении 75 кВ.

При электронно-микроскопическом исследовании лейкоцитов консервированной донорской крови в препаратах присутствовали неизменные клеточные элементы.

Охраноспособность научно-исследовательской работы обеспечена патентом Украины на изобретение «Способ транспортировки и депонирования лекарственных средств» 41764А [5].

**Результаты и их обсуждение.** Сегментоядерные нейтрофилы на срезах содержали ядерные фрагменты высокой электронной плотности. Ядерный хроматин концентрировался в основном вдоль ядерной мембраны в виде плотного осмиофильного кольца. Перинуклеарные пространства сохраняли постоянную ширину и были заполнены электронно-прозрачной субстанцией (рис. 1, а). Ядерная мембрана имела четко контурированную структуру, присущую элементарной мембране. Цитоплазма этих клеток содержала большое количество мелких электронно-плотных митохондрий, отдельные мембраны и цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума и небольшое количество рибосом. Цитоплазматическая мембрана их была гладкой, без очагов деструкции (рис. 1, б), гиалоплазма — умеренной электронной плотности.

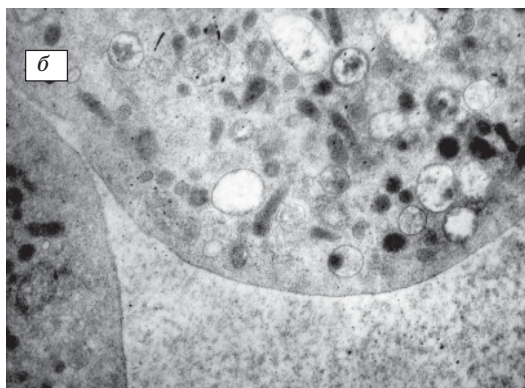
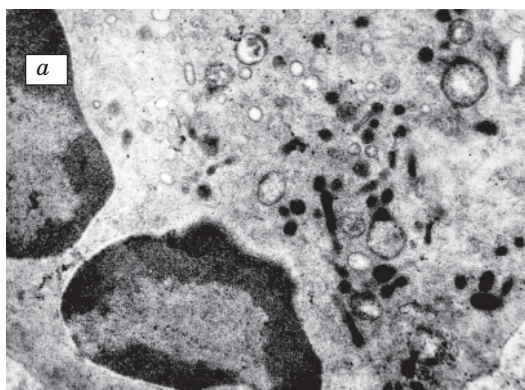


Рис. 1. Ультраструктура сегментоядерного нейтрофила консервированной донорской крови.  $\times 18\ 000$  (а) и  $\times 20\ 000$  (б)

Лимфоциты донорской крови (рис. 2) имели ядра несколько вытянутой неправильной формы. Матрикс ядра электронно-плотный, мелкозернистый. Хроматин ядра концентрировался вдоль ядерной мембраны в виде глы-

бок, однако отдельные глыбки располагались и в центральной области матрикса. Ядерная мембрана четко контурировалась. В ней были обнаружены поры. Перинуклеарное пространство не расширено. Цитоплазматическая мембрана гладкая с небольшим количеством коротких выростов. В цитоплазме встречались отдельные мембраны гранулярного эндоплазматического ретикулума, на поверхностях которого обнаруживались многочисленные рибосомы. Небольшое количество митохондрий округлой формы и с плотным осмиофильным матриксом. Количество крист в них достаточно велико.

В препаратах лейкоцитарной массы, которые обрабатывали гипертоническим раствором, ультраструктурную организацию сегментоядерных нейтрофилов подвергали изменениям (рис. 3). Ядра клеток уплотнялись, гранулы хроматина более или менее равномерно распределялись по площади среза. Ядерная мембрана умеренно разрыхлялась. В целом матрикс ядра приобретал сравнительно высокую электронную плотность. В цитоплазме

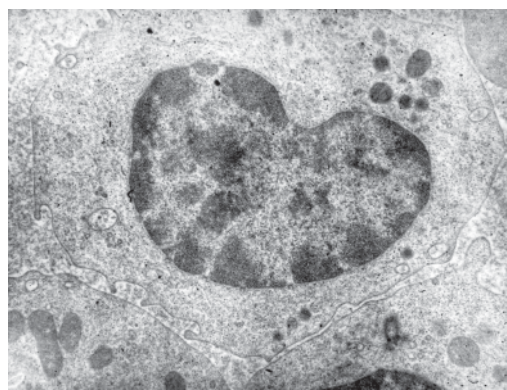


Рис. 2. Ультраструктура лимфоцитов консервированной донорской крови.  $\times 19\ 000$

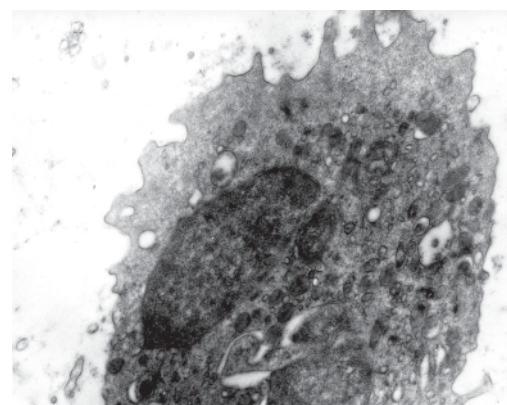


Рис. 3. Ультраструктура сегментоядерных нейтрофилов консервированной донорской крови после обработки в гипертоническом растворе. Инвагинации цитоплазматической мембраны, уплотнение цитоплазмы.  $\times 23\ 000$

локализировались довольно многочисленные мелкие митохондрии с осмиофильным матриксом. Цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулума были уплощены. Общая плотность цитоплазмы повышалась. Характерным является изменение цитоплазматической мембраны — образование ею множественных мелких и глубоких инвагинаций. В цитоплазме присутствовали электронно-прозрачные крупные и мелкие вакуоли.

Ядра лимфоцитов донорской крови (рис. 4) после обработки в гипертоническом растворе неправильной формы с глубокими инвагинациями ядерной мембраны. В них сохранялась конденсация хроматина. Ядерная мембрана была умеренно разрыхлена. В цитоплазме присутствовали рибо- и полисомы. Единичные митохондрии имели слегка вытянутую форму и электронно-плотный матрикс.

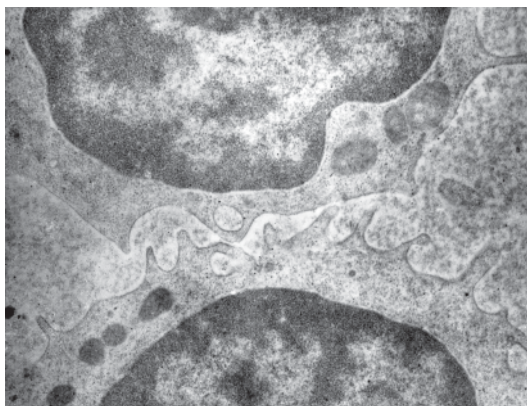


Рис. 4. Ультраструктура лимфоцитов донорской крови после обработки в гипертоническом растворе. Глубокие инвагинации цитоплазматической мембраны. x 22 000

Цитоплазматическая мембрана сохраняла типичное строение, присущее элементарной мембране. Однако она образовывала многочисленные инвагинации, варьирующие по глубине.

В препаратах лейкоцитарной массы, которую перенесли из гипертонического раствора в восстанавливающий, наблюдались изменения ультраструктурной организации.

В ядрах сегментоядерных нейтрофилов отмечались участки очень низкой электронной плотности (рис. 5). Цитоплазма имела обширные зоны просветления. Цитоплазматическая мембрана становилась гладкой, уменьшалось количество и глубина инвагинаций. В участках цитоплазмы, прилежащих к цитоплазматической мембране, обнаруживались довольно крупные пиноцитозные пузырьки. Деструкций цитоплазматических мембранных систем не обнаружено.

Аналогичные изменения наблюдались и в субмикроскопическом строении лимфоцитов

(рис. 6). Ядра лимфоцитов — неправильной формы. Хроматин ядра находился в деконденсированном состоянии, его гранулы равномерно распределялись по площади среза. Ядерная мембрана четкая, без очагов деструкции.

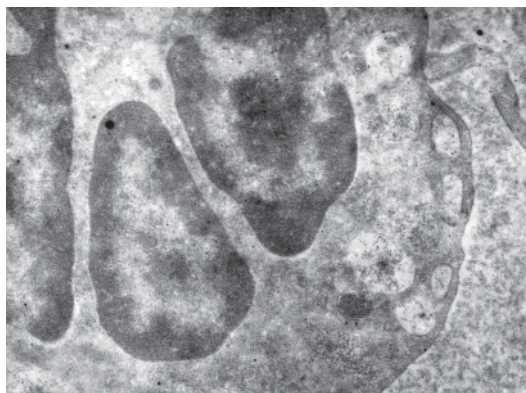


Рис. 5. Ультраструктура сегментоядерных нейтрофилов донорской крови после обработки в восстанавливающем растворе. Крупные пиноцитозные вакуоли вблизи цитоплазматической мембраны. x 24 000

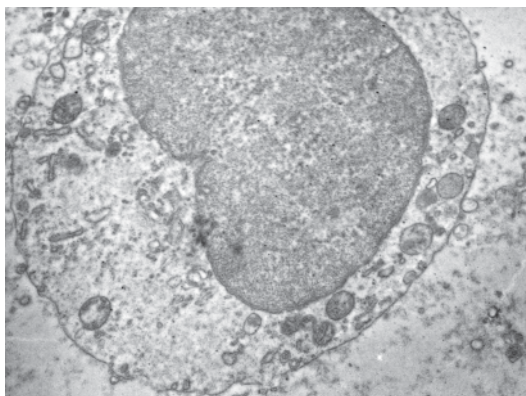


Рис. 6. Ультраструктура лимфоцитов донорской крови после обработки в восстанавливающем растворе. Просветление цитоплазмы, микропиноцитозные пузырьки вблизи цитоплазматической мембраны. x 20 000

В цитоплазме присутствовали хорошо развитые митохондрии, мембраны гранулярного эндоплазматического ретикулума. Следует отметить существенное просветление цитоплазмы. Цитоплазматическая мембрана гладкая с мелкими неглубокими инвагинациями. В цитоплазме возле плазматической мембраны мелкие микропиноцитозные пузырьки.

Таким образом, результаты проведенного электронно-микроскопического исследования ультраструктурной архитектоники сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов донорской крови показали хорошую сохранность органелл.

После обработки лейкоцитарной массы в гипертоническом растворе наблюдается уплот-

нение цитоплазмы, сопровождающееся повышением ее электронно-оптической плотности. Повышение электронной плотности касается и внутриклеточных структур, таких, как ядро и митохондрии. Параллельно с этим цитоплазматическая мембрана сморщивается, что на срезах проявляется крупными и мелкими инвагинациями.

Обратный процесс наблюдается при обработке лейкоцитарной массы в восстанавливающем растворе. Цитоплазма клеток при этом просветляется. Цитоплазматическая мембрана распрямляется, становится гладкой. В области ее локализации нарастает пиноцитозная активность, что структурно подтверждается наличием *in vitro* в цитоплазме большого количества микропиноцитозных электронно-прозрачных пузырьков.

#### Список литературы

1. Рыжков С.В., Калеко С.П., Плоцкий А.Н. Клиническое применение лейкоконцентрата. Вестн. хирургии им. И.И. Грекова 1992; 148, 1: 78–82.
2. Воспаление: Руководство для врачей; Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. М.: Медицина, 1995. 158 с.
3. Тулупов А.Н., Мельникова В.Н., Волкова С.Д. и др. Лейкотрасфузии в лечении сепсиса. Вестн. хирургии им. И.И. Грекова 1991; 146, 6: 72–76.
4. Кукес В.Г. Клиническая фармакокинетика — основа лабораторного мониторинга лекарственных средств. Клин. лаб. диагностика 1998; 3: 25–34.
5. Пат. України 41764А. Спосіб транспортування та депонування лікарських засобів. Бойко В.В., Криворучко І.А., Соханева І.Л., Лисенко В.В., Краснояружський А.Г., Белозеров І.В., Зарудний О.О. Опубл. 17.09.2001, бюл. 8.

#### УЛЬТРАСТРУКТУРА ЛЕЙКОЦИТІВ-НОСІВ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

**В.В. Бойко, А.Г. Краснояружський, В.П. Невзоров**

На підставі відомих властивостей лейкоцитів крові запропонована методика насичення останніх лікарськими засобами з метою їхнього селективного депонування в осередках запалення. Проведена оцінка ультраструктури лейкоцитів до і після застосування методики за допомогою електронної мікроскопії. Спосіб насичення аутолейкоцитів крові пацієнта лікарськими засобами дозволяє підвищити ефективність лікування хворих з вогнищевою патологією.

**Ключові слова:** лейкоцити, ультраструктура, селективне депонування лікарських засобів.

#### ULTRASTRUCTURE OF LEUKOCYTES-CARRIERS OF MEDICAMENTOUS AGENTS

**V.V. Boyko, A.G. Krasnoyarugskiy, V.P. Nevzorov**

Method of saturation of leukocytes by medicamentous agents was offered own on base of well-known properties of blood leukocytes. Appraisalment of ultrastructure of leukocytes was performed before and after use of method with the help of electronic microscopy. The way of saturation of blood auto of patient by medicamentous agents allows to increase efficiency of therapy of patients with focal pathology.

**Key words:** leukocytes, ultrastructure, selective deposition of medicamentous agents.

Поступила 19.09.2003

## ТЕРАПИЯ

### ГЕМОСТАЗ, ЭНДОТЕЛИАЛЬНЫЕ И ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ПРИ ГИПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМИИ В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ИНФАРКТА МИОКАРДА

*О.А. Ефремова*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучена роль гиперхолестеринемии в процессах гемостаза, эндотелиальных нарушениях и возникновении систолической и диастолической дисфункций сердца у больных острым инфарктом миокарда. Выявлены нарушения липидного обмена, функции эндотелия и гемостаза, которые свидетельствуют о выраженных метаболических расстройствах. При этом дисфункция эндотелия при гиперхолестеринемии в остром периоде инфаркта миокарда проявляется в повышении уровня эндотелина-1 и снижении — циклического гуанозинмонофосфата. Гиперхолестеринемия, приводящая к функциональным изменениям эндотелия, нарушениям гемостаза, лежит в основе ремоделирования сердца, которое проявляется диастолическим и систолическим расширением левого желудочка, снижением фракции выброса левого желудочка.

**Ключевые слова:** *инфаркт миокарда, гиперхолестеринемия, эндотелий, гемостаз, гемодинамика.*

Проблемы диагностики и лечения инфаркта миокарда (ИМ) являются актуальными, так как эта болезнь — одна из основных причин инвалидизации и смертности взрослого населения большинства развитых стран. В литературе большое внимание уделяется факторам риска ишемической болезни сердца как прогностически значимым факторам развития и исхода острого ИМ [1, 2]. Так, согласно данным [3], гиперхолестеринемия, приводящая к атеросклерозу, вызывает множество изменений со стороны сердечно-сосудистой системы, конечным результатом которых является быстрое развитие и прогрессирование ишемической болезни сердца и острого ИМ, в значительной степени определяющих прогноз у данных больных [4, 5]. При этом патогенетический механизм участия гиперхолестеринемии в атеротромбозе может заключаться как в прямом действии на активацию эндотелия и стимуляцию пролиферации гладкомышечных клеток, так и в усилении некоторых метаболических нарушений, каждое из которых само по себе обладает атерогенным потенциалом [6].

Дисфункция эндотелиальной выстилки сосудов играет важную роль в патогенезе острого ИМ, так как является предиктором разрывов покрышки атеросклеротической бляшки с

активацией тромбоцитов, тканевого фактора и последующим тромбообразованием [7–9].

Гиперхолестеринемия, выраженные атеросклеротические процессы лежат в основе ремоделирования сердца. ИМ также вносит свои коррективы в этот процесс, хотя механизмы этих изменений не достаточно изучены. Диагностика систолической и диастолической дисфункций левого желудочка у больных, перенесших ИМ, позволяет определить особенности постинфарктного ремоделирования, выявить доклинические признаки сердечной недостаточности и своевременно назначить дифференцированную медикаментозную терапию для коррекции выявленных нарушений. Таким образом, изучение особенностей формирования дисфункции левого желудочка у больных ИМ с гиперхолестеринемией и их роли в процессах постинфарктного ремоделирования представляет большой интерес.

Целью настоящего исследования явилось изучение роли гиперхолестеринемии в процессах гемостаза, эндотелиальных нарушениях и в возникновении систолической и диастолической дисфункций сердца у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ).

**Материал и методы.** Обследовано 87 больных (32 жен. и 55 муж.) в возрасте (62,75±



12,37) лет с неосложненным крупноочаговым и трансмуральным ИМ. Диагноз ОИМ устанавливали в соответствии с критериями ВОЗ и верифицировали на основании клинико-анамнестических данных и инструментальных методов исследования.

По величине уровня холестерина в крови натошак больные были распределены на две группы. В первую группу вошло 45 больных Q-инфарктом миокарда с нормальным уровнем радиоиммунного холестерина (ХС) натошак, во вторую — 42 с его повышенным уровнем. Больных с сахарным диабетом в обследование не включали. По клинико-анамнестической характеристике группы были однородны.

На 14–16-е сутки заболевания проводили ЭхоКГ на аппарате «Алока» (Япония) по общепринятой методике. Определяли основные параметры: диаметр аорты (ДА), раскрытие аортальных клапанов (РАК), коэффициент диастолического расширения левого предсердия (КДР ЛП), коэффициент диастолического расширения левого желудочка (КДР ЛЖ), толщину задней стенки (ТЗС), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), фракцию выброса (ФВ).

протеидов ( $\beta$ -ЛП) в присутствии солей марганца по методике В.Н. Титова с соавт., а триглицериды (ТГ) — с помощью ферментных наборов фирмы «Лахема».

Уровень фибриногена плазмы исследовали по методу Р.А. Рутберг, а фибринолитическую активность крови (ФАК) — по методу Н. Коварсийк и Л. Buluk в модификации Г.Ф. Еремина.

Количественное определение содержания эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови проводили иммуноферментным методом с использованием реактивов фирмы Amersham Pharmacia Biotech (Германия), циклических нуклеотидов в плазме — циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ) — методом иммуноферментного анализа с помощью набора реактивов АО «Биоиммуноген». Все предоставленные реактивы использовали согласно прилагаемой инструкции для проведения анализа.

Для проверки статистической гипотезы о равенстве средних применяли двухвыборочный *t*-критерий Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Из данных табл. 1 видно, что больные двух групп не различались по возрасту, индексу массы тела

Таблица 1. Гемодинамические и биохимические параметры у больных Q-инфарктом миокарда ( $M \pm m$ )

Показатель	Содержание ОХС < 6,5 ммоль/л	Содержание ОХС > 6,5 ммоль/л	p
Возраст, годы	60,5±9,0	63,8±11,2	>0,05
ИМТ, кг/м <sup>2</sup>	27,8±3,7	28,5±6,2	>0,05
САД, мм рт. ст.	146,3±28,7	154,5±32,6	>0,05
ДАД, мм рт. ст.	81,4±12,4	91,8±26,8	<0,05
ЧСС, уд./мин	72,4±10,8	75,3±12,6	>0,05
ЭТ-1, пг/мл	18,2±7,4	21,9±9,7	<0,05
цГМФ, нмоль/л	6,5±2,2	5,2±2,8	<0,02
ОХС, ммоль/л	5,48±0,90	7,85±1,10	<0,001
ТГ, ммоль/л	3,78±1,20	4,54±1,40	<0,05
$\alpha$ -ХС, ммоль/л	1,27±0,80	0,91±0,70	<0,05
$\beta$ -ЛП, г/л	6,24±1,20	7,15±1,80	<0,05
Фибриноген, г/л	3,28±1,40	4,29±2,10	<0,01
ФАК, с	291,2±63,6	268,8±80,9	>0,05

Содержание холестерина в сыворотке крови определяли радиоиммунологическим методом с помощью набора реактивов ИБОХ АНРБ (Беларусь). Уровень общего ХС (ОХС) в сыворотке крови определяли унифицированным методом по реакции с уксусным ангидридом (метод S. Пса, 1962),  $\beta$ -липопротеиды ( $\beta$ -ЛП) сыворотки крови (ЛПНП) — турбидиметрическим методом. Холестерин  $\alpha$ -липопротеидов ( $\alpha$ -ХС) определяли после осаждения  $\beta$ -липо-

(ИМТ), уровню систолического артериального давления (САД) и частоте сердечных сокращений (ЧСС). У больных с гиперхолестеринемией достоверно выше были значения диастолического артериального давления (ДАД): (81,4±12,4) мм рт. ст. — в 1-й группе; (91,8±26,8) — во 2-й, что свидетельствует о нарушении диастолической функции сердца.

Дисфункция эндотелия наблюдалась у больных обеих групп. При этом уровень ЭТ-1

был достоверно выше у больных с гиперхолестеринемией [(21,9±9,7) пг/мл по сравнению с (18,2±7,4) пг/мл], а уровень цГМФ у этих больных составил (5,2±2,8) ммоль/л, что достоверно ниже уровня цГМФ у больных с нормальным уровнем холестерина — (6,5±2,2) ммоль/л.

В ходе анализа липидного спектра у больных второй группы выявлено существенное увеличение уровня β-ЛП [(6,24±1,20) г/л — во 2-й группе и (7,15±1,80) г/л — в 1-й] и ТГ [(3,78±1,20) ммоль/л — во 2-й] при существенном снижении уровня α-ХС до (0,91±0,70) ммоль/л во 2-й группе.

Таким образом, дислипидопротеинемия (высокий уровень ОХС, ТГ, β-ЛП и снижение содержания α-ХС) у больных ИМ в остром периоде заболевания ассоциируется с дисфункцией эндотелия, проявляющейся нарушением соотношения синтезируемых и освобождаемых эндотелием вазорелаксирующих и вазоконстрикторных медиаторов. В атеросклеротических коронарных артериях сниженные эндотелийзависимые реакции могут повышать вазоконстрикторные ответы, уменьшать локальный кровоток и приводить к активации циркулирующих тромбоцитов.

Показатель свертывающей системы крови — уровень фибриногена (независимого фактора риска атеросклероза) — достоверно выше у больных с гиперхолестеринемией — (4,29±2,10) г/л. При этом отмечена тенденция к снижению фибринолитической активности крови в этой группе больных, хотя достоверного различия между показателями 1-й и 2-й групп не отмечено [соответственно (291,2±63,6) и (268,8±80,9) с]. Выявлена положительная корреляция между ОХС и ЭТ-1 (0,6); между β-ЛП и ЭТ-1 (0,4) и отрицательная — между β-ЛП и цГМФ (-0,5).

При анализе функциональных показателей (табл. 2) у больных с гиперхолестеринемией достоверно меньше был КДР ЛП [(3,4±

0,6) см — в 1-й группе и (3,1±0,4) см — во 2-й], тогда как КДР ЛЖ [(5,0±0,8) см — в 1-й группе и (5,3±1,1) см — во 2-й] был достоверно больше, также, как и КСР ЛЖ [(5,3±0,8) см — в 1-й группе и (5,7±0,9) см — во 2-й]. Достоверные различия были также выявлены при исследовании ФВ ЛЖ, которая была значительно меньше в группе больных с гиперхолестеринемией [(44,2±8,9) % — во 2-й группе; (48,1±5,6) % — в 1-й].

По остальным показателям достоверного различия не выявлено. Между ФВ ЛЖ и уровнем ХС установлена достоверная положительная корреляция, что может свидетельствовать о роли гиперхолестеринемии в формировании гипертрофии миокарда левого желудочка.

Полученные данные свидетельствуют о том, что гиперхолестеринемия, дисфункция эндотелия и параметры гемостаза у обследованных больных в комплексе усиливают атерогенный потенциал. При этом нарушается систолическая и диастолическая функции сердца, происходит ремоделирование его с формированием гипертрофии левого желудочка. В связи с этим представляется целесообразным проведение комплексной коррекции гиперхолестеринемии и связанных с ней нарушений у больных ИМ уже в первые дни заболевания.

#### Выводы

1. В остром периоде инфаркта миокарда на фоне гиперхолестеринемии выявлены нарушения липидного обмена, функции эндотелия и гемостаза, которые свидетельствуют о выраженных метаболических расстройствах.

2. Дисфункция эндотелия при гиперхолестеринемии в остром периоде инфаркта миокарда проявляется в повышении эндотелина-1 и снижении циклического гуанозинмонофосфата, что свидетельствует об усилении вазоконстрикции, уменьшении локального кровотока и тем самым о пролонгировании ишемии миокарда.

Таблица 2. Показатели кардиогемодинамики, систолической и диастолической функций сердца у больных инфарктом миокарда с гиперхолестеринемией ( $M \pm m$ )

Показатель	Содержание ОХС < 6,5 ммоль/л	Содержание ОХС > 6,5 ммоль/л	p
ДА, см	3,0±0,3	3,1±0,3	>0,05
РАК, см	1,5±0,4	1,8±0,3	>0,05
КДР ЛП, см	3,4±0,6	3,1±0,4	<0,05
КДР ЛЖ, см	5,0±0,8	5,3±1,1	<0,05
КСР ЛЖ, см	5,3±0,8	5,7±0,9	<0,05
ТЗС, см	1,3±0,2	1,4±0,1	>0,05
ТМЖП, см	1,2±0,2	1,2±0,2	>0,05
ФВ ЛЖ, %	48,1±5,6	44,2±8,9	<0,01

3. Повышенное содержание  $\beta$ -липопротеидов, общего холестерина, гиперфибриногенемия коррелируют с показателями функции эндотелия.

4. Гиперхолестеринемия, приводящая к функциональным изменениям эндотелия, нарушениям гемостаза, лежит в основе ремоделирования сердца.

5. Ремоделирование сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда на фоне гиперхолестеринемии, нарушений липидного обмена, дисфункции эндотелия и системы гемостаза сопровождается диастолическим и систолическим расширением левого желудочка, снижением фракции выброса левого желудочка.

#### Список литературы

1. Thompson S.G., Kienast J., Pyke S.D.M., Haverkate F., van de Loo J.C.W. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. N. Engl. J. Med. 1995; 332: 635–641.
2. Tracy R., Arnold A., Ettinger W. The relationship of fibrinogen to incident cardiovascular disease and death in elderly. Atheroscler. Thromb. Vase Biol. 1999; 19: 1776–1783.
3. Климов А.Н., Никольцева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения: Руководство для врачей. СПб.: Питер. Ком., 1999. 512 с.
4. Levenson J., Giral P., Razavian M., Garipey J., Simon A. Fibrinogen and silent atherosclerosis in subjects with cardiovascular risk factors. Arterioscler. Thromb. Vase Biol. 1995; 15: 1263–1268.
5. Tridouilloy C., Peltie M. Fibrinogen is an independent marker for thoracic aortic atherosclerosis. Am. J. Cardiol. 1998; 81: 321–326.
6. Maresca G., Di Blasio A., Marchioli R. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. Atheroscler. Thromb. Vase Biol. 1999; 19: 1368–1377.
7. Гомазков О.А. Эндотелин в кардиологии: молекулярные, физиологические и патологические аспекты. Кардиология 2001; 2: 50–58.
8. Кудряшова О.Ю., Затеищиков Д.А., Сидоренко Б.А. Эндотелиальный гемостаз: система тромбомодулина и ее роль в развитии атеросклероза и его осложнений. Там же. 2000; 8: 65–74.
9. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Торсинг, 2000. 432 с.

#### ГЕМОСТАЗ, ЕНДОТЕЛІАЛЬНІ ТА ГЕМОДИНАМІЧНІ ПАРАМЕТРИ ПРИ ГІПЕРХОЛЕСТЕРИНЕМІЇ В ГОСТРОМУ ПЕРІОДІ ІНФАРКТУ МІОКАРДА

*О.О. Єфремова*

Вивчено роль гіперхолестеринемії в процесах гемостазу, ендотеліальних порушеннях і виникненні систолічної та діастолічної дисфункцій серця у хворих на гострий інфаркт міокарда. Виявлено порушення ліпідного обміну, функції ендотелію і гемостазу, що свідчать про виражені метаболічні розлади. При цьому дисфункція ендотелію при гіперхолестеринемії в гострому періоді інфаркту міокарда виявляється в підвищенні рівня ендотеліну-1 і зниженні — циклічного гуанозинмонофосфату. Гіперхолестеринемія, що призводить до функціональних змін ендотелію, порушень гемостазу, лежить в основі ремоделивання серця, яке виявляється діастолічним і систолічним розширенням лівого шлуночка, зниженням фракції викиду лівого шлуночка.

**Ключові слова:** інфаркт міокарда, гіперхолестеринемія, ендотелій, гемостаз, гемодинаміка.

#### HEMOSTASIS, ENDOTHELIAL AND HEMODYNAMIC PARAMETERS ATTACHED TO HYPERCHOLESTERINEMIA IN SHARP MYOCARDIAL INFARCTION PERIOD

*О.А. Efremova*

Role of hypercholesterinemia in hemostasis processes, endothelial violations and beginnings of systolic and diastolic disfunctions of heart has been studied in patients by sharp myocardial infarction. The violations of lipid interchange, of function endothelium and hemostasis, which testify of expressed metabolic disorders, are exposed. Herewith disfunction of endothelium attached to hypercholesterinemia in sharp myocardial infarction period displays in increase of endothelium-1 evel and decrease of cGMF evel. A hypercholesterinemia, bringing about functional endothelium changes, to hemostasis violations, lies in heart remodeling base, which displays by diastolic and systolic expansion of left ventricle, fraction of ventricular ejection.

**Key words:** myocardial infarction, hypercholesterinemia, endothelium, hemostasis, hemodynamics.

Поступила 25.12.2002

## СОСТОЯНИЕ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИНОВОЙ, КАЛЛИКРЕИН-КИНИНОВОЙ СИСТЕМ, ЭЙКОЗАНОИДОВ ПРИ МЯГКОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ И ГИПЕРИНСУЛИНЕМИИ

*Л.А. Лапшина, Б.Е. Волос\*, Н.Н. Сукманская, О.В. Петюнина\**

*Харьковский государственный медицинский университет  
\*Институт терапии АМН Украины, г. Харьков*

У больных мягкой артериальной гипертензией молодого возраста изучена связь гиперинсулинемии с метаболическими и нейрогуморальными показателями. Установлено, что при наличии гиперинсулинемии при мягкой артериальной гипертензии формируется кластер взаимосвязанных факторов сосудистого риска. Повышенная вазопрессорная активность (катехоламины, эйкозаноиды, ренин-ангиотензиновая система), которая определена при гиперинсулинемии, создает порочный круг «прогипертензивные эффекты — инсулинрезистентность».

**Ключевые слова:** *мягкая артериальная гипертензия, гиперинсулинемия, ренин, альдостерон, калликреин, эйкозаноиды, катехоламины, липидный спектр.*

Метаболический синдром определяется как комплекс взаимосвязанных нарушений углеводного и жирового обменов, регуляции артериального давления (АД) и дисфункции эндотелия, механизм развития которых обусловлен снижением чувствительности к инсулину — инсулинрезистентностью [1–3]. Обязательным признаком этого синдрома является наличие гиперинсулинемии и инсулинрезистентности (снижения инсулинзависимой утилизации глюкозы), а другими его составляющими — нарушение толерантности к глюкозе с последующим нарушением углеводного обмена, абдоминальное ожирение, гиперлипидемия, гипертриглицеридемия, низкий уровень ХС ЛПВП, артериальная гипертензия (АГ), ишемическая болезнь сердца, микроальбуминурия, гиперурикемия, снижение фибринолитической активности крови [1–4]. В 90 % случаев АГ сопряжена с различными компонентами метаболического синдрома [3], при этом гиперинсулинемия и инсулинрезистентность присущи не только стабильной гипертензии, но и начальным ее стадиям, в том числе и пограничной АГ [5–7].

Патогенетическими механизмами АГ при метаболическом синдроме являются: активация симпатoadренальной системы (САС); увеличение почечной реабсорбции натрия и воды; стимуляция факторов клеточного роста (сосудистая стенка, миокард); нарушение трансмембранных ионообменных механизмов ( $\text{Na}^+\text{-H}^+$ ;  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазный}$ ;  $\text{Ca}^{2+}\text{-ATФазный}$  трансмембранный насосы) [1, 2].

Недостаточно изучен вопрос о связи гиперинсулинемии с ренин-ангиотензиновой систе-

мой (РАС) при АГ, в единичных сообщениях указывается об ее симпатогенной активации при гиперинсулинемии [8]. Вместе с тем, учитывая связь гиперинсулинемии с задержкой натрия, патогенетически обосновано не только увеличение активности РАС, но и ее натрийзависимое угнетение. Неясен также вопрос о вовлечении калликреин-кининовой системы (ККС) и эйкозаноидов в синдром инсулинрезистентности у больных АГ.

Целью настоящего исследования явилось определение связи гиперинсулинемии с метаболическими нарушениями и состоянием факторов нейрогуморальной регуляции (РАС, ККС) у пациентов молодого возраста с мягкой артериальной гипертензией (МАГ) (ВОЗ, 1999).

**Материал и методы.** Обследовано 12 лиц контрольной группы и 63 больных МАГ молодого возраста — ( $26,2 \pm 3,1$ ) года, которым определяли САД, ДАД, СДД, ЧСС, индекс Кетле. При проведении теста на толерантность к глюкозе углеводный обмен считали нормальным, если концентрация глюкозы натощак составляла менее 5,5 ммоль/л и через 2 ч после приема 75 г глюкозы внутрь не превышала 7,8 ммоль/л (ВОЗ, 1991). Одновременно определяли концентрацию иммунореактивного инсулина (ИРИ) в плазме крови радиоиммунным методом. Из 63 обследованных пациентов с МАГ 1-ю группу составили 28 (44 %) человек с нормальным уровнем ИРИ, 2-ю — 35 (56 %) — с повышенным уровнем ИРИ.

Уровень общего холестерина, триглицеридов,  $\beta$ -липопротеидов, холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП) определяли иммуноферментным методом на микро-

спектрофотометре «Мультискан». Активность ренина (АРП), уровни альдостерона, ПГЕ<sub>1</sub>, ПГФ<sub>2α</sub> определяли радиоиммунными методами, активность калликреина — спектрофотометрическим, суточную экскрецию адреналина, норадреналина, дофамина — флюорометрическим методом, натрий в плазме крови и суточной моче — методом пламенной фотометрии.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Отягощенная наследственность по АГ определена у 38 %

больных 1-й группы и у 62 % — 2-й. Недостовверная тенденция к более высокому уровню САД, СДД отмечена у больных 2-й группы по сравнению с показателем у больных 1-й группы; по показателям ДАД, ЧСС различий не найдено (таблица). Индекс массы тела у пациентов 2-й группы составил (28,4±2,6) кг/м<sup>2</sup> (p<0,005), что соответствует категории избыточной массы тела и достоверно отличается от индекса Кетле в 1-й группе [(24,1±2,6) кг/м<sup>2</sup>, p<0,05]. Показатели ГТТ в обеих группах не выходили за пределы нормальных значений, вместе с тем во 2-й группе уровни глюкозы крови натошак, через 1 и 2 ч после приема

*Показатели АД, состояния углеводного, липидного обмена, симптоадреналовой, калликреин-кининовой систем и эйкозаноидов при МАГ в зависимости от наличия гиперинсулинемии*

Показатель	Контроль	Группы больных МАГ	
		с нормальным уровнем ИРИ	с повышенным уровнем ИРИ
САД, мм рт. ст.	119,0±5,3	126,0±7,1	147,0±6,2
ДАД, мм рт. ст.	72,0±3,1	78,0±4,2	84,0±5,1
СДД, мм рт. ст.	86,0±4,1	94,0±3,8	105,0±4,9
ЧСС, уд./мин	74,0±3,8	75,0±5,6	74,0±4,8
Глюкоза, ммоль/л			
натошак	4,4±0,2	4,20±0,15	5,10±0,11*
60 мин	5,85±0,12	4,70±0,22	6,29±0,28*
120 мин	4,05±0,21	3,90±0,18	5,50±0,22*
ИРИ, пмоль/л			
натошак	39,4±3,5	40,2±5,3	75,9±4,8*
60 мин	198,0±21,0	232,0±26,3	299,0±19,5
120 мин	118,0±12,0	166,0±18,1	257,4±23,8*
Общий холестерин, ммоль/л	4,04±0,15	4,13±0,11	4,95±0,13*
Триглицериды, ммоль/л	0,670±0,006	1,10±0,08	1,39±0,11*
β-липопротеиды, опт. ед.	48,2±5,1	50,8±4,8	59,8±3,1*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,28±0,05	1,06±0,05	1,10±0,09
Адреналин, ммоль/с	16,1±1,7	44,7±5,8	54,1±4,1*
Норадреналин, ммоль/с	35,2±4,0	24,3±4,3	48,7±3,8*
Дофамин, ммоль/с	52,0±9,7	87,2±7,2	60,6±4,5*
АРП, мг/мл/ч	2,09±0,12	2,60±0,13	3,21±0,23*
Альдостерон, нмоль/л	0,26±0,05	0,56±0,08	0,98±0,04**
Калликреин, мЕд./мл	64,2±7,3	80,03±5,90	79,1±8,6
ПГФ <sub>2α</sub> , нмоль/л	1,06±0,16	2,04±0,13	2,92±0,71*
ПГЕ <sub>1</sub> , нмоль/л	1,77±0,23	1,62±0,08	1,54±0,24*
Na плазмы, ммоль/л	132,4±3,9	142,4±6,8	144,9±4,7
Na мочи, ммоль/л	130,4±8,1	132,4±8,1	130,5±5,1

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

глюкозы достоверно превышали значения в 1-й группе. Аналогичная особенность была характерна для уровней ИРИ. Показатели липидного обмена также в обеих группах находились в пределах нормы, однако уровни общего холестерина, триглицеридов,  $\beta$ -липопротеидов в группе больных МАГ с гиперинсулинемией превышали их уровни в группе больных МАГ с нормальным уровнем ИРИ. Следовательно, в начальных стадиях АГ у лиц молодого возраста гиперинсулинемия ассоциируется с достоверным увеличением таких составляющих метаболического синдрома, как индекс массы тела, уровень глюкозы крови, ИРИ, общего холестерина, триглицеридов,  $\beta$ -липопротеидов, хотя они еще не выходят за рамки нормальных величин.

При анализе показателей исследуемых гуморальных систем обращает на себя внимание достоверное увеличение суточной экскреции адреналина и норадреналина при МАГ с гиперинсулинемией, что согласуется с представленными в литературе данными о повышении тонуса САС при метаболическом синдроме [1, 2, 4, 9]. При этом наряду с избыточным выбросом вазопрессорных катехоламинов происходит ослабление адекватной выработки дофамина, который выполняет функцию центрального и периферического регулятора АД со свойственными ему депрессорным и диуретическим эффектами.

Изменения показателей РАС свидетельствуют о ее гиперактивации при МАГ с гиперинсулинемией: определены достоверно более высокие значения АРП, концентрации альдостерона. Выявлена положительная корреляция между АРП и суточной экскрецией норадреналина ( $r=0,37$ ;  $p<0,05$ ), что демонстрирует связь гиперреактивности САС и РАС именно у лиц молодого возраста с МАГ и гиперинсулинемией. Следовательно, у этой категории больных преобладают катехоламинзависимые механизмы активации РАС и еще отсутствует стойкая задержка натрия как проявление инсулинрезистентности, с одной стороны, и как фактор подавления образования ренина и активности РАС — с другой. Своеобразным подтверждением этого является отсутствие различий уровня Na в плазме крови и суточной моче у больных 1-й и 2-й групп.

Активность калликрейна как показатель уровня функционирования ККС в обеих группах достоверно превышал норму, однако различий между показателями у пациентов при МАГ с нормальным уровнем ИРИ и гиперинсулинемией не найдено.

Результаты анализа зависимости уровней ПГЕ<sub>1</sub> и ПГФ<sub>2 $\alpha$</sub>  от наличия гиперинсулинемии показали, что во 2-й группе больных МАГ определено достоверно более высокое значе-

ние прогипертензивного ПГФ<sub>2 $\alpha$</sub>  и снижение антигипертензивного ПГЕ<sub>1</sub>, при этом коэффициент ПГФ<sub>2 $\alpha$</sub> /ПГЕ<sub>1</sub> в 1-й группе составил  $(1,00\pm 0,09)$ ; во 2-й —  $(1,79\pm 0,03)$ . Следовательно, при МАГ с гиперинсулинемией наблюдается дисбаланс эйкозаноидов в сторону преобладания вазоконстрикторного механизма.

Очевидно, что частота встречаемостиотягощенной наследственности по АГ у пациентов с МАГ и гиперинсулинемией значительно больше. Этот факт находится в соответствии с генетической концепцией метаболического синдрома [1, 2, 4, 8] и согласуется с выделением некоторыми авторами «метаболического варианта АГ». Акцент настоящего исследования сделан на изучении метаболического синдрома при МАГ у лиц молодого возраста, у которых гиперинсулинемия ассоциировалась с более высокими показателями таких составляющих метаболического синдрома, как: САД, СДД, индекс Кетле, глюкоза крови и ИРИ при проведении ГТТ, уровень проатерогенных липидов крови. Можно считать, что при МАГ с гиперинсулинемией у лиц молодого возраста закладывается совокупность (кластер) факторов риска, связанных с инсулинрезистентностью.

Спектр нейрогуморальных нарушений при МАГ с гиперинсулинемией также свидетельствует о наличии системного дисрегуляторного процесса. Противоречивы данные о первичности активации САС. Имеются сообщения о том, что у молодых изначально развивается состояние гиперсимпатикотонии, а в ответ — гиперинсулинемия и инсулинрезистентность [9]. Авторы [2] считают первичной генетически обусловленную резистентность к инсулину с последующей активацией САС. В любом случае создается порочный круг «гиперактивация САС — инсулинрезистентность»: повышение активности САС приводит к инсулинрезистентности, а гиперинсулинемия повышает активность САС [2]. Этот порочный круг усугубляется активацией РАС, причиной которой при МАГ у лиц молодого возраста можно считать стимуляцию  $\beta_2$ -рецепторов ЮГА в результате избыточной секреции катехоламинов с увеличением выброса ренина и, соответственно, образования ангиотензина II и альдостерона. Кроме самостоятельного вазопрессорного действия ангиотензин II усиливает эффекты САС через структуры центральной нервной системы, стимулирует пресинаптические  $\beta$ -рецепторы, активирует высвобождение норадреналина, вследствие чего происходит потенцирование собственных эффектов САС. Кроме того, имеются данные о способности ангиотензина вызывать активацию гликогенолиза и глюконеогенеза в печени, что позволяет считать ангиотен-

зин II контринсулярным гормоном [10]. Полученные результаты исследования эйкозаноидов также можно связать с синдромом инсулинрезистентности. Имеются сообщения о способности ПГЕ<sub>1</sub> и ПГФ<sub>2α</sub> вызывать снижение чувствительности тканей к глюкозе, индуцировать развитие резистентности тканей к эндогенному инсулину [10]. ПГФ<sub>2α</sub> потенцирует прессорные эффекты РАС и САС [10]. Установлено антилипидитическое действие ПГЕ<sub>1</sub> и ПГФ<sub>2α</sub> в отношении спонтанного и индуцированного различными стимуляторами липолиза [10]. Можно полагать, что нарушение соотношения эйкозаноидов у молодых больных МАГ с гиперинсулинемией вызывает атерогенные проявления метаболического синдрома. Полученные данные позволяют констатировать факт избыточной активности вазопрессоров у молодых пациентов МАГ с гиперинсулинемией, что влияет на снижение капиллярного кровотока в мышцах, ухудшает условия утилизации глюкозы метаболически активными клетками и усугубляет гиперинсулинемию и инсулинрезистентность. Свой вклад в этот процесс вносят контринсулярные свойства катехоламинов, ангиотензина II и, возможно, простагландинов.

Выделение «метаболического варианта АГ» обосновано в прогностическом аспекте. Долгосрочные наблюдения за больными ПАГ

и МАГ показали, что наличие гиперинсулинемии и инсулинрезистентности вне связи с явным диабетом и ожирением является фактором риска прогрессирующего развития АГ [8, 10]. При лечении больных МАГ с наличием гиперинсулинемии [1, 2, 4] необходимы: немедикаментозная терапия (снижение индекса массы тела, увеличение физических нагрузок, сбалансированное питание) и назначение таких антигипертензивных препаратов, которые повышают проницаемость тканей для инсулина (ингибиторы АПФ, блокаторы рецепторов ангиотензина II, антагонисты кальция, α-адреноблокаторы, агонисты имидазолиновых рецепторов) и способствуют уменьшению гиперинсулинемии и инсулинрезистентности.

#### Выводы

1. При мягкой артериальной гипертензии у лиц молодого возраста с гиперинсулинемией формируются основные направления метаболических нарушений, составляющих кластер взаимосвязанных факторов сосудистого риска.

2. Гиперинсулинемия при мягкой артериальной гипертензии сочетается с повышенной вазопрессорной активностью (катехоламины, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, эйкозаноиды), создающей порочный круг: «прогипертензивные эффекты — инсулинрезистентность».

#### Список литературы

1. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинрезистентности, или метаболического синдрома X. Кардиология 1998; 38, 6: 71–81.
2. Reaven G., Lithell H., Landsberg L. Hypertension and associated metabolic abnormalities. The role of insulin resistance and the sympathoadrenal system. N. Engl. J. Med. 1996; 334: 374–381.
3. Перова Н.В., Мамедов М.Н., Метельская В.А. Кластер факторов высокого риска сердечно-сосудистых заболеваний: метаболический синдром. Междунар. мед. журн. 1999; 2: 21–24.
4. Целуйко В.И., Чернышов В.А., Малая Л.Т. Метаболический синдром X. Харьков: Гриор, 2002. 250 с.
5. Norkiewicz K., Rynkiewicz A., Furmanski J. et al. Plasma insulin and blood pressure response to oral glucose tolerance test in young borderline hypertensives. Mat. Med. Pol. 1993; 25 (1): 23–26.
6. Piccardi M.G., Turchetti G., Rosa M.S., Pacini G. Elevated basal insulin secretion and normal dynamic insulin sensitivity in borderline hypertension. Nat. Metab. Cardiovasc. Dis. 1999; 9 (5): 244–249.
7. Takishita S., Abe I., Kobayashi K. et al. Insulin and cardiovascular disease in Japanese work-site population with borderline to mild hypertension. Hypertens. Res. 1996 June; 19, 1: 13–18.
8. Диденко В.А., Симонов Д.В. Связь концентрации инсулина в крови с состоянием ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и клинической картины гипертонической болезни. Тер. архив 1999; 1: 26–31.
9. Masuo K., Mikami H., Ogihara T., Tsuchida M.L. Differences in insulin and sympathetic responses to glucose ingestion due to family history of hypertension. Am. J. Hypertens. 1996 Aug.; 9 (8): 739–745.
10. Quilley J., Bell-Quilley C.P., Mc Giff J.C. Eicosanoids and Hypertension. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. Sec. edition; Ed. by J.H. Laragh, B.M. Brenner. N. Y.: Raven Press. Ltd., 1995: 963–983.

#### СТАН РЕНИН-АНГІОТЕНЗИНОВОЇ, КАЛКРЕЇН-КІНІНОВОЇ СИСТЕМ, ЕЙКОЗАНОЇДІВ ПРИ М'ЯКІЙ АРТЕРІАЛЬНІЙ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ГІПЕРІНСУЛІНЕМІЇ

Л.А. Лапшина, Б.О. Волос, Н.М. Сукманська, О.В. Петюніна

У хворих з м'якою артеріальною гіпертензією молодого віку вивчено зв'язок гіперінсулінемії з метаболічними та нейрогуморальними показниками. Встановлено, що при наявності гіперінсулінемії при м'якій артеріальній гіпертензії формується кластер взаємозв'язаних факторів судинного ризику. Підвищена вазопресорна активність (катехоламіни, ейкозаноїди, ренин-ангіотензинова система), яка виявлена при гіперінсулінемії, зумовлює порочне коло «прогіпертензивні ефекти — інсулінрезистентність».

**Ключові слова:** м'яка артеріальна гіпертензія, гіперінсулінемія, ренін, альдостерон, калікреїн, ейкозаноїди, катехоламіни, ліпідний спектр.

**RENIN-ANGIOTENSIN, KALLICREIN-KININ SYSTEMS, EIKOZANOIDS AT PATIENTS WITH MILD ARTERIAL HYPERTENSION AND HYPERINSULINEMIA**

*L.A. Lapshina, B.Ye. Volos, N.N. Sukmanskaya, O.V. Petyunina*

The relationship between hyperinsulinemia and metabolic and neurohumoral data has been studied at young patients with mild arterial hypertension. It was determined, that the cluster of interfacting of vessel risk develop at patients with combination of mild arterial hypertension and hyperinsulinemia. Increased vasopressor activity (catecholamines, eikozanoids, renin-angiotensin system) with combination of hyperinsulinemia establishes faulty ring «prohypertensive effects — insulin-resistance».

**Key words:** mild arterial hypertension, hyperinsulinemia, renin, aldosteron, kallikrein, eikozanoids, catecholamines, cholesterol.

Поступила 01.04.2003

## МОЗГОВОЙ НАТРИЙУРЕТИЧЕСКИЙ ПЕПТИД ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

*Нажар Салех Сауд*

*Харьковский государственный медицинский университет*

У 36 больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда, и 30 пациентов с ишемической болезнью сердца без инфаркта иммуноферментным методом определен уровень мозгового натрийуретического пептида (МНП) в крови и методом ЭхоКГ — состояние систолической функции. Уровень МНП изменялся в зависимости от пола, возраста, наличия гипертонической болезни, коррелировал с функциональным классом хронической сердечной недостаточности и степенью систолической дисфункции. При сравнении уровня МНП у лиц с постинфарктным кардиосклерозом и ишемической болезнью сердца без инфаркта различий не найдено.

**Ключевые слова:** постинфарктный кардиосклероз, мозговой натрийуретический пептид, хроническая сердечная недостаточность.

Мозговой натрийуретический пептид (МНП), предсердный и С-концевой пептиды (ПНП и СКП) представляют семейство натрийуретических пептидов, основными функциями которых являются вазодилатация, натрийурез, диурез, снижение периферического сопротивления. МНП и ПНП относятся к кардиальной натрийуретической системе, их синтез осуществляется в кардиомиоцитах: синтез ПНП — преимущественно в предсердиях; синтез МНП — в желудочках [1–3]. Уровень МНП является очень чувствительным маркером степени систолической дисфункции при хронической сердечной недостаточности (ХСН). Установлена прямая корреляционная зависимость между концентрацией циркулирующего МНП и функциональным классом ХСН [1–3]. Авторами [4] показано, что по уровню МНП можно различать больных со сниженной ФВ (менее 40 %) после перенесенного инфаркта миокарда и больных с сохраненной ФВ (более 40 %). Плазменная концентрация МНП увеличивается при остром инфаркте миокарда (ОИМ). Известно, что

уровень МНП представляет мощный маркер дисфункции левого желудочка и прогноза ХСН после инфаркта, при этом прогностическое значение имели увеличенные уровни МНП или его предшественника N-проМНП именно в первые часы и дни острого инфаркта миокарда [1, 4–6]. Вместе с тем недостаточно изученным остается вопрос о существовании различий роли МНП при постинфарктной ХСН и ХСН при ишемической болезни сердца (ИБС) без инфаркта миокарда.

Целью настоящего исследования явилось изучение уровня МНП при ХСН у больных с постинфарктным кардиосклерозом в сравнении с ХСН у больных ИБС без инфаркта в анамнезе.

**Материал и методы.** Обследовано 66 пациентов (39 муж. и 27 жен.) в возрасте от 42 до 74 лет [в среднем (63,3±4,8) лет], находившихся на лечении в 27-й городской клинической больнице г. Харькова по поводу ИБС. Из них у 30 больных был диагностирован атеросклеротический кардиосклероз, у 36 — документирован ранее перенесенный Q-инфаркт



миокарда. Гипертоническая болезнь в анамнезе отмечена у 32 пациентов. В обследование были включены больные с ХСН II и III функционального класса (ФК) (NYHA), при этом ХСН II ФК диагностирована у 38 человек, ХСН III ФК — у 28.

Большую часть больных с постинфарктным кардиосклерозом составили пациенты, перенесшие один инфаркт миокарда (41 больной). По срокам перенесенного ОИМ пациенты были разделены на три группы. Группу с ранним постинфарктным кардиосклерозом — 2 мес после ОИМ — составили 11 больных, до 1 года после перенесенного ОИМ прошло у 13 больных, более 1 года — у 12. Сзади инфаркт локализован у 17 больных, передний — у 19.

Больных с недавно перенесенной (в течение 3 мес) острой сердечной недостаточностью, острым коронарным синдромом в исследование не включали. Контрольную группу составили 11 больных ИБС без признаков ХСН.

Концентрацию МНП в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с помощью набора «Peptide Enzyme Immunoassay» Peninsula Laboratories (USA) для выяснения BNP-32. Эхокардиографическое исследование проводили по общепринятой методике с помощью аппарата «Т1228» («Радмир», Украина) с установлением следующих показателей: конечно-диастолического размера (КДР) и объема (КДО), конечно-систолического размера (КСР) и объема (КСО), фракции выброса (ФВ). Статистический анализ проводили с использованием методов вариационной статистики.

**Результаты и их обсуждение.** Выяснение роли МНП при ХСН у больных с постинфарктным кардиосклерозом проводили путем сравнительного анализа групп больных с постинфарктным кардиосклерозом (1-я группа) и ИБС без инфаркта миокарда (2-я группа) в зависимости от пола, возраста, гипертонической болезни в анамнезе, ФК ХСН, показателей систолической дисфункции миокарда (ФВ более 40 % или менее 40 %, КДР более 5,5 см или менее 5,5 см). Уровень МНП в контрольной группе составил  $(0,10 \pm 0,03)$  нг/мл.

Уровень МНП в плазме крови у мужчин 1-й группы составил  $(0,22 \pm 0,03)$  нг/мл, у женщин —  $(0,70 \pm 0,15)$  нг/мл ( $p < 0,05$ ); во 2-й —  $(0,28 \pm 0,08)$  и  $(0,80 \pm 0,12)$  нг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Очевидно достоверное увеличение уровня МНП во всех группах по сравнению с уровнем в контрольной ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,01$ ), отсутствие различий показателей при сравнении больных с постинфарктным кардиосклерозом и ИБС без инфаркта и достоверно более высокие значения МНП у женщин по сравнению с его значением у мужчин. Последнее согласуется с данными

других авторов о существовании половых различий уровня МНП даже у здоровых лиц с преобладанием его образования у женщин [7]. При сравнении двух групп больных в возрастном аспекте получены следующие результаты: в 1-й группе у пациентов 44–59 лет уровень МНП составил  $(0,25 \pm 0,05)$  нг/мл, более 60 лет —  $(0,58 \pm 0,12)$  нг/мл ( $p < 0,05$ ); во 2-й группе —  $(0,28 \pm 0,04)$  и  $(0,62 \pm 0,11)$  нг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Полученные данные об увеличении уровня МНП у лиц старших возрастных групп согласуются с ранее опубликованными данными об увеличении концентрации МНП с возрастом и у здоровых лиц [7, 8].

Обнаруженные при анализе различия уровня МНП обусловлены наличием гипертонической болезни в анамнезе. Так, у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и гипертонической болезнью уровень МНП составил  $(0,50 \pm 0,08)$  нг/мл, без гипертонической болезни —  $(0,22 \pm 0,06)$  нг/мл ( $p < 0,05$ ); при ИБС без инфаркта —  $(0,58 \pm 0,11)$  и  $(0,30 \pm 0,09)$  нг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Представленные результаты свидетельствуют об отсутствии различий уровня МНП в сопоставимых группах между постинфарктным кардиосклерозом и ИБС без инфаркта. Вместе с тем при сочетании ИБС с гипертонической болезнью в обеих группах уровень МНП достоверно выше, чем у пациентов без гипертонической болезни. По данным М. Mikoуama et al. (1991), при артериальной гипертензии уровень МНП превышает соответствующий показатель у больных с нормальным АД [9], особенно при наличии диастолической дисфункции и гипертрофии миокарда левого желудочка [10]. При ХСН II ФК у больных 1-й группы концентрация МНП в плазме крови составила  $(0,28 \pm 0,05)$  нг/мл, при ХСН III ФК —  $(0,56 \pm 0,12)$  нг/мл ( $p < 0,05$ ); у больных ИБС без инфаркта миокарда МНП при ХСН II ФК составил  $(0,26 \pm 0,01)$  нг/мл, при ХСН III ФК —  $(0,60 \pm 0,19)$  нг/мл ( $p < 0,05$ ).

При сравнении показателей МНП в зависимости от ФВ получены следующие результаты: у больных с постинфарктным кардиосклерозом уровень МНП при ФВ более 40 % составил  $(0,30 \pm 0,06)$  нг/мл, при ФВ менее 40 % —  $(0,60 \pm 0,11)$  нг/мл ( $p < 0,05$ ); у больных ИБС без инфаркта —  $(0,28 \pm 0,07)$  и  $(0,57 \pm 0,08)$  нг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ).

Кроме того, проведен анализ изменений уровня МНП в зависимости от КДР: у больных 1-й группы с КДР менее 5,5 см уровень МНП составил  $(0,19 \pm 0,03)$  нг/мл, с КДР более 5,5 см —  $(0,53 \pm 0,09)$  нг/мл ( $p < 0,05$ ); у пациентов 2-й группы показатели МНП составили  $(0,23 \pm 0,05)$  и  $(0,60 \pm 0,11)$  нг/мл соответственно ( $p < 0,05$ ). Представленные результаты подтверждают ранее опубликованные данные, свидетельствующие

щие о прямой корреляционной зависимости между ФК ХСН, степенью систолической дисфункции и уровнем МНП [1–3]. В ходе анализа результатов исследования не выявлено различий между концентрацией МНП у больных с постинфарктным кардиосклерозом и ИБС без инфаркта во всех сравниваемых подгруппах.

На следующем этапе изучения роли МНП при ХСН у больных с постинфарктным кардиосклерозом проведен анализ в зависимости от количества перенесенных инфарктов, сроков после инфаркта и его локализации. У больных, перенесших один инфаркт миокарда, уровень МНП составил  $(0,22 \pm 0,09)$  нг/мл, более одного инфаркта —  $(0,43 \pm 0,07)$  нг/мл ( $p < 0,05$ ), при этом уровень ФВ составил  $(46,10 \pm 2,28)$  и  $(39,4 \pm 5,6)$  % соответственно ( $p < 0,05$ ); КДР —  $(5,20 \pm 0,27)$  и  $(5,70 \pm 0,81)$  см ( $p < 0,05$ ); КСР —  $(4,00 \pm 0,21)$  и  $(4,60 \pm 0,66)$  см соответственно ( $p < 0,05$ ).

У пациентов с ранним постинфарктным кардиосклерозом (до 2 мес после ОИМ) уровень МНП составил  $(0,18 \pm 0,03)$  нг/мл, до 1 года после инфаркта —  $(0,34 \pm 0,03)$  нг/мл ( $p < 0,05$ ), более 1 года —  $(0,50 \pm 0,11)$  нг/мл ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ). Значения ФВ в соответствующих группах прогрессивно понижались с  $(42,1 \pm 4,7)$  % в раннем постинфарктном периоде до  $(36,4 \pm 3,1)$  % в сроки более 1 года ( $p < 0,05$ ). Аналогичным образом менялись показатели объемов левого желудочка: КДР —  $(5,20 \pm 0,35)$  и  $(5,70 \pm 0,71)$  см ( $p < 0,05$ ); КСР —  $(4,20 \pm 0,28)$ ;  $(4,00 \pm 0,22)$ ;  $(4,70 \pm 0,56)$  см ( $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ). Полученные результаты позволяют предположить, что более высокие значения МНП при отдаленных сроках после инфаркта миокарда связаны с прогрессированием систолической дисфункции миокарда. При сравнении уровня МНП у лиц с различной локализацией перенесенного инфаркта миокарда получены следующие результаты: у больных, перенесших задний инфаркт, уровень МНП составил  $(0,18 \pm 0,03)$  нг/мл, после инфаркта передней локализации —  $(0,50 \pm 0,17)$  нг/мл ( $p < 0,05$ ). Известно, что передний инфаркт протекает тяжелее, чем задний, и является одним из существенных факторов риска неблагоприятного прогноза [3]. Показано, что через 1 мес после инфаркта передней локализации наступало более выраженное увеличение объемов и нарушение функции левого желудочка, чем при инфаркте задней локализации [10]. При сравнении ФВ, КДР, КСР в этих группах установлено, что у больных, перенесших задний инфаркт, ФВ составила  $(47,5 \pm 4,2)$  %; КДР —  $(5,10 \pm 0,48)$  см; КСР —  $(3,90 \pm 0,37)$  см; после переднего инфаркта ФВ составила  $(38,6 \pm 3,4)$  %; КДР —  $(5,60 \pm 0,42)$  см; КСР —  $(4,30 \pm 0,34)$  см соответственно ( $p < 0,01$ ;  $p < 0,05$ ;  $p < 0,05$ ).

В обсуждении роли МНП при ХСН у больных с постинфарктным кардиосклерозом прежде всего следует обратить внимание на то, что для ОИМ, а также для ХСН характерно увеличение уровня МНП, более того — степень его увеличения является предиктором неблагоприятного прогноза этих заболеваний [1–6]. Возникает вопрос, обладает ли МНП свойством подобно альдостерону, ангиотензину II, эндотелину-1, провоспалительным цитокинам и другим локальным пептидам стимулировать образование фиброзной ткани в миокарде и вследствие усиления пролиферации кардиомиоцитов и/или интерстиция влиять на постинфарктное нарушение структуры миокарда, т. е. на его ремоделирование. Окончательно не выяснен механизм, контролирующей уровень МНП, однако известно, что ведущим стимулом синтеза и секреции МНП является повышение растяжимости миокарда и давления в камерах сердца [1]. Следовательно, первичное нарушение структуры влечет за собой нарушение его функции и усиление синтеза МНП желудочками сердца.

Результаты исследования показывают, что изменения уровня МНП зависят от пола, возраста, наличия гипертонической болезни, ФК ХСН, степени систолической дисфункции, однако при сравнении уровня МНП у лиц с постинфарктным кардиосклерозом и ИБС без инфаркта различий не найдено. Данные анализа изменений уровня МНП у больных, перенесших ОИМ, в зависимости от сроков, локализации, количества перенесенных инфарктов подтверждают связь уровня МНП с ФВ, КДР, КСР, т. е. со степенью систолической дисфункции миокарда.

#### Выводы

1. Уровень мозгового натрийуретического пептида у больных хронической сердечной недостаточностью вследствие ишемической болезни сердца с перенесенным инфарктом миокарда и без него достоверно выше у женщин, чем у мужчин, у лиц старше 60 лет, чем у 44–59-летних, у больных с гипертонической болезнью, чем у лиц с нормальным артериальным давлением.

2. Хроническая сердечная недостаточность характеризуется увеличением уровня мозгового натрийуретического пептида, степень которого нарастает с прогрессированием систолической дисфункции независимо от перенесенного инфаркта. У больных хронической сердечной недостаточностью с постинфарктным кардиосклерозом более высокие значения мозгового натрийуретического пептида ассоциировались со снижением фракции выброса и увеличением показателей конечно-диастолического и конечно-систолического объемов.

**Список литературы**

1. Терещенко С.Н., Павликова Е.П., Мерай И.А., Мусеев Ц.С. Мозговой натрийуретический гормон и сердечная недостаточность. Кардиология 2002; 8: 57–61.
2. Елисеев О.М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний. Тер. архив 2003; 9: 40–45.
3. Малая Л.Т., Горб Ю.Г. Хроническая сердечная недостаточность: достижения, проблемы, перспективы. Харьков: Торсинг, 2002. 768 с.
4. Motwani J., McAlpine H., Kennedy N., Struthers H. Plasma BNP as a indicator for angiotensin converting enzyme inhibitor after myocardial infarction. Lancet 1993; 341: 1109–1113.
5. Nilsson J.S., Groenning B.A., Nielsen G. et al. Left ventricular remodeling in the first year after acute myocardial infarction and the predictive value of N-terminal pro brain natriuretic peptide. Am. Heart J. 2002; 143 (4): 696–702.
6. Crilley J.G., Farrer M. Left ventricular remodeling and brain natriuretic peptide after first acute myocardial infarction. Heart 2001; 86 (6): 601–602.
7. Jensen K.T., Carsens J., Ivarsen P., Pedersen E. A new fast and reliable radioimmunoassay of brain natriuretic peptide in human plasma. Reference values in healthy subjects and in patients with different diseases. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1997; 57: 529–540.
8. Wallen T., Landahe S., Hedner T. et al. Brain natriuretic peptide in an elderly population. J. Intern. Med. 1997; 242: 307–311.
9. Mikooyama M., Nakao K., Hasoda K. et al. Brain natriuretic peptide as a novel cardiac hormone in humans: evidence for an exquisite dual natriuretic peptide system? J. Clin. Invest. 1991; 87: 1402–1412.
10. Тарасов Н.И., Сизова И.Н., Малахович Е.В., Барбараш О.Л. Значение показателей внутрисердечной и легочной гемодинамики в различные периоды инфаркта миокарда для ранней диагностики постинфарктного ремоделирования сердца. Рос. кардиол. журн. 2001; 1: 20–23.

**МОЗКОВИЙ НАТРІЙУРЕТИЧНИЙ ПЕПТИД ПРИ ХРОНІЧНІЙ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ, ЩО ПЕРЕНЕСЛИ ІНФАРКТ МІОКАРДА**

*Нажар Салех Саїд*

У 36 хворих на хронічну серцеву недостатність, що перенесли інфаркт міокарда, і 30 пацієнтів з ішемічною хворобою серця без інфаркту імуноферментним методом визначено рівень мозкового натрійуретичного пептиду (МНП) у крові та методом ЕхоКГ — стан систолічної функції. Рівень МНП змінювався в залежності від статі, віку, наявності гіпертонічної хвороби, корелював з функціональним класом хронічної серцевої недостатності та ступенем систолічної дисфункції. При порівнянні рівня МНП у осіб з постінфарктним кардіосклерозом та ішемічною хворобою серця без інфаркту розходжень не знайдено.

**Ключові слова:** постінфарктний кардіосклероз, мозковий натрійуретичний пептид, хронічна серцева недостатність.

**BRAIN NATRIURETIC PEPTIDE IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE WHO ENDUCED MYOCARDIAL INFARCTION**

*Najar Saleh Said*

In 36 patients with CHF, suffered from myocardial infarction, and 30 patients with IHD without infarction, blood level of brain natriuretic peptide (BNP) was assessed immune-enzyme assay, and condition of systolic function was evaluated with echocardiography. BNP level altered in dependence form sex, age and presence of essential hypertension and correlated with CHF functional class and degree of systolic dysfunction. Comparison of BNP levels in postmyocardial infarction cardiosclerosis and IHD without sclerosis did not show significant differences.

**Key words:** postmyocardial infarction cardiosclerosis, brain natriuretic peptide, chronic heart failure.

*Поступила 09.09.2003*

## ОСОБЕННОСТИ ПРОЯВЛЕНИЙ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТИПОВ ГЕМОДИНАМИКИ

*М.В. Шевченко*

*Запорожская областная клиническая больница*

Изучено функциональное состояние сосудистого эндотелия у 59 больных гипертонической болезнью с помощью венозной окклюзионной плетизмографии и иммуноферментных методов. Установлено, что нарушения периферической гемодинамики и проявления эндотелиальной дисфункции более всего выражены при гипокинетическом типе гемодинамики у пациентов с гипертонической болезнью. Выявлена тесная взаимосвязь между эндотелином-1, цГМФ и показателями периферической гемодинамики у лиц с гипертонической болезнью.

**Ключевые слова:** эндотелин-1, цГМФ, механочувствительность, сосудистое сопротивление, гипертоническая болезнь.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из ведущих факторов риска развития ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда, одной из основных причин развития хронической сердечной недостаточности и нарушений мозгового кровообращения. На долю АГ приходится более 50 % всей смертности от сердечно-сосудистых заболеваний. В патогенезе гипертонической болезни (ГБ) большую роль отводят функциональному состоянию сосудистого эндотелия [1]. Эндотелиальные клетки еще недавно рассматривались как функционально инертные, но именно эндотелиальный монослой, выстилающий внутреннюю поверхность сосудов и камер сердца, является высокоспециализированным и метаболически активным. Эндотелиальные клетки, выполняющие разнообразные функции, представляют собой конечное звено нейрогенной и гуморальной регуляции сосудистого тонуса, формирующего гемодинамические реакции [2, 3]. За последнее время достигнуты большие успехи в изучении патогенетических механизмов ГБ, предложены новые подходы к ее лечению. Однако, несмотря на всестороннее изучение заболевания, не до конца изучены причины, вызывающие особенности течения различных клинических форм ГБ и темпов ее прогрессирования.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение особенностей функционального состояния сосудистого эндотелия и показателей периферической гемодинамики у больных ГБ с различными типами гемодинамики.

**Материал и методы.** Обследовано 59 больных ГБ II стадии (по классификации ВОЗ,

1999): 29 муж. и 30 жен. — без признаков выраженной сердечной недостаточности и клинически значимой сопутствующей патологии. Из них 14 больных были с гиперкинетическим типом гемодинамики, 28 — с эукинетическим и 15 — с гипокинетическим. Средний возраст больных составил (51,90±8,72) года. Систолическое АД составило (166,70±24,73) мм рт. ст., диастолическое — (101,20±8,78) мм рт. ст. Продолжительность заболевания — от 5 до 22 лет. В качестве контроля обследована группа из 20 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с основной группой.

Функциональное состояние сосудистого эндотелия у больных ГБ оценивали иммуноферментным методом с учетом плазменного уровня эндотелин-1 (ЭТ-1) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ). Из литературных источников известно, что повышение содержания цГМФ косвенно свидетельствует об увеличении эндотелиального фактора релаксации (ЭФР) [4]. Уровень ЭТ-1 определяли с помощью стандартных наборов фирмы «AMERSHAM PHARMACIA BIOTECH» (Англия), а плазменный уровень цГМФ — с помощью наборов реактивов АО «БИОИММУНОГЕН» (Россия). Также в целях изучения вазодилатирующей функции сосудистого эндотелия всем больным проводили венозную окклюзионную плетизмографию верхних конечностей по методике G. Gutman с помощью автоматического плетизмографа «ЭМПА-2-01». При оценке функционального состояния сосудистого эндотелия у обследованных учитывали объемную скорость кровотока в покое

(ОСКп), степень увеличения объемной скорости кровотока (ОСКрг) во время реактивной гиперемии (РГ), определяли коэффициент механической чувствительности (КМЧ) эндотелия артерий мышечного типа к напряжению сдвига и регионарное периферическое сопротивление в покое и после реактивной гиперемии (РССп, РССрг). ОСКрг измеряли после 3-минутной окклюзии, уровень давления в манжете при этом был на 50 мм рт. ст. выше предварительно измеренного систолического АД. КМЧ определяли путем соотношения фактической и расчетной ОСК после пробы с РГ.

Полученные данные были обработаны методами вариационной статистики и корреляционного анализа. Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** Исследовано содержание вазоактивных веществ в плазме крови больных ГБ с разными типами гемодинамики. Анализ полученных данных представлен в таблице.

у больных с гипокинетическим типом гемодинамики.

Показатели ОСКп были ниже на 12,8; 21,5 ( $p < 0,05$ ) и 28,5 % ( $p < 0,01$ ) у гипер-, эу- и гипокинетиков соответственно по сравнению с контролем. У гипокинетиков ОСКп была ниже на 16,3 % ( $p < 0,05$ ), чем у гиперкинетиков. Сосудистое сопротивление в состоянии покоя у больных ГБ с гиперкинетическим типом гемодинамики было выше контрольного в 1,4 раза, с эукинетическим — в 1,6 раза, с гипокинетическим — в 2 раза ( $p < 0,001$ ). У больных ГБ с гипокинетическим типом гемодинамики РССп было в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ) выше такового у больных ГБ с гиперкинетическим типом кровообращения.

У больных ГБ отмечалось также достоверное, по сравнению с контрольной группой, снижение способности к максимальной вазодилатации. Так, ОСК во время реактивной гиперемии оказалась достоверно ниже, чем в контрольной группе: на 13 % ( $p < 0,05$ ) у боль-

*Показатели функционального состояния сосудистого эндотелия и периферической гемодинамики у больных ГБ в зависимости от типа гемодинамики*

Показатель	Контроль (n=20)	Тип гемодинамики		
		гиперкинетический (n=15)	эукинетический (n=28)	гипокинетический (n=16)
ЭТ-1, пг/мл	6,03±0,70	7,13±0,82	8,61±1,33	9,84±1,82*
цГМФ, пмоль/мл	7,23±0,78	6,19±0,59	5,28±0,81	5,18±0,89*
ОСКп, мл/100 см <sup>3</sup> ·мин	2,88±0,14	2,51±0,25	2,26±0,18*	2,06±0,22*
ОСКрг, мл/100 см <sup>3</sup> ·мин	18,72±0,58	16,29±1,35	14,28±0,95	13,06±1,52*
КМЧ, %	-0,54±2,25	-12,11±7,89	-25,09±6,93	-35,40±12,35*
РССп, у. е.	32,60±1,97	46,11±5,56	54,69±5,74	65,20±10,64
РССрг, у. е.	5,01±0,47	7,07±0,75	8,64±0,88	10,31±1,59

\*  $p > 0,05$  при сравнении показателей между группами.

В результате исследования наблюдалось повышение уровня ЭТ-1 в плазме крови больных ГБ с гиперкинетическим типом гемодинамики на 18,2 % ( $p < 0,05$ ), с эукинетическим — на 42,8 % ( $p < 0,001$ ) и с гипокинетическим — на 63,2 % ( $p < 0,001$ ) по сравнению с показателем в контрольной группе. Концентрация ЭТ-1 в плазме крови на 38 % ( $p < 0,01$ ) превышала значения этого пептида у больных ГБ с гиперкинетическим типом кровообращения.

Содержание цГМФ в плазме крови больных ГБ с различными типами гемодинамики было меньше контрольных показателей цГМФ на 14,4 % ( $p < 0,05$ ) у гиперкинетиков, на 26,9 % ( $p < 0,01$ ) — у эукинетиков и на 28,4 % ( $p < 0,01$ ) — у гипокинетиков. Плазменный уровень цГМФ у больных с гиперкинетическим типом был выше на 16,3 % ( $p < 0,05$ ) при сравнении с данным показателем

ных ГБ с гиперкинетическим типом гемодинамики, на 24,7 % ( $p < 0,05$ ) — с эукинетическим и на 30,2 % ( $p < 0,01$ ) — с гипокинетическим. Показатели ОСКрг у больных ГБ с гипокинетическим типом кровообращения на 19,8 % ( $p < 0,05$ ) ниже, чем у гиперкинетиков. РСС при реактивной гиперемии у больных с гиперкинетическим типом кровообращения оказалось достоверно выше по сравнению с контрольным в 1,4 раза ( $p < 0,001$ ), у больных с эу- и гипокинетическим типами кровообращения — в 1,7 и 2,1 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно. У больных с гипокинетическим типом гемодинамики РССрг достоверно увеличилось на 45,8 % ( $p < 0,001$ ) по сравнению с таковым у больных с гиперкинетическим типом гемодинамики.

Отмечалось статистически значительное снижение уровня КМЧ у больных ГБ по срав-

нению с показателями контрольной группы: с  $-(0,54 \pm 2,25)$  до  $-(12,11 \pm 7,89)$  % ( $p < 0,001$ ) у больных с гиперкинетическим типом гемодинамики, до  $-(25,09 \pm 6,93)$  % ( $p < 0,001$ ) — с эукинетическим и до  $-(35,40 \pm 12,35)$  % ( $p < 0,001$ ) — с гипокинетическим. У больных ГБ с гипокинетическим типом кровообращения уровень КМЧ был ниже в 2,9 раза ( $p < 0,001$ ) по сравнению с этим показателем у больных с гиперкинетическим типом.

При проведении корреляционного анализа выявлено, что наибольшее количество достоверных связей с изучаемыми показателями имела величина систолического АД. Коэффициент корреляции составил: для ЭТ-1 —  $r = 0,56$ ; для цГМФ —  $r = -0,38$ ; для ОСКп и ОСКрг —  $r = -0,67$ ;  $r = -0,79$ ; для РССп и РССрг —  $r = 0,85$ ;  $r = 0,89$ ; для КМЧ —  $r = -0,82$  ( $p < 0,05$ ). Таким образом, наличие АГ и степень ее выраженности обуславливали выраженность изменений функционального состояния эндотелия сосудов, что совпадает с данными литературы. Так, по данным К.В. Margulies с соавт. [5], концентрация ЭТ-1 в плазме крови преимущественно хорошо коррелирует со степенью выраженности АГ, что имеет большую диагностическую и прогностическую ценность.

В целях изучения влияния вазоактивных веществ на функциональное состояние регионарных звеньев сосудистого русла проанализированы возможные взаимосвязи между эндотелиальными факторами и показателями периферической гемодинамики. Выявлена сильная отрицательная корреляция между уровнем ЭТ-1 и ОСКп, ОСКрг ( $r = -0,59$ ;  $r = -0,66$ ;  $p < 0,05$ ), КМЧ ( $r = -0,64$ ;  $p < 0,05$ ), а тесная положительная корреляция отмечена между плазменным уровнем ЭТ-1 и РССп, РССрг ( $r = 0,66$ ;  $r = 0,69$ ;  $p < 0,05$ ). При характеристике корреляционной матрицы цГМФ выявлена положительная корреляция с ОСКп, ОСКрг ( $r = 0,36$ ;  $r = 0,45$ ;  $p < 0,05$ ), КМЧ ( $r = 0,42$ ;  $p < 0,05$ ) и отрицательная — между плазменным уровнем цГМФ и уровнем РССп, РССрг ( $r = -0,44$ ;  $r = -0,47$ ;  $p < 0,05$ ).

#### Список литературы

1. Puddu P., Puddu G.M., Laca F., Muscari A. Endothelial dysfunction in hypertension. *Acta Cardiol.* 2000; 55, 4: 221–232.
2. Ferro C.J., Webb D.J. Endothelial dysfunction and hypertension. *Drugs.* 1997; 1: 30–41.
3. Гула Н.М., Маргітуч В.М., Коцюруба А.В. та ін. Ендотеліальна дисфункція як молекулярний базис порушення внутрішньосерцевої гемодинаміки при есенціальній гіпертензії. *Журн. АМН України* 2000; 1: 107–114.
4. Panza J.A., Cazino P.R., Kilcoyne C.M., Quyyumi A.A. Role of endothelium-derived nitric oxide in the abnormal endothelium-dependent vascular relaxation of patients with essential hypertension. *Circulation* 1993; 87: 1468–1474.
5. Margulies K.B., Hildebrand F.L., Lerman A. et al. Increased endothelin in experimental heart failure. *Circulation* 1990; 82: 2226–2230.
6. Romanovska L., Prerovsky J. Peculiarities of peripheral hemodynamics in hypertensive patients. *Cor. Vasa; Ed. by Ross.* 1987; 19, 1: 58–62.

Таким образом, изучив периферическую гемодинамику у больных ГБ с различными типами кровообращения, обнаружены нарушения эндотелийзависимой вазодилатации, характеризующиеся уменьшением плазменного уровня цГМФ, увеличением содержания ЭТ-1, а также снижение объемной скорости кровотока как в покое, так и в фазе реактивной гиперемии, КМЧ, увеличение регионарного сосудистого сопротивления. Наиболее выражены эти изменения у больных с гипокинетическим типом гемодинамики. Полученные данные совпадают с данными литературы [3]. В работах R. Sivertsson с соавт. и L. Romanovska с соавт. [6, 7] также установлено снижение дилаторной способности сосудов сопротивления у больных ГБ в зависимости от типов гемодинамики, особенно ярко выраженное у больных с эу- и гипокинетическими типами гемодинамики.

#### Выводы

1. У лиц с гипертонической болезнью по сравнению со здоровыми наблюдаются нарушения функционального состояния сосудистого эндотелия, характеризующиеся повышением плазменного уровня эндотелина-1 и снижением содержания цГМФ в плазме крови, особенно выраженное при гипокинетическом типе гемодинамики.

2. У пациентов с гипертонической болезнью по сравнению со здоровыми лицами отмечаются нарушения периферической гемодинамики в виде снижения механочувствительности сосудистого эндотелия, замедления регионарного кровотока и повышения регионарного сосудистого сопротивления, особенно выраженное при гипокинетическом типе гемодинамики.

3. Выявлена тесная взаимосвязь между эндотелином-1, цГМФ и показателями периферической гемодинамики у лиц с гипертонической болезнью.

4. Полученные нами данные могут служить критериями определения тяжести течения гипертонической болезни и могут быть рекомендованными для широкого применения в кардиологической практике.

7. Sivertsson R., Sannerstedt K., Lundren G. Evidence for peripheral vascular involvement in mild elevation of blood pressure in man. Clin. Sci. and Mol. Med. 1986; 51: 665–685.

#### ОСОБЛИВОСТІ ПРОЯВІВ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТИПІВ ГЕМОДИНАМІКИ

*М.В. Шевченко*

Вивчено функціональний стан судинного ендотелію у 59 хворих на гіпертонічну хворобу за допомогою венозної оклюзійної плетизмографії та імуноферментних методів. Встановлено, що порушення периферичної гемодинаміки і прояви ендотеліальної дисфункції найбільше виражені при гипокінетичному типі гемодинаміки у пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Виявлений тісний взаємозв'язок між ендотеліном-1, цГМФ і показниками периферичної гемодинаміки у осіб з гіпертонічною хворобою.

**Ключові слова:** ендотелін-1, цГМФ, механочутливість, судинний опір, гіпертонічна хвороба.

#### PECULIARITIES OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION MANIFESTATIONS IN HYPERTENSIVE PATIENTS DEPENDING ON THE HEMODYNAMIC TYPES

*M.V. Shevchenko*

The functional state of vascular endothelium in 59 hypertensive patients has been studied with the help of venous occlusive plethysmography and immunofluorescent methods. The violation of the peripheral hemodynamics and endothelial dysfunction which reveals most in hypokinetic type of hemodynamics of hypertensive patients were established. The close connection between endothelin-1, cGMP and index of peripheral hemodynamics in hypertensive patients was detected.

**Key words:** endothelin-1, cGMP, mechanosensitivity, vascular resistance, hypertension.

Поступила 24.03.2003

## ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА НА ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ КОРОНАРНЫМ СИНДРОМОМ

*Н.Б. Волненко*

*Институт терапии АМН Украины, г. Харьков*

Изучено влияние эналаприла малеата на показатели эндотелиальной дисфункции у больных различными клиническими формами ИБС, а также участие эндотелия в дестабилизации течения заболевания. Показано, что содержание эндотелина-1 и цГМФ в плазме крови больных ИБС зависит от характера течения заболевания, при этом включение эналаприла малеата в комплексную терапию пациентов со стабильной стенокардией напряжения и острым коронарным синдромом приводит к уменьшению эндотелиальной дисфункции в результате нормализации соотношения между вазоконстрикторами и вазодилататорами.

**Ключевые слова:** острый коронарный синдром, эндотелин, цГМФ, эналаприла малеат.

По данным Программы кардиологической реабилитации [1], более 20 % жителей США страдает ишемической болезнью сердца. С 1950 г. смертность от всех сердечно-сосудистых заболеваний снижается, однако и в настоящее время 43 % смертей связаны с коронарной патологией. Таким образом, проблема ишемической болезни сердца (ИБС) и ее дестабилизации имеет значимые медицинские и социальные последствия.

Работы последних лет показали, что в основе дестабилизации ИБС лежат нарушения нейрогуморальных механизмов [2, 3], в том числе ренин-ангиотензиновой системы, эндо-

телина и эндотелиального фактора релаксации. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) обладают антиишемическим и антисклеротическим потенциалом и являются группой препаратов, включение которых в комплекс медикаментозного воздействия при ИБС позволяет существенно повысить эффективность лечения [4]. Известны работы, в которых определен положительный эффект каптоприла и трандалоприла у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) [5, 6], тогда как исследования воздействия эналаприла малеата на организм человека единичны, а убедительные клинические доказа-

тельства целесообразности его применения в лечении остро коронарного синдрома (ОКС) и профилактике его осложнений отсутствуют.

Целью настоящей работы было изучение влияния эналаприла малеата на плазменный уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) и эндотелиального фактора релаксации (NO) у больных ОКС.

**Материал и методы.** Обследовано 66 больных ОКС (52 муж. и 14 жен.): 16 — с прогрессирующей стенокардией напряжения и 50 — с ОИМ — в возрасте от 33 до 78 лет [средний возраст — (53,4±5,9) лет]. В качестве контрольной группы обследовано 12 практически здоровых лиц (все мужчины) и 44 больных стабильной стенокардией, у 14 из которых выявлена стабильная стенокардия II функционального класса (ФК), у 12 — III ФК, у 18 — IV ФК, в возрасте от 29 до 46 лет [средний возраст — (35,3±2,4) года].

2-я — больные, которые в дополнение к базисной терапии принимали эналаприла малеат (Енар, КРКА) в суточной дозе 5–20 мг (в зависимости от уровня артериального давления). Больным ОИМ эналаприла малеат назначали с 1–3-х суток заболевания в дозе 2,5 мг 2 раза в сутки с последующим ступенчатым увеличением дозы до 10–20 мг в сутки.

Результаты исследования обработаны статистически. Корреляционный анализ проведен с помощью стандартных программ.

**Результаты исследований.** В ходе анализа полученных данных установлено, что содержание ЭТ-1 у больных ИБС достоверно выше, чем в группе здоровых лиц, причем концентрация его возрастает по мере прогрессирования тяжести заболевания (табл. 1). При этом сохраняются достоверные различия между группами обследованных больных.

Таблица 1. Концентрация ЭТ-1 и цГМФ у больных ИБС

Группа обследованных	ЭТ-1, нг/л	цГМФ, нмоль/л
Здоровые лица (n=12)	4,28±0,54	7,55±0,62
Стабильная стенокардия		
II ФК (n=14)	5,28±0,47*	7,21±0,53*
III ФК (n=12)	7,36±0,57*	6,39±0,43*
IV ФК (n=18)	11,49±1,14 <sup>#</sup>	6,11±0,68 <sup>#</sup>
Нестабильная стенокардия (n=16)	12,63±1,29 <sup>#</sup>	5,74±0,71 <sup>#</sup>
Неосложненный ОИМ (n=38)	18,3±3,0 <sup>@</sup>	5,52±0,76 <sup>#</sup>
Осложненный ОИМ (n=12)	28,3±3,3 <sup>@</sup>	5,20±0,43 <sup>#</sup>

\* p<0,05; # p<0,01; @ p<0,001 по сравнению с показателями здоровых лиц.

У обследованных наиболее часто встречались такие факторы риска развития ИБС, как курение, чрезмерная масса тела и артериальная гипертония, а также их сочетание. Неосложненное и осложненное течение инфаркта миокарда (ОИМ) определяли в соответствии с рекомендациями Е. Браунвальда [7].

Определение содержания ЭТ-1 проводили иммуноферментным методом с помощью наборов Endotelin-1 ELISA system (code RPN 228) фирмы Amersham Pharmacia Biotech (Великобритания) и циклического 3', 5'-гуанозинмонофосфата (цГМФ) с помощью наборов АО «Биоиммуноген» (Россия). Исследования проводили при поступлении, на 5-е, 10-е сутки заболевания, а также на пике развития осложнений.

В целях изучения влияния терапии иАПФ на показатели эндотелиальной дисфункции больные были разделены на две группы: 1-я — пациенты, получавшие только базисную терапию нитратами, блокаторами бета-адренергических рецепторов, аспирином и гепарином (или низкомолекулярными гепаринами);

У больных ИБС отмечено достоверное снижение уровня цГМФ по сравнению с показателем контрольной группы, однако у больных с различными функциональными классами стабильной стенокардии существенных различий в концентрации цГМФ не обнаружено. Получены данные о наличии высокодостоверной положительной корреляции между уровнем ЭТ-1 и тяжестью заболевания (r=0,67; p<0,01), определена также отрицательная корреляция между концентрацией цГМФ и тяжестью течения ИБС (r=-0,37; p<0,05).

Включение в терапию эналаприла малеата приводило к улучшению клинического течения заболевания, в частности к уменьшению количества ангинозных приступов в течение суток, более быстрому купированию признаков сердечной недостаточности, а также к нормализации показателей функции эндотелия (табл. 2). На фоне терапии отмечалось снижение плазменного уровня ЭТ-1 как у больных стабильной стенокардией напряжения, так и у больных ОКС, однако только при включении эналаприла малеата в программу терапии эти



Таблица 2. Влияние эналаприла малеата на показатели эндотелиальной дисфункции у больных ИБС

Показатель эндотел. дисфункции	Группы больных	Базисная терапия		Базисная терапия+ эналаприла малеат	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
ЭТ-1, нг/л	Стабильная стенокардия (n=44)	13,54±1,06	11,24±1,13	14,18±1,12	10,31±1,05*
	ОКС (n=66)	19,73±2,50	15,12±4,90	20,2 ±2,3	10,6±3,6*
цГМФ, нмоль/л	Стабильная стенокардия (n=44)	7,12±0,61	7,90±0,61	6,72±0,61	8,57±0,68*
	ОКС (n=66)	5,46±0,63	5,76±0,68	5,52±0,64	6,01±0,63*

\*  $p < 0,05$  по сравнению с результатами до лечения заболевания.

различия достигали достоверных значений ( $p < 0,05$ ). При этом, если у больных стабильной стенокардией отмечено снижение уровня ЭТ-1 на 27 %, то у больных ОКС — снижение его концентрации почти в 2 раза по сравнению с исходной. В то же время у больных с осложненным течением ОИМ не наблюдалось снижения плазменной концентрации ЭТ-1 вплоть до 10-х суток.

При анализе изменений содержания цГМФ отмечено повышение концентрации цГМФ у больных обеих групп, однако только у больных 2-й группы различия были достоверными ( $p < 0,05$ ).

Обращает на себя внимание тот факт, что при наличии сопутствующей артериальной гипертензии (АГ) наблюдались более выраженные изменения показателей эндотелиальной дисфункции, чем у больных с нормальным артериальным давлением. Включение эналаприла малеата в комплексную терапию больных с артериальной гипертензией приводило к более существенному снижению уровня ЭТ-1 у данных пациентов, чем у нормотензивных, в то время как уровень цГМФ достоверно не изменялся.

**Обсуждение.** В настоящее время эндотелиальная дисфункция рассматривается не только как маркер заболеваний сердечно-сосудистой системы, так как установлена ее важная роль в их иницировании, прогрессировании и развитии клинических проявлений. Барьерная функция эндотелия сосудов определяет и одну из его основных ролей в организме человека — поддержание гомеостаза путем регуляции равновесия между вазоконстрикторами и вазодилататорами, синтезом и ингибированием факторов пролиферации и т. д. [8]. Таким образом, полученные нами данные об увеличении концентрации ЭТ-1 по мере прогрессирования тяжести ИБС и снижении уровня цГМФ могут быть свидетельством развития дисбаланса между вазоконстрикторной и вазодилатирующей системами эндотелия, в частности, вследствие пре-

валирования вазоконстрикторов. Нарушенная NO-зависимая вазодилатация и парадоксальная вазоконстрикция эпикардиальных сосудов приобретает особое клиническое значение для развития ишемии миокарда в условиях стресса или холодовой нагрузки. С учетом того что перфузия миокарда регулируется резистивными коронарными артериями, даже при отсутствии атеросклеротических бляшек дефицит NO в коронарном эндотелии способен привести к миокардиальной ишемии [9].

Терапевтическое воздействие иАПФ при лечении ИБС объясняется их влиянием на патогенетические факторы прогрессирования атеросклероза, в частности, через брадикининопосредованный механизм и блокаду эффектов ангиотензина. Результаты сравнения влияния базисной и «расширенной» терапии демонстрируют улучшение течения ОКС на фоне терапии эналаприлом малеатом. Наблюдаемое достоверное снижение уровня ЭТ-1 в группе больных, получавших эналаприла малеат, свидетельствует о том, что иАПФ способствуют снижению вазоконстрикции, опосредованной ЭТ-1, а это, в свою очередь, отражается на клиническом течении заболевания (снижение частоты приступов стенокардии, уменьшение суточной потребности в нитроглицерине, более быстрое купирование признаков сердечной недостаточности) [10].

Общеизвестно, что повышение артериального давления является одним из факторов риска развития ИБС. Использование иАПФ в терапии АГ предполагает коррекцию одного из ведущих механизмов развития АГ — блокаду ангиотензина. Более выраженные изменения эндотелиальной дисфункции у больных с повышенным артериальным давлением свидетельствуют о влиянии преморбидного фона на развитие дисфункции эндотелия и превалировании процессов вазоспазма у пациентов с повышенным артериальным давлением, что отчасти согласуется с данными H. Schunkert et al. [11].

Перспективным, на наш взгляд, является исследование влияния различных групп

иАПФ на показатели функции эндотелия и сравнительный анализ степени их влияния на эндотелиальную дисфункцию.

#### Выводы

1. Содержание эндотелина-1 и циклического гуанозинмонофосфата в плазме крови пациентов с ишемической болезнью сердца зависит от характера течения заболевания и его клинической формы и отражает степень

эндотелиальной дисфункции при прогрессировании заболевания.

2. Включение эналаприла малеата в комплексную терапию больных стабильной стенокардией напряжения и острым коронарным синдромом приводит к уменьшению эндотелиальной дисфункции благодаря нормализации соотношения между вазоконстрикторами и вазодилататорами.

#### Список литературы

1. Balady G.J., Fletcher B.J., Froelicher E.S. et al. Cardiac Rehabilitation Programs. *Circulation* 1994; 90, 3: 1602–1610.
2. Setsuta K., Seino Y., Tomita Y. et al. Origin and pathophysiological role of increased plasma endothelin-1 in patients with acute myocardial infarction. *Angiology* 1995; 46, 7: 557–565.
3. Wiecek I., Haynes W.G., Webb D.J. et al. Raised plasma endothelin in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: relation to cardiovascular. *New Engl. J. Med.* 1995; 333, 6: 356–363.
4. Лазебник Л.Б., Верткин А.Л., Дроздова С.Л. и др. Антиишемический эффект ангиотензинпревращающего фермента при лечении стабильной стенокардии напряжения у больных пожилого и старческого возраста. *Тер. архив* 1996; 4: 40–42.
5. Di Pasquale P., Valdes L., Albano V., Bucca V. et al. Early captopril treatment reduces plasma endothelin concentrations in the acute and subacute phases of myocardial infarction: a pilot study. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 1997; 29 (2): 202–208.
6. Sigurdsson A., Eriksson S.V., Hall C. et al. Early neurohormonal effects of trandolapril in patients with left ventricular dysfunction and a recent acute myocardial infarction: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicentre study. *Eur. J. Heart Fail.* 2001; 3 (1): 69–78.
7. Внутренние болезни; Под ред. Е. Браунвальда. М.: Медицина, 1995; 5: 7–100, 270–286.
8. Vane J.R., Anggard E.E., Bunting R.M. Regulatory functions of the vascular endothelium. *New Engl. J. Med.* 1990; 323: 27–36.
9. Корж А.Н. Современные представления о структуре, функции и биологической роли сосудистого эндотелия. *Международ. мед. журн.* 2003; 9, 1: 130–134.
10. Ткаченко О.В. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и статинов у больных ишемической болезнью сердца. *Медицина сегодня и завтра* 2001; 3: 21–24.
11. Schunkert H., Hense H.W., Muscholl M., Luchner A., Riegger G.A. Association of angiotensin converting enzyme activity and arterial blood pressure in a population-based sample. *J. Hypertens.* 1996; 14 (5): 571–575.

#### ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ НА ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ КОРОНАРНИЙ СИНДРОМ

**Н.Б. Волненко**

Вивчено вплив еналаприлу малеату на показники ендотеліальної дисфункції у хворих з різними клінічними формами ІХС, а також участь ендотелію у дестабілізації перебігу захворювання. Показано, що вміст ендотеліну-1 та цГМФ у плазмі крові хворих на ІХС залежить від характеру перебігу захворювання, при цьому включення еналаприлу малеату до комплексної терапії пацієнтів із стабільною стенокардією напруги та гострим коронарним синдромом призводить до зменшення ендотеліальної дисфункції в результаті нормалізації співвідношення між ендотеліальними вазоконстрикторами та вазодилататорами.

**Ключові слова:** гострий коронарний синдром, ендотелін, цГМФ, еналаприлу малеат.

#### THE INFLUENCE OF ACE INHIBITORS ON PARAMETERS OF ENDOTHELIAL FUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

**N.B. Volnenko**

The influence of ACE inhibitors (enalapril) on parameters of endothelial dysfunction in patients with difference clinical forms of IHD has been studied. It was shown, that the plasma level of endotheline-1 and cGMP was dependent on clinical form of IHD, using the enalapril in patients with IHD determinate the converse development of endothelial dysfunction.

**Key words:** acute coronary syndrome, endotheline, cGMP, enalapril.

Поступила 17.09.2003

## ВЛИЯНИЕ ДИГИДРОПИРИДИНОВЫХ АНТАГОНИСТОВ КАЛЬЦИЯ НА ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ЛИЦ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

*А.В. Бильченко*

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

Проведено исследование влияния гипотензивной терапии нифедипином на показатели variability сердечного ритма у 11 пациентов с гипертонической болезнью. Показано неблагоприятное влияние, заключающееся в снижении общей мощности спектра variability сердечного ритма и сдвиге симпато-парасимпатического баланса в сторону преобладания симпатического звена регуляции.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, гипотензивная терапия, variability сердечного ритма, автономная нервная система, антагонисты кальция.

Связанные с гипертензией смертность и заболеваемость были значительно снижены в последние три десятилетия. Предложения для практических врачей выработывались на основании данных крупных исследований большого количества пациентов. Однако разочаровывающие результаты некоторых видов антигипертензивной терапии, особенно в предотвращении развития ишемической болезни сердца, породили сомнения в правильности традиционных подходов к лечению пациентов с гипертонической болезнью [1]. Основная цель терапии лиц с высоким артериальным давлением — добиться максимального снижения общего риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности. Достижение этой цели зависит от многих аспектов, включая оценку факторов риска у индивидуального пациента [2]. Поскольку наиболее сильным и независимым индивидуальным предиктором сердечно-сосудистой смертности являются показатели variability сердечного ритма (BCP) [3–5], то последняя и ЧСС — важные параметры для оценки эффективности препаратов [6]. Полагают также, что анализ BCP может быть полезен для выбора фармакологического препарата для каждого больного индивидуально [7]. Нерешенной частью данной проблемы является применение методики анализа BCP для оценки эффектов антагонистов кальция.

Целью настоящего исследования явилось изучение изменений показателей variability сердечного ритма в динамике гипотензивной терапии дигидропиридиновыми антагонистами кальция.

**Материал и методы.** Обследовано 11 пациентов с гипертонической болезнью II стадии в возрасте 45–64 лет; средний возраст — (54,5±10,0) лет. Всем больным в течение 1 года проводили гипотензивную терапию дигид-

ропиридиновым антагонистом кальция нифедипином (коринфар-ретард®) в дозе 40 мг/сут. Пациентов обследовали до начала терапии, а также через 3 нед и через год от начала терапии.

Исследование показателей BCP проводили с помощью компьютерного электрокардиографа «Cardiolab 2000». В течение 24 ч до исследования пациенты не принимали кофе, алкоголя и препаратов, влияющих на показатели BCP. Исследование проводили в одно и то же время суток после 5-минутного отдыха пациента в положении лежа. ЭКГ регистрировали в течение 6 мин при свободном дыхании в положении лежа и стоя. Анализ 5-минутных отрезков ЭКГ проводили пространственно-временными и спектральными методами с помощью быстрого преобразования Фурье. Оценивали следующие параметры: общая мощность вариационного спектра (TP), мощность спектра в области очень низких (VLF), низких (LF) и высоких частот (HF), соотношение мощностей низко- и высокочастотной областей спектра (LF/HF), а также относительный вклад очень низких ( $VLF_{norm}$ ), низких ( $LF_{norm}$ ) и высоких ( $HF_{norm}$ ) частот в спектр BCP, стандартная девиация RR-интервалов (SdRR), триангулярный индекс (HRVTi) и индекс стрессорной устойчивости ( $K_{kant}$ ).

Результаты исследования обработаны статистически. Для оценки достоверности различий применяли парный критерий Уилкоксона для связанных выборок.

**Результаты и их обсуждение.** До начала терапии у всех больных артериальной гипертензией отмечалось уменьшение общей мощности спектра при увеличении мощностей LF- и VLF-компонент. Как следствие, соотношение LF/HF также было значительно увеличено (табл. 1).

Таблица 1. Спектральные показатели variability сердечного ритма у лиц с гипертонической болезнью в динамике терапии нифедипином в покое и при активном тилт-тесте ( $M \pm t$ )

Показатель ВСП	До лечения (этап 1)		Через 3 нед (этап 2)		Через 1 год (этап 3)	
	лежа	стоя	лежа	стоя	лежа	стоя
TP, мс <sup>2</sup>	1160±834	774±499	925±556	698±447	803±339	567±315
VLF						
мс <sup>2</sup>	538±375	507±332	561±370	471±316	523±291	435±269
безр.	0,51±0,15	0,66±0,10	0,59±0,07	0,70±0,15	0,62±0,08	0,76±0,09
LF						
мс <sup>2</sup>	365±304	200±142	245±159	199±185	199±55	114±69
безр.	0,30±0,05	0,25±0,06	0,27±0,05	0,27±0,15	0,26±0,05	0,21±0,10
HF						
мс <sup>2</sup>	212±243	72±66	118±41	35±26	85±43	23±19
безр.	0,16±0,11	0,09±0,08	0,14±0,06	0,05±0,02	0,11±0,06	0,04±0,02
LF/HF безр.	2,83±1,71	5,41±3,62	2,15±1,06	6,00±2,27	2,99±1,76	5,92±2,72

Примечание.  $p < 0,05$  — достоверность различий между этапами 1 и 2; 2 и 3; 1 и 3.

В динамике терапии антагонистом  $Ca^{2+}$  общая мощность спектра ВСП снизилась по сравнению с исходным уровнем. При этом отмечалось увеличение абсолютной величины VLF на фоне снижения почти в 2 раза абсолютных величин LF и HF. Относительный вклад VLF значительно вырос вследствие уменьшения относительного вклада LF- и HF-компонент ВСП. Отношение LF/HF в положении лежа уменьшилось в динамике терапии антагонистами  $Ca^{2+}$ .

Через год от начала терапии отмечалось дальнейшее снижение общей мощности спектра ВСП за счет абсолютных величин VLF-, LF- и HF-компоненты спектра.

Относительный вклад VLF-компоненты возрос по сравнению с показателем в начальном периоде терапии вследствие уменьшения относительного вклада LF- и HF-компонент спектра, причем в большей степени за счет HF-компоненты, результатом чего явилось

значительное увеличение соотношения LF/HF в положении лежа. Отмечалось уменьшение SdRR и  $K_{kant}$  при увеличении HRVTi (табл. 2) как через 3 нед приема препарата, так и в ходе длительной терапии.

У больных, получавших антагонисты  $Ca^{2+}$ , наблюдались те же изменения реакции на активный тилт-тест. Реакция отношения LF/HF на тилт-тест была более значительной после проведенной терапии. Коэффициент  $K_{kant}$  уменьшался в ответ на тилт-тест, причем наиболее значимое его уменьшение отмечалось у больных, получавших терапию антагонистами  $Ca^{2+}$ .

Реакции на активный тилт-тест у больных в динамике терапии дигидропиридиновыми антагонистами  $Ca^{2+}$  не претерпели существенных изменений как по направленности, так и по величине. У данных больных отмечалось характерное уменьшение абсолютных величин как общей мощности спектра, так и

Таблица 2. Временные показатели variability сердечного ритма у лиц с гипертонической болезнью в динамике терапии нифедипином в покое и при активном тилт-тесте ( $M \pm t$ )

Показатель ВСП	До лечения (этап 1)		Через 3 нед (этап 2)		Через 1 год (этап 3)	
	лежа	стоя	лежа	стоя	лежа	стоя
rMSSD, мс	28±22	16±8	19±6	11±3	20±9	13±6
SdRR, мс	35±16	34±16	34±12	31±10	16±11	27±10
pNN <sub>50</sub> , безр.	3,25±3,93	1,0±0,8	2,0±3,5	1,6±1,2	2,3±3,8	1,8±2,0
HRVTi, мс	5,59±2,97	6,22±2,51	5,90±1,77	6,93±2,67	4,35±1,42	6,03±3,07
$K_{kant}$ , безр.	0,91±0,04	0,89±0,04	0,90±0,01	0,87±0,03	0,90±0,03	0,87±0,03

Примечание.  $p < 0,05$  — достоверность различий между этапами 1 и 2; 2 и 3; 1 и 3.

отдельных спектральных компонент. При этом отмечалось также характерное увеличение относительного вклада VLF-компоненты и уменьшение вклада HF-компоненты. Относительный вклад LF-компоненты спектра также незначительно снижался в ответ на активный тилт-тест.

В динамике терапии дигидропиридиновыми антагонистами  $Ca^{2+}$  у шести больных с исходно низкой общей мощностью спектра ВСП отмечалось ее снижение. У двух больных с исходно высокой ВСП также отмечалось ее снижение, а у одного больного с исходно высокой ТР — ее увеличение. У одного больного общая мощность спектра практически не изменилась.

Предполагается, что вмешательства, увеличивающие ВСП, могут носить защитный характер в отношении внезапной сердечной смерти и сердечной смертности в целом [3]. Цель заключается в улучшении электрической стабильности сердца, причем ВСП является лишь маркером вегетативной активности. Большинство авторов полагают, что спектральный анализ ВСП можно применять для оценки влияния гипотензивных препаратов на симпатовагальный баланс [8].

Данные показывают, что терапия гипертензии может улучшать автономную регуляцию сердечно-сосудистой системы, что может частично объяснить снижение сердечно-сосудистой смертности, наблюдаемое при гипотензивной терапии [9]. Таким образом, полученные в нашем исследовании данные свидетельствуют о том, что дигидропиридиновые антагонисты кальция оказывают наименее благоприятное влияние на автономную нервную регуляцию. Нифедипин не влиял на индексы ВСП [10, 11], так же, как амлодипин [12] и фелодипин [13].

### Список литературы

1. *Pagani M., Lucini D.* Autonomic dysregulation in essential hypertension: insight from heart rate and arterial pressure variability. *Auton. Neurosci.* 2001; 20, 90: 76–82.
2. Guidelines Subcommittee. 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J. Hypertens.* 1999; 17: 151–183.
3. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Eur. Heart J.* 1996; 17: 354–381.
4. *Palatini P.* Heart rates cardiovascular risk factor. *Ibid.* 1999; 1, B: 3.
5. *Ponikowski P., Anker S.D., Chua T.P., Szelemej R., Piepoli M., Adamopoulos S., Webb-Peploe K., Harrington D., Banasiak W., Wrabec K., Coats A.J.* Depressed heart rate variability as an independent predictor of death in chronic congestive heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 1997 Jun.; 79, 12: 1645–1650.
6. *Bettermann H., Cysarz D., Kummell H.C.* Heart rate variability: how to assess effects of mild therapies on autonomic control in small groups of mild and borderline hypertensives? *Hypertension* 2000; 35 (2): 6–7.
7. *Guzzetti S.* Heart rate variability. *Ital. Heart J.* 2001; 2: 450–454.
8. *Presciuttini B., Duprez D., De Buyzere M., Clement D.L.* How to study sympatho-vagal balance in arterial hypertension and the effect of antihypertensive drugs? *Acta Cardiol.* 1998; 53: 143–152.
9. *Ylitalo A., Airaksinen K.E., Sellin L., Huikuri H.V.* Effects of combination antihypertensive therapy on baroreflex sensitivity and heart rate variability in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* 1999; 83 (6): 885–889.

Кроме того, под воздействием дигидропиридиновых антагонистов кальция повышается симпатическая активность. При терапии нифедипином-ретард значительно увеличивались ЧСС и соотношение LF/HF в дневное и ночное время, что свидетельствовало об активации симпатического отдела автономной нервной системы и снижении активности парасимпатического отдела [12]. Эти данные подтверждаются также исследованиями с амлодипином, под воздействием которого симпатовагальный баланс сдвигался в сторону преобладания симпатической системы [14].

Таким образом, полученные в нашем исследовании данные показали неблагоприятное влияние ретардной формы нифедипина на показатели ВСП, заключавшееся в снижении общей мощности спектра ВСП и сдвига симпто-парасимпатического баланса в сторону преобладания симпатика.

Перспективным направлением исследования в данной области представляется изучение долгосрочных эффектов нифедипина и взаимосвязь их с влиянием на ВСП.

### Выводы

1. Показатели вариабельности сердечного ритма у больных артериальной гипертензией свидетельствовали о повышенном риске сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

2. При терапии лиц с гипертонической болезнью дигидропиридиновым антагонистом кальция нифедипином снижалась вариабельность сердечного ритма и сдвигался симпатовагальный баланс в сторону преобладания симпатика.

3. Исследование вариабельности сердечного ритма является полезным методом оценки эффектов гипотензивных препаратов у пациентов с гипертонической болезнью.

10. *Shinagawa M., Kubo Y., Otsuka K., Ohkawa S., Cornelissen G., Halberg F.* Impact of circadian amplitude and chronotherapy: relevance to prevention and treatment of stroke. *Biomed. Pharmacother.* 2001; 55: 125–132.

11. *Pellizzer A.M., Kamen P.W., Esler M.D., Lim S., Krum H.* Comparative effects of mibefradil and nifedipine gastrointestinal transport system on autonomic function in patients with mild to moderate essential hypertension. *J. Hypertens.* 2001; 19 (2): 279–285.

12. *Minami J., Ishimitsu T., Kawano Y., Matsuoka H.* Effects of amlodipine and nifedipine retard on autonomic nerve activity in hypertensive patients. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 1998; 25 (7–8): 572–576.

13. *Petretta M., Canonico V., Madrid A., Mickiewicz M., Spinelli L., Marciano F., Vetrano A., Signorini A., Bonaduce D.* Comparison of verapamil versus felodipine on heart rate variability in hypertensive patients. *J. Hypertens.* 1999; 17 (5): 707–713.

14. *Lefrandt J.D., Heitmann J., Sevre K., Castellano M., Hausberg M., Fallon M., Fluckiger L., Urbigkeit A., Rostrup M., Agabiti-Rosei E., Rahn K.H., Murphy M., Zannad F., de Kam P.J., van Roon A.M., Smit A.J.* The effects of dihydropyridine and phenylalkylamine calcium antagonist classes on autonomic function in hypertension: the VAMPHYRE study. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 1083–1089.

#### ВПЛИВ ДИГІДРОПІРИДИНОВИХ АНТАГОНІСТІВ КАЛЬЦІУ НА ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ОСІБ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ

*О.В. Більченко*

Проведено дослідження впливу гіпотензивної терапії ніфедипіном на показники варіабельності серцевого ритму у 11 пацієнтів з гіпертонічною хворобою. Показано несприятливий вплив, який полягав у зниженні загальної потужності спектра варіабельності серцевого ритму та зміщенні симпатопарасимпатичного балансу в бік переважання симпатичної ланки регуляції.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, гіпотензивна терапія, варіабельність серцевого ритму, автономна нервова система, антагоністи кальцію.

#### INFLUENCE OF DIHYDROPYRIDINE CALCIUM ANTAGONISTS ON HEART RATE VARIABILITY AT PATIENTS WITH HYPERTENSION

*О. Bilchenko*

Investigation of influence of hypotensive therapy with nifedipine on heart rate variability has been estimated at 11 patients with hypertension. Unfavourable effects such as decrease of heart rate variability total power and increase of sympatic activity were shown.

**Key words:** hypertension, hypotensive therapy, heart rate variability, autonomic nerve system, calcium antagonists.

Поступила 11.09.2003

## ГЛІКЕМІЧНІ РЕАКЦІЇ ЯК ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНА ОСНОВА МОНІТОРИНГУ ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ І ТИПУ: МІЖДИСЦИПЛІНАРНИЙ ПІДХІД

*В.М. Хворостінка, С.В. Герасименко\*, С.П. Шкляр, О.М. Кривоносова*

*Харківський державний медичний університет*

*\*Харківський національний університет ім. В.Н. Каразіна*

З позицій клініко-патогенетичного аналізу розглянуто результати власного вивчення частоти та характеру глікемічних реакцій у 164 хворих на цукровий діабет І типу. Системний підхід реалізовано у вивченні діагностичного значення гіпоглікемії, диференційована частота якої у хворих з діабетичною альтерацією гепатобіліарної системи у комплексі з клінічними проявами стала підґрунтям формування концептуальної моделі моніторингу глікемічного гомеостазу. Інструментом управління цією системою є інсулінотерапія з урахуванням функціонального типу глікемії.

**Ключові слова:** *глікемічні реакції, глікемічний гомеостаз, глікемія, цукровий діабет, концептуальна модель, моніторинг.*

Впродовж останнього десятиліття більшість країн Європейського регіону використовує принципи стратегії досягнення «Здоров'я для всіх» як основу політики в галузі охорони здоров'я [1, 2]. Важливими проблемами суспільного здоров'я залишаються основні групи неінфекційних захворювань [3–5], серед яких до першої тріади належать рак, атеросклероз та цукровий діабет (ЦД). Кількість хворих на ЦД у світі становить приблизно 120 млн. осіб (2,5 % населення) та кожні 10 років подвоюється. В Україні приблизно 900 тис. осіб, хворих на ЦД, більш ніж 15 % яких — хворі на ЦД І типу [6].

Відомо, що поширеність ЦД І типу є найбільш істотним індикатором проблем суспільного здоров'я: захворюваності, інвалідності, смертності та діагностики і профілактики [4–6]. За сучасних обставин проблема ЦД має провідне значення для системи охорони здоров'я і суспільства в цілому та є найбільш ресурсозатратною і недостатньо вивченою [7]. Лише інтеграція профілактичних та лікувальних принципів може дозволити комплексно обґрунтувати оздоровчі заходи [7, 8].

Дослідженнями останніх років крім подальшого вивчення епідеміологічних аспектів показана клінічна неоднорідність ЦД та, зокрема, його І типу з домінуванням лабільних форм [6–8]. Продовжується також вивчення етіологічних та патофізіологічних механізмів ЦД, зокрема сформульовано декілька моделей деструкції β-клітин: Лондонська (Bottazzo, 1986), Стентфордська (Mc Devitt, 1987), Копенгагенська (Nerup, 1989), а також одержано новітні дані щодо попереднього (за 8–10 років до клінічної маніфестації) формування антитіл до β-клітин [9]. Значну увагу

придлено в останні роки ролі ендогенної інтоксикації [10], імунологічного стану хворих [11], механізмів переокисного окиснення ліпідів та системи антиоксидантного захисту [12], а також розвитку класифікаційних підходів до розуміння систематики ЦД І типу. Проблеми класифікації ювенільного діабету до того ж відображаються і у недосконалому гігієнічних оцінок морфофункціонального статусу дітей та підлітків, що пояснюється недосконалістю адаптаційних механізмів організму, який розвивається. Унаслідок цього клінічна декомпенсація маніфестується функціональними порушеннями, а морфологічні порушення відстають у часі, що не дозволяє використовувати традиційну антропометричну систему оцінок розвитку [13] та патоморфологічні критерії порушень органів та систем організму хворих на ЦД І типу.

Метою дослідження було вивчення етіопатогенетичної ролі глікемічних реакцій та їх значення у системі моніторингу хворих на ЦД І типу, передусім, їх прогностичного, діагностичного, диференційно-діагностичного значення.

Досягнення мети дослідження реалізовано таким шляхом:

- застосування даних про гіпоглікемію у прогнозуванні діабетичної альтерації гепатобіліарної системи;
- використання даних про частоту та характер гіпоглікемії для ранньої діагностики гепатопатій;
- вивчення діагностичного значення гіпоглікемії у системі диференційної діагностики найбільш поширених клінічних варіантів гепатопатій;

• обґрунтування системи моніторингу глікемічного гомеостазу як інструменту оцінки адекватності інсулінодієтотерапії.

**Матеріал і методи.** Проведено клініко-нутриціологічне дослідження за стандартизованою програмою відповідно до конкретних етапів на кількох рівнях: клінічному (I група — 118 хворих, обстежених впродовж 2000–2001 рр.), клініко-фізіологічному (II група — 46 хворих, які спостерігались нами впродовж 1992–1995 рр.), фізіолого-гігієнічному (буде розглянута в окремому повідомленні). Отже, впродовж 1992–2003 рр. проведено дослідження 164 хворих.

До I групи належало 118 хворих на ЦД I типу, які знаходились на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному та загальносоматичних відділеннях Харківської обласної клінічної лікарні та були комплексно обстежені впродовж та у обсязі виконання Національної програми «Цукровий діабет» [14] кафедрою факультетської терапії ХДМУ (завідувач — професор В.М. Хворостінка). Узагальнена віко-статевая характеристика даної групи хворих

наведена у табл. 1. Ознак ураження печінки не було виявлено у 20 пацієнтів з ЦД I типу, які становили групу хворих без гепатопатій.

До II групи (табл. 2) належало 46 хворих на ЦД I типу (ювенільний) — учнів першої в Україні спеціалізованої школи-інтернату, науково-організаційний розвиток дієтологічної служби якої проводився у відповідності до регіональної програми медико-санітарного забезпечення (Договір про науково-методичну співпрацю, 1992 р.) кафедрою гігієни харчування ХДМУ (завідувач — д-р мед. наук професор М.В. Кривоносов).

У дослідженні використано класифікаційну схему ЦД [4, 6], рекомендовану Комітетом експертів ВООЗ з ініціативи Американської діабетологічної асоціації на щорічній 34 конференції Європейської діабетологічної асоціації (Барселона, 1998), яка, зокрема, враховує етіологічні фактори та клініко-фізіологічну діагностику глікемії.

Для контролю вуглеводного обміну досліджували добові глікемічні профілі з визначенням рівня глюкози натщесерце, до та через

Таблиця 1. Загальна характеристика обстежених хворих на ЦД I типу (I група)

Показник			Хворі на цукровий діабет I типу			
			без клінічних проявів діабетичної альтерації ГВС (n=20)	з ДГМ (n=26)	з ЖДП (n=48)	з ХРГ (n=24)
Вік обстежених, роки			32,3±3,8	37,5±2,7	41,2±3,2	43,6±2,7
Стать	чол.	абс.	8	13	36	16
		%	40,0±11,0	50,0±9,8	75,0±6,8	66,7±9,6
	жін.	абс.	12	13	12	8
		%	60,0±11,0	50,0±9,8	25,0±6,8	33,3±9,6
Індекс Кетле, кг/м <sup>2</sup>			23,1±1,1	24,4±1,3	22,8±0,9	21,5±0,5
Тривалість цукрового діабету, роки			3,7±0,7	8,4±1,6	10,2±2,3	12,4±1,8
Середньодобова потреба в інсуліні, ОД./кг			0,46±0,08	0,52±0,12	0,68±0,16	0,79±0,12

Таблиця 2. Загальна характеристика обстежених хворих на ЦД I типу (ювенільний)

Показник			Тривалість захворювання			Всього (n=46)
			до 2 років (n=12)	2–4 роки (n=17)	понад 4 роки (n=17)	
Вік обстежених, роки			10,7±0,6	12,0±0,8	14,2±0,9	12,8±1,9
Стать	чол.	абс.	5	7	7	19
		%	41,7±11,2	41,2±11,9	41,2±11,9	41,3±7,8
	жін.	абс.	7	10	10	27
		%	58,3±11,2	58,8±11,9	58,8±11,9	58,7±7,8
Тривалість цукрового діабету, роки			1,2±0,4	3,1±0,3	4,0±0,25	3,8±0,9
Середньодобова фактична доза інсуліну, ОД./кг			0,60±0,14	0,71±0,16	0,79±0,20	0,73±0,26



90 хв після сніданку, обіду та вечері, а також о 24-й та 3-й години. Глюкозу крові визначали глюкозооксидазним методом [15]. Для моніторингу вуглеводного обміну застосовували такі показники: середній добовий вміст глюкози натщесерце; середня постпрандіальна глікемія; середня амплітуда коливань глікемії впродовж дослідження [16]. Як інформативний метод характеристики довготермінового глікемічного контролю використовували визначення глікозильованого гемоглобіну за допомогою набору «Діабет-тест» [17]. Вміст кетонів у сечі визначали за методом Л. Ланге [18]. Для експрес-діагностики мікроальбумінурії використовували тест-смужки для сечі «Micral-Test» фірми «Boehringer Mannheim» (Австрія) та адсорбуючі таблетки «Micro-Bumintest» фірми «Bayer» (Німеччина) [19].

Діагноз ЦД І типу верифіковано, базуючись на характерних анамнестичних, клінічних, лабораторних даних (у 100 %) та результатах динамічного спостереження за даними хворими. Всі пацієнти знаходились на стаціонарному лікуванні у спеціалізованому відділенні (118 осіб) або у спеціалізованому навчальному закладі (46 осіб). Діагностика гепатопатій у хворих на ЦД І типу проведена згідно з класифікаційними підходами [5] з урахуванням анамнезу, клінічних, лабораторних та морфологічних методів.

Комплексність програми дослідження, послідовність та взаємозв'язок поставленої мети і сформульованих завдань дозволили системно дослідити клініко-фізіологічні та клінічні варіанти глікемічних реакцій у хворих на ЦД І типу, що і зумовило необхідність розробки низки винаходів [20–30].

З метою вивчення клініко-діагностичного значення окремих симптоматичних проявів діабетичної альтерації гепатобіліарної системи (ГБС) проведено порівняльний клінічний аналіз частоти та виразності скарг, даних комплексного обстеження та клініко-лабораторних показників двох груп хворих. До І групи належало 20 хворих на ЦД І типу без ураження ГБС, до II — 98 хворих на ЦД І типу, у 26 з яких з'ясована наявність діабетичної гепатомегалії (ДГМ), у 48 — жирової дистрофії печінки (ЖДП), у 24 — хронічного реактивного гепатиту (ХРГ).

**Результати та їх обговорення.** У процесі дослідження з'ясовано, що частота окремих клінічних проявів у хворих обстежених груп розрізняється, що і визначає ступінь діагностичної цінності симптоматичних проявів ураження ГБС. Так, ангіопатію як патогномнічну ознаку ураження ГБС діагностовано у 89,8 % хворих II групи і лише у 5,0 % хворих на ЦД І типу без ураження ГБС; наявність

ангіопатій є найбільш діагностично значущим ( $I=9,426$  біт) та високодостовірним ( $p<0,001$ ) фактором клінічної діагностики ураження ГБС у хворих на ЦД І типу. Слід зазначити, що частота ангіопатій у хворих на ЦД І типу з різними порушеннями ГБС розрізняється та становить: при ДГМ —  $(81,7\pm 5,6)$  %, при ХРГ —  $(91,7\pm 5,6)$  %, а при ЖДП —  $(97,9\pm 2,1)$  %. Отже, у хворих на ЦД І типу частота ангіопатій, залежно від клінічного варіанту діабетичної альтерації ГБС, коливається у межах від  $(81,7\pm 5,6)$  до  $(97,9\pm 2,1)$  %, в середньому  $(89,8\pm 3,1)$  %. Таким чином, ангіопатія у хворих на ЦД І типу є клінічним проявом та найбільш інформативною ознакою клінічної діагностики діабетичної альтерації ГБС.

Частота нейропатій у хворих на ЦД І типу залежить від наявності ураження ГБС. Так, нейропатії діагностовано у  $(20,0\pm 8,9)$  % пацієнтів I групи та у  $(92,9\pm 2,6)$  % хворих на ЦД І типу з ураженнями ГБС. Залежно від клінічного варіанту діабетичної альтерації ГБС частота нейропатій коливається у межах від  $(81,7\pm 5,6)$  до  $(97,9\pm 2,1)$  %; найбільша частота нейропатій — у хворих на ЦД, які мають ЖДП  $(97,9\pm 2,1)$  %, тоді як при ХРГ та ДГМ — у  $(91,7\pm 5,6)$  %. Отже, нейропатія як клінічний прояв діабетичної альтерації ГБС є високодостовірним ( $p<0,001$ ) фактором та діагностично і прогностично значущою ознакою для клінічної діагностики ( $I=6,251$  біт) ураження ГБС у хворих на ЦД І типу.

Ангіо- та нейропатії як клініко-морфологічне свідчення багатосистемної діабетичної альтерації у обстежених хворих досить часто поєднувалося зі специфічними для ГБС функціональними порушеннями у вигляді неспровокованої гіпоглікемії (НГ) — гіпоглікемічних реакцій різного спрямування та виразності. Взагалі, частота НГ у хворих на ЦД І типу становить  $(59,3\pm 4,5)$  %, у хворих I групи (без клінічних проявів альтерації ГБС) —  $(10,0\pm 5,0)$  %, тоді як у хворих з клінічними варіантами ураження ГБС —  $(69,4\pm 4,7)$  %, тобто за наявності ураження ГБС частота НГ майже у 7 разів більша. З урахуванням функціонального характеру НГ вивчена їх частота залежно від клінічних варіантів та з'ясовано, що при ДГМ частота НГ становить  $(59,3\pm 4,5)$  %, при ХРГ —  $(83,8\pm 5,6)$  %, а при ЖДП —  $(91,7\pm 4,0)$  %.

Таким чином, частота НГ у хворих на ЦД І типу з різними клінічними варіантами діабетичної альтерації ГБС свідчить про функціональні порушення, патогенетичною основою яких в послідовності клінічного розвитку є: діабетична альтерація ГБС → ДГМ → ХРГ → ЖДП. Виходячи з клінічного аналізу частоти НГ, можна зробити висновок про компенсаторний характер ДГМ, оскільки її наявність не змінює частоти НГ  $[(10,0\pm 5,0)$  % у хворих

без діабетичної альтерації ГВС та ( $15,4 \pm 7,1$ ) % у хворих з ДГМ;  $p > 0,1$ ], тоді як рівень лабільності ЦД I типу (табл. 3) у хворих з ХРГ та ЖДП достовірно розрізняється ( $p < 0,001$ ).

тів ураження ГВС частота астенії зростає до ( $43,9 \pm 5,0$ ) %: при ДГМ — ( $15,4 \pm 7,1$ ) %; при ХРГ — ( $54,2 \pm 10,2$ ) %; при ЖДП — ( $50,0 \pm 7,2$ ) %. Таким чином, частота астенії достовір-

Таблиця 3. Частота неспровокованої гіпоглікемії у хворих на ЦД I типу з різними клінічними варіантами альтерації гепатобіліарної системи

Можливий етап патогенезу НГ у хворих на ЦД I типу	Кількість хворих	Рівень лабільності ЦД I типу, %
Хворі на ЦД без діабетичної альтерації ГВС	20	10,0 $\pm$ 5,0
Хворі на ЦД з ДГМ	26	15,4 $\pm$ 7,1
Хворі на на ЦД з ХРГ	24	83,8 $\pm$ 5,6
Хворі на ЦД з ЖДП	48	91,7 $\pm$ 4,0
Всього хворих на ЦД I типу з діабетичною альтерацією ГВС	98	69,4 $\pm$ 4,7
Всього хворих на ЦД I типу	118	59,3 $\pm$ 4,5

Як наведено у табл. 3, частота НГ (рівень лабільності ЦД) є найбільш інформативною клінічною ознакою функціонального порушення ГВС у хворих на ЦД I типу, що підтверджується достовірним ( $p < 0,001$ ) підвищенням рівня лабільності з розвитком більш тяжких клінічних варіантів діабетичної альтерації ГВС. Висока достовірність НГ у якості діагностичного критерію діабетичної альтерації ГВС ( $p < 0,001$ ) та висока її клінічна інформативність ( $I=3,889$  біт) дозволяють застосувати даний критерій для ранньої клінічної діагностики та прогнозування тяжкості діабетичної альтерації ГВС, що і реалізовано у пріоритетних розробках [20–30].

У системі клінічної діагностики вивчено діагностичне та прогностичне значення кетоацидозу. Частота епізодів кетоацидозу у хворих на ЦД коливається у межах від ( $25,0 \pm 9,7$ ) % у хворих на ЦД без ураження ГВС до ( $98,5 \pm 2,9$ ) % у хворих на ЦД з ЖДП. У хворих з діабетичною альтерацією ГВС частота кетоацидозу становить ( $72,4 \pm 4,5$ ) %. Із наведеного випливає, що прояви епізодів кетоацидозу достовірно ( $p < 0,05$ ) частіше реєструються у хворих з діабетичною альтерацією ГВС, до того ж з'ясоване нами збільшення частоти кетоацидозу має таке відображення у системі клінічних варіантів: відсутність альтерації ГВС  $\rightarrow$  ДГМ  $\rightarrow$  ХРГ  $\rightarrow$  ЖДП, тобто кетоацидоз як патогномонічний клінічний прояв діабетичної альтерації ГВС є високодостовірним ( $p < 0,001$ ) фактором та діагностично і прогностично значущою ознакою у системі клінічної діагностики ( $I=2,128$  біт) ураження.

Астенізація хворих на ЦД I типу як клінічний прояв реакції психічної дезадаптації даних пацієнтів зареєстрована при клінічному вивченні у ( $38,1 \pm 5,3$ ) %. Так, якщо у хворих без діабетичної альтерації ГВС вона становить ( $10,0 \pm 5,0$ ) %, то за наявності клінічних варіан-

тів ураження ГВС частота астенії зростає за умов наявності клінічних варіантів діабетичної альтерації ГВС, а з'ясоване нами збільшення частоти астенії має таке відображення у клінічних варіантах: хворі на ЦД без альтерації ГВС  $\rightarrow$  ДГМ  $\rightarrow$  ХРГ  $\rightarrow$  ЖДП. Отже, астенія як психосоматичний прояв реакції психічної дезадаптації у хворих з діабетичною альтерацією ГВС є достовірним ( $p < 0,05$ ) фактором та діагностично і прогностично значущою ознакою для клінічної діагностики ( $I=1,435$  біт) ураження ГВС.

До групи малоінформативних факторів, які сприяють формуванню деяких особливостей клінічного перебігу варіантів діабетичної альтерації ГВС на основі вивчення їх діагностичних властивостей зараховані: стать пацієнтів та скарги диспептичного характеру (гіркота у роті, метеоризм). Однак слід зазначити, що низька достовірність ( $p > 0,05$ ) та сила впливу ( $\eta^2 < 5$  %) цих факторів зумовлюють їх низьку інформативність ( $I < 1,0$  біт) на етапі ранньої діагностики клінічних варіантів діабетичної альтерації ГВС, що додатково підкреслює методологічно вірний аналіз НГ у системі клінічних проявів.

Узагальнена порівняльна клініко-статистична характеристика частоти окремих клініко-симптоматичних проявів у хворих на ЦД I типу з урахуванням вивчених нами клінічних варіантів діабетичної альтерації ГВС буде розглянута в окремому повідомленні, але слід підкреслити, що формування клінічних варіантів діабетичної альтерації ГВС маніфестується ознаками діабетичної альтерації різних органів та систем. У даних хворих нами зареєстрована висока частота ангіо-, нейро- та енцефалопатій, що свідчить про більшу вразливість (або меншу компенсаторність стосовно діабетичної альтерації) нервової та серцево-судинної систем. Проведене вивчення та клініко-статистичний аналіз НГ у системі

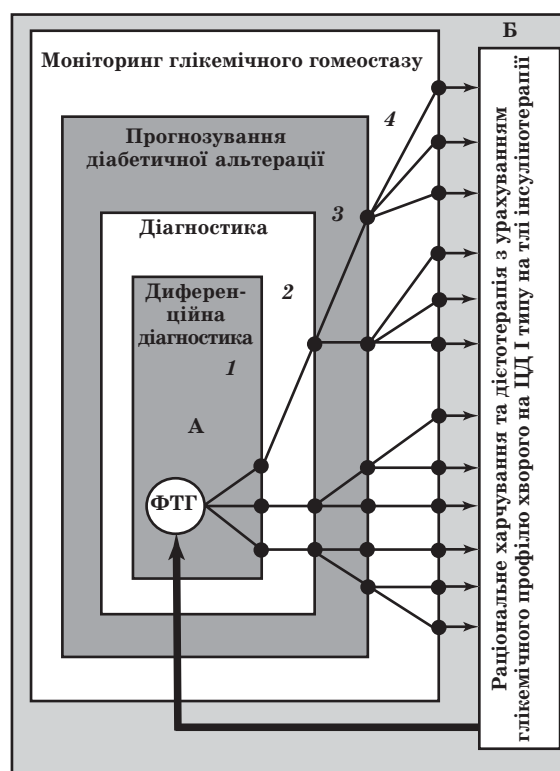
ознак клінічної діагностики різноманітних варіантів діабетичної альтерації ГБС дозволили системно з урахуванням патогенетичних механізмів та взаємозв'язків розглянути роль та значення глікемії у загальному контексті діагностичного процесу.

Для вирішення завдань прогнозування розвитку гепатопатій, ранньої діагностики та клінічної диференційної діагностики клінічних варіантів гепатопатій опрацьовано низку пріоритетних розробок [24–26]. Оскільки дієтотерапія хворих на ЦД I типу є патогенетичним та визначальним методом лікування, нами обґрунтовано та запропоновано спосіб оцінки ефективності дієтологічної корекції [29, 30], який базується на фізіологічних особливостях механізмів розвитку ЦД I типу та клініко-гігієнічних принципах їх дієтотерапії [21–23].

Міждисциплінарний характер досліджуваної проблеми (табл. 4) забезпечив системність розробки клінічних та фізіолого-гігієнічних, етіопатогенетично обґрунтованих засобів моніторингу глікемічного гомеостазу.

Застосування принципів технології моніторингу у хворих на ЦД I типу вимагало урахування як гігієнічних (щодо забезпечення адекватного харчування), так і клініко-діагностичних аспектів, пов'язаних з оцінкою наявності та урахування функціонального типу глікемії. На основі міждисциплінарного підходу та новітніх засобів оцінок і діагностики нами опрацьована концептуальна модель моніторингу глікемічного гомеостазу та варіант її реалізації при ЦД I типу (рисунок).

Підсистемами, які забезпечують застосування даних щодо глікемічного стану, є підсистеми прогнозування діабетичної альтерації



Концептуальна модель моніторингу глікемічного гомеостазу:

**А** — відкрита функціональна система «глікемічний гомеостаз»; **Б** — адекватність дієтотерапії; **ФТГ** — функціональний тип глікемії; **1** — глікемічні реакції як критерій диференційної діагностики гепатопатії; **2** — глікемічні реакції як критерій діагностики гепатопатії; **3** — глікемічні реакції як критерій прогнозування діабетичної альтерації ГБС; **4** — спосіб досягнення оптимального стану відкритої функціональної системи «глікемічний гомеостаз хворого»

Таблиця 4. Фахово-семантична структура пріоритетних авторських розробок

Проблемні питання, які вирішуються із застосуванням пріоритетних авторських винаходів	Дисципліни та спеціальності		
	гігієнічні		клінічні
	фізіологія та гігієна харчування	нутриціологія	внутрішні хвороби
Оцінка ризику діабетичної альтерації ГБС	[20]	–	–
Оцінка нічної інсулінемії	[21]	[21]	–
Оцінка постгіпоглікемічної гіперглікемії	[22]	[22]	–
Діагностика ДГМ	–	–	[23]
Діагностика ХРГ	–	–	[24]
Діагностика ЖДП	–	–	[25]
Диференційна діагностика ХРГ та ДГМ	–	–	[26]
Диференційна діагностика ЖДП та ДГМ	–	–	[27]
Диференційна діагностика ЖДП та ХРГ	–	–	[28]
Диференційована корекція раціону	[29]	[29]	[29]
Оцінка ефективності дієтотерапії	[30]	[30]	[30]

ГБС, ранньої нозологічної діагностики гепатопатій, диференційної діагностики клінічних варіантів гепатопатій та блок проблемно-цільового управління глікемічним гомеостазом, функціонування якого базується на даних щодо глікемічних реакцій та забезпечено зворотним зв'язком формування адекватної інсуліно- та дієтотерапії з урахуванням глікемічного профілю хворого на ЦД I типу.

Функціонування підсистеми прогнозування діабетичної альтерації ГБС базується на пріоритетному способі [20] та використанні клініко-гігієнічних даних щодо інформативних критеріїв з метою донозологічної діагностики ураження ГБС. Гіпоглікемічні реакції як критерій донозологічної діагностики ураження ГБС займають третє рангове місце після клінічних проявів у вигляді ангіо- та нейропатій.

Функціонування підсистеми нозологічної діагностики гепатопатій забезпечується пріоритетними способами [23–25], в системі застосування яких глікемічні реакції відіграють

значну роль: у діагностиці ДГМ вона найменша, а при діагностиці ХРГ та ЖДП наявність НГ — найбільш інформативний діагностичний критерій.

Підсистема диференційної діагностики клінічних варіантів гепатопатій базується на системному використанні диференційно-діагностичного значення НГ, а її функціонування забезпечується низкою пріоритетних доробок [26–28].

Функцію управління системою глікемічного гомеостазу, природно для хворих на ЦД I типу, виконує інсуліно- та дієтотерапія, яка є похідною частоти та функціонального типу глікемічних реакцій у цієї категорії хворих. Інформаційно-аналітичним забезпеченням адекватного управління системою глікемічного гомеостазу є опрацьовані нами пріоритетні розробки [21, 22, 29, 30] щодо експрес-оцінки прихованих гіпоглікемій та диференційованої корекції раціону й оцінки його ефективності на тлі інсулінотерапії.

### Список літератури

1. WHO: Primary Health Care: report of the International conference on Primary Health Care; Alma-Ata, USSR, Sept. 1978. Geneva, 1978: 89–117.
2. Задачи по достижению здоровья для всех. Европейская политика здравоохранения. Копенгаген: ВОЗ, 1998: 188.
3. Шкляр С.П. Епідеміологія, фактори ризику та прогнозування хронічних неінфекційних захворювань у осіб молодого віку: Дис. ... канд. мед. наук. Харків, 1994. 210 с.
4. Ефимов А.С., Скробонская Н.А. Клиническая диабетология. К.: Здоров'я, 1998. 320 с.
5. Ефимов А.С., Скробонская Н.А., Ткач С.Н., Сакало Е.А. Инсулинотерапия больных сахарным диабетом. К.: Здоров'я, 2000. 248 с.
6. Ефимов А.С. Актуальные проблемы клинической диабетологии. Мед. всесвіт 2001; 1: 44–49.
7. WHO: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva, 1999. 59 p.
8. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000. 672 с.
9. WHO: Developing public health in European Region. Copenhagen, 1998: 181–218.
10. Смоляр В.И. Рациональное питание. К.: Наукова думка, 1991. 368 с.
11. Теппермен Д., Теппермен Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. М.: Мир, 1989. 656 с.
12. Кривонос М.В., Подригало Л.В., Голобородько А.В. Влияние питания на особенности витаминного статуса детей, подвергшихся действию ионизирующего излучения. Медицинская экология, гигиена производственной и окружающей среды: Сб. науч. тр. ХМИ. Харьков, 1994: 85–86.
13. Касаткина Э.П. Сахарный диабет у детей. М.: Медицина, 1990. 272 с.
14. Про затвердження Національної програми «Цукровий діабет». Указ Президента України від 21.05.1999 р. № 545: Законодавчо-нормативне забезпечення діяльності у галузі охорони здоров'я: Зб. законодавчо-правових актів. К.: Юрінком, 2002: 175–184.
15. Старкова Н.Т. Руководство по клинической эндокринологии. СПб.: Питер, 1996. 423 с.
16. Тодоров Й. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. София: Медицина и физкультура, 1968. 1060 с.
17. Sowers J.R., Standley P.R., Ram J.L. et al. Hyperinsulinemia, insulin resistance and hyperglycemia: contributing factors in pathogenesis of hypertension and atherosclerosis. Am. J. Hypertens. 1993; 6: S260–S270.
18. Arrieta F., Rodriguez E., Ramos F. et al. Body mass index influence in the insulin action mechanisms comments. Ann. Med. Intra. 1998; 15: 406–410.
19. Scherrer U., Sartori C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone. Implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. Circulation 1997; 96: 4104–4113.
20. Пат. України 59112А. Спосіб оцінки ризику діабетичної альтерації гепатобіліарної системи. Хворостінка В.М., Герасименко С.В., Моїсеєнко Т.А., Кривоносова О.М., Мелікідзе М.С., Шкляр С.П. Опубл. 15.08.2003, бюл. 8.
21. Пат. України 53480А. Спосіб оцінки нічної інсулінемії у хворих на ювенільний діабет. Кривонос М.В., Герасименко С.В., Шкляр С.П., Мелікідзе М.С. Опубл. 15.01.2003, бюл. 1.
22. Пат. України 53481А. Спосіб діагностики постгіпоглікемічної гіперглікемії у хворих на ювенільний діабет. Кривонос М.В., Герасименко С.В., Шкляр С.П., Мелікідзе М.С. Опубл. 15.01.2003, бюл. 1.

23. Пат. України 60095А. Спосіб діагностики діабетичної гепатомегалії у хворих на цукровий діабет І типу. Хворостінка В.М., Герасименко С.В., Моїсеєнко Т.А., Кривоносова О.М., Мелікідзе М.С., Шкляр С.П. Опубл. 15.09.2003, бюл. 9.

24. Пат. України 60094А. Спосіб діагностики хронічного реактивного гепатиту у хворих на цукровий діабет І типу. Хворостінка В.М., Герасименко С.В., Моїсеєнко Т.А., Кривоносова О.М., Мелікідзе М.С., Шкляр С.П. Опубл. 15.09.2003, бюл. 9.

25. Пат. України 59113А. Спосіб діагностики жирової дистрофії печінки у хворих на цукровий діабет І типу. Хворостінка В.М., Герасименко С.В., Моїсеєнко Т.А., Кривоносова О.М., Мелікідзе М.С., Шкляр С.П. Опубл. 15.08.2003, бюл. 8.

26. Пат. України 60096А. Спосіб диференційної діагностики хронічного реактивного гепатиту та діабетичної гепатомегалії у хворих на цукровий діабет І типу. Хворостінка В.М., Герасименко С.В., Моїсеєнко Т.А., Кривоносова О.М., Мелікідзе М.С., Шкляр С.П. Опубл. 15.09.2003, бюл. 9.

27. Пат. України 60097А. Спосіб диференційної діагностики жирової дистрофії печінки та діабетичної гепатомегалії у хворих на цукровий діабет І типу. Хворостінка В.М., Герасименко С.В., Моїсеєнко Т.А., Кривоносова О.М., Мелікідзе М.С., Шкляр С.П. Опубл. 15.09.2003, бюл. 9.

28. Пат. України 60098А. Спосіб диференційної діагностики жирової дистрофії печінки та хронічного реактивного гепатиту у хворих на цукровий діабет І типу. Хворостінка В.М., Герасименко С.В., Моїсеєнко Т.А., Кривоносова О.М., Мелікідзе М.С., Шкляр С.П. Опубл. 15.09.2003, бюл. 9.

29. Пат. України 62764А. Спосіб диференційованої корекції раціону харчування хворих на цукровий діабет І типу. Кривоносов М.В., Хворостінка В.М., Герасименко С.В., Шкляр С.П. Опубл. 15.12.2003, бюл. 12.

30. Пат. України 62763А. Спосіб оцінки ефективності дієтотерапії хворих на цукровий діабет І типу. Кривоносов М.В., Хворостінка В.М., Герасименко С.В., Шкляр С.П. Опубл. 15.12.2003, бюл. 12.

#### ГЛИКЕМИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ КАК ЕТИОПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ ОСНОВА МОНИТОРИНГА БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА: МЕЖДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД

*В.Н. Хворостинка, С.В. Герасименко, С.П. Шкляр, Е.М. Кривоносова*

С позиций клинико-патогенетического анализа рассмотрены результаты собственного изучения частоты и характера гликемических реакций у 164 больных сахарным диабетом I типа. Системный подход реализован при изучении диагностического значения гипогликемии, дифференцированная частота которой у больных с диабетической альтерацией гепатобилиарной системы в комплексе с клиническими проявлениями составила базу для формирования концептуальной модели мониторинга гликемического гомеостаза. Инструментом управления этой системой является инсулинодиетотерапия с учетом функционального типа гликемии.

**Ключевые слова:** гликемические реакции, гликемический гомеостаз, гликемия, сахарный диабет, концептуальная модель, мониторинг.

#### GLYCEMIC REACTIONS AS ETIOPATHOGENESIS MATRIX OF MONITORING OF PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS OF I TYPE: INTERDISCIPLINARY POINT OF VIEW

*V.M. Hovorostinka, S.V. Gerasimenko, S.P. Shklyar, O.M. Krivonosova*

Results of study of frequency and nature of glychemic reactions at 164 patients with diabetes mellitus of I type have been examined with positions of clinicopathogenesis analysis. Systemic point of view has been realized during study of diagnostic sense of hypoglycemia. Differentiated frequency of hypoglycemia at patients with diabetic alteration of hepatobiliary system in complex with clinical manifestations form basis for forming of conceptual model of monitoring of glychemic homeostasis. Insulindietetics with counting of functional type of glicemia.

**Key words:** glychemic reactions, glychemic homeostasis, glicemia, diabetes mellitus, conceptual model, monitoring.

*Поступила 24.09.2003*

## РОЛЬ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ В ПРОГРЕССИРОВАНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ

*Л.А. Перерва*

*Харьковский государственный медицинский университет*

У больных с различными стадиями диабетической нефропатии изучен уровень эндотелина-1 (ЭТ-1) в крови и уровень фибронектина в крови и моче. Выявлено достоверно повышенное содержание ЭТ-1 в плазме крови обследованных относительно показателей контрольной группы. Значения фибронектина крови у больных сахарным диабетом были снижены по сравнению с показателями контрольной группы. Экскреция фибронектина с мочой нарастала по мере прогрессирования диабетической нефропатии и при 5-й стадии значительно превышала показатели контрольной группы, что отражает процессы повреждения нефронов. Установлено, что ЭТ-1, содержащийся в крови больных с диабетической нефропатией, является маркером активности патологического процесса на ранних стадиях заболевания и в сочетании с другими критериями дает возможность более полно оценить состояние организма. Снижение концентрации данного вазоконстриктора параллельно с нарастанием экскреции фибронектина с мочой являются прогностически неблагоприятным признаком.

**Ключевые слова:** эндотелин-1, фибронектин, гипергликемия, диабетическая нефропатия, эндотелиальные клетки.

Диабетическая нефропатия (ДН) — наиболее грозное осложнение, развивающееся у 45–50 % больных сахарным диабетом (СД) I типа. Известно, что пусковым фактором развития ДН является гипергликемия, оказывающая непосредственное повреждающее действие на эндотелий сосудов [1–5].

Результаты исследований последнего десятилетия показали, что эндотелий не только является пассивным барьером между кровью и клетками гладких мышц сосудов, но и играет комплексную роль в поддержании гомеостаза. Сформировалось представление о дисфункции эндотелия, под которой понимают дисбаланс между факторами, обеспечивающими все эти процессы [4, 5]. Почти все другие органы зависят от функционального состояния эндотелия в связи с наличием огромного пула эндотелиальных клеток, которые являются первым слоем на пути ультрафильтрации в капиллярах клубочков [6–8].

Синтезируемый в клетках сосудистого эндотелия гормон ЭТ-1 является наиболее мощным вазоконстриктором. Он осуществляет сильную и продолжительную вазоконстрикцию, вызывая повышение периферического сосудистого сопротивления, снижение почечного кровотока и уменьшение скорости клубочковой фильтрации, усиливает натрийурез и пролиферацию клеток почечных канальцев [5, 9]. Кроме того, ЭТ-1 обладает митогенным и ростстимулирующим свойствами — вызывает пролиферацию мезангиальных клеток и гиперпродукцию мезангиального матрикса. Именно эти процессы ведут к развитию гломерулосклероза [4, 9].

**Материал и методы.** Обследовано 106 больных СД I типа с разными стадиями ДН и без нее (61 муж., 45 жен.) в возрасте от 17 до 70 лет. Контрольную группу составили 8 здоровых лиц.

Функциональное состояние сосудистого эндотелия оценивали по содержанию ЭТ-1 в плазме крови и фибронектина в плазме крови и моче. Количественное определение ЭТ-1 в плазме крови проводили иммуноферментным методом с помощью наборов фирмы Amersham (Великобритания), уровень фибронектина в плазме крови и моче определяли с помощью иммуноферментного набора для его определения (Москва, Россия).

Кроме того, исследовали такие показатели, как глюкоза крови, суточная потеря белка, клубочковая фильтрация, белковый и липидный спектр крови, электролиты крови.

Мы посчитали целесообразным распределить больных по группам в зависимости от стадии ДН и по подгруппам в зависимости от концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови.

**Результаты и их обсуждение.** Уровень ЭТ-1 в плазме крови больных СД в среднем был достоверно выше [(5,48±0,07) пг/мл], чем в контрольной группе [(3,76±0,44) пг/мл, p<0,01]. Наиболее высокий уровень ЭТ-1 в крови был определен у больных без ДН [(7,6±1,6) пг/мл, p<0,05] и был значительно выше, чем у здоровых лиц [(3,76±0,44) пг/мл, p<0,05]. У больных с ДН 2-й стадии уровень ЭТ-1 несколько снижался по сравнению с таковым у больных без ДН, но все же оставался высоким и в среднем составлял (5,86±1,20) пг/мл. По мере прогрессирования ДН уровень ЭТ-1 снижался. Так, у пациен-

тов с 3-й стадией ДН его уровень составил  $(5,27 \pm 0,20)$  пг/мл, а у пациентов с 4-й стадией —  $(5,61 \pm 0,2)$  пг/мл, при этом достоверно превышая показатели контрольной группы ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ). У больных с ДН 5-й стадии определялась дальнейшая тенденция к снижению ЭТ-1. Таким образом, наиболее высокие значения ЭТ-1 отмечались на начальных стадиях ДН и снижались по мере прогрессирования заболевания, что позволяет предположить ведущую роль данного vasoактивного фактора эндотелия в инициации патологических процессов, в последствии ведущих к гломерулосклерозу.

Больные с 3, 4 и 5-й стадией ДН были разделены на две подгруппы по высокому и низкому уровню ЭТ-1 в сыворотке крови. При сравнении полученных результатов в подгруппах больных с высокими показателями ЭТ-1 отмечался более молодой возраст больных и более ранний дебют СД, чем в подгруппах с низкими значениями ЭТ-1.

Уровень фибронектина в плазме крови больных СД в среднем был достоверно ниже  $[(367,0 \pm 2,8)$  мкг/мл], чем в контрольной группе  $[(695 \pm 66)$  мкг/мл,  $p < 0,05$ ]. В группе больных СД без клинических признаков ДН уровень фибронектина крови составил  $(379 \pm 42)$  мкг/мл,  $p < 0,01$ . У лиц со 2-й стадией ДН уровень фибронектина в крови был самым низким —  $(250 \pm 29)$  мкг/мл,  $p < 0,001$ . По мере прогрессирования ДН уровень фибронектина в крови нарастал и достигал максимальных значений при 4-й стадии ДН  $[(391,0 \pm 8,7)$  нг/мл,  $p < 0,001$ ], не превышая, однако, показателей контрольной группы и достоверно отличаясь от них. У больных с ДН 5-й стадии уровень фибронектина в крови составил  $(365 \pm 11)$  мкг/мл ( $p < 0,001$ ), что было несколько ниже, чем у больных с 4-й стадией ДН, и достоверных различий между показателями у больных с этими стадиями ДН выявлено не было.

У пациентов с 3, 4 и 5-й стадией ДН высоким значениям ЭТ-1 соответствовали повышенные значения фибронектина крови, что подтверждает литературные данные о стимулирующем влиянии ЭТ-1 на фиброгенез [3]. У больных с 5-й стадией ДН различия в уровнях фибронектина в крови исчезали, что, возможно, связано с уменьшением концентрации ЭТ-1 в сыворотке крови на конечной стадии ДН и с включением других факторов, влияющих на фиброгенез (артериальная гипертензия, интоксикация при хронической почечной недостаточности и пр.).

У 21 больного с разными стадиями ДН определен уровень фибронектина в суточной моче. Прослеживалось нарастание содержания фибронектина в моче по мере усугубления тяжести ДН от 60 нг/мл у больного со 2-й стадией ДН до  $(2345 \pm 940)$  нг/мл у пациентов с 5-й стадией ДН.

Таким образом, у больных СД уровень фибронектина в крови ниже, чем его уровень в контрольной группе. На наш взгляд, это может быть связано с токсическим воздействием гипергликемии (у всех обследованных компенсация углеводного обмена была неудовлетворительной) на клетки-продуценты (эндо- и эпителиоциты, фибробласты, гладкомышечные клетки) плазменного фибронектина. Возможно, это связано с тем, что фибронектин, экскретируемый в повышенном количестве с мочой, имеет почечное происхождение и отражает выраженность фиброгенеза в почках.

Найдены обратные корреляции между уровнем ЭТ-1 и возрастом больных ( $r = -0,93$ ;  $p < 0,001$ ), длительностью заболевания СД ( $r = -0,36$ ;  $p < 0,05$ ), возрастом, в котором манифестировал СД ( $r = -0,59$ ;  $p < 0,05$ ), свидетельствующие о тесной зависимости степени эндотелиального повреждения от выраженности и длительности воздействия метаболических нарушений, имеющих место при СД и подтверждающие литературные данные [10] о токсическом воздействии гипергликемии на эндотелиальную клетку.

Обратная корреляционная зависимость между ЭТ-1 и креатинином крови ( $r = -0,58$ ;  $p < 0,001$ ), а также мочевиной крови ( $r = -0,55$ ;  $p < 0,001$ ) свидетельствует об участии ЭТ-1 в инициации патологических механизмов, повреждающих базальную мембрану клубочков, которая становится более проницаемой не только для молекул белков, но и для цитокинов и факторов роста, способных стимулировать фиброгенез и фибропластическую трансдифференциацию *in situ*.

Прямые корреляции средней силы между уровнем фибронектина в крови и возрастом больных ( $r = 0,62$ ;  $p < 0,05$ ), фибронектина крови и длительностью заболевания СД ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,05$ ), имеющие место на начальной стадии заболевания, подтверждают возможность использования фибронектина крови как маркера в прогнозировании течения ДН. Прямая корреляция средней силы между уровнем фибронектина в крови и уровнем гликемии ( $r = 0,48$ ;  $p < 0,001$ ), выявленная у всех обследованных, свидетельствует о непосредственном влиянии глюкозотоксичности на фиброгенез, что не противоречит литературным данным [9].

У лиц с ДН 4-й и 5-й стадиями роль плазменного фибронектина в прогрессировании гломерулосклероза нивелируется влиянием других факторов (артериальная гипертензия и пр.) [6], о чем свидетельствует отсутствие корреляционной зависимости между уровнем фибронектина в крови и уровнем протеинурии, содержанием азотистых шлаков. Обратная корреляционная зависимость существует

между уровнями ЭТ-1 и фибронектина в крови у больных при 2, 3 и 4-й стадиях ДН, что подтверждает наше предположение о том, что ЭТ-1 инициирует патологический процесс, влияя на пролиферацию мезангиальных клеток и фиброгенез почечной ткани. Прямые корреляции, выявленные между уровнями фибронектина в крови и мочи у всех обследованных, наиболее сильные при 3-й и 5-й стадиях ДН ( $r=0,98$ ;  $p<0,001$ , и  $r=0,68$ ;  $p<0,01$ ), по нашему мнению, свидетельствуют о повреждении почечных структур уже у обследованных с 3-й (микроальбуминурической) стадией ДН.

На наш взгляд, данное направление исследований является перспективным в плане ранней диагностики и определения темпов прогрессирования ДН.

#### Список литературы

1. Дедов И.И., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. М.: Универсум Паблишинг, 2000. 239 с.
2. Семидоцька Ж.Д., Чернякова І.О., Перерва Л.А. та ін. Перебіг діабетичної нефропатії в умовах терапії енамом і фрагміном. Актуальні проблеми нефрології 2001; 6: 86–89.
3. Hopfner R.L., Gopalakrishnan V. Endothelin: emerging role in diabetic vascular complications. Diabetologia 1999; 42: 1389–1394.
4. Koide H., Nakamura T., Ebihara I., Fukui M. Endothelins in diabetic kidneys. Kidney. Int. 1995; 48 (51): S45–S49.
5. Levin E.R. Endotelins, mechanism of disease. N. Engl. J. Med. 1995; 333: 356–363.
6. Никула Т.Д., Мойсєєнко В.О., Кармазіна О.М. та ін. Фактори ризику прогресування діабетичної нефропатії. Актуальні проблеми нефрології 2001; 6: 78–81.
7. Pirig Л.А. Вторинні нефропатії — поняття, клініко-прикладні аспекти. Так само: 34–35.
8. Таран А.І. Ураження нирок при цукровому діабеті. Так само: 42.
9. Lerman A., Hildebrand F.L.Jr., Aarhus L.L., Burnett J.C.Jr. Endothelin has biological actions at pathophysiological concentrations. Circulation 1994; 83: 1808–1814.
10. Lee Y.J., Shin S.J., Tsai J.H. Increased urinary endothelin-1 like immunoreactivity in NIDDM patients with albuminuria. Diabetes Care 1994; 17: 263–266.

#### РОЛЬ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ПРОГРЕСУВАННІ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ

Л.А. Перерва

У хворих з різними стадіями діабетичної нефропатії вивчено рівень ендотеліну-1 в крові та фібронектину в крові та сечі. Виявлено вірогідно підвищений вміст ендотеліну-1 у плазмі крові обстежених відносно показників контрольної групи. Значення фібронектину крові у хворих на цукровий діабет були знижені у порівнянні з показниками контрольної групи. Екскреція фібронектину з сечею зростала в міру прогресування діабетичної нефропатії і при 5-й стадії значно перевищувала показники контрольної групи, що відбиває процеси ушкодження нефронів. Встановлено, що ендотелін-1, який міститься в крові хворих з діабетичною нефропатією, є маркером активності патологічного процесу на ранніх стадіях захворювання і в поєднанні з іншими критеріями дає можливість більш повно оцінити стан організму. Зниження концентрації даного вазоконстриктора паралельно із зростанням екскреції фібронектину з сечею є прогностично несприятливою ознакою.

**Ключові слова:** ендотелін-1, фібронектин, гіперглікемія, діабетична нефропатія, ендотеліальні клітини.

#### ROLE OF THE ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PROGRESSING OF DIABETIC NEPHROPATHY

L.A. Pererva

The level of endotheline-1 and fibronectine in blood and urine of patients with diabetic nephropathy was studied. The level of endotheline-1 in the blood of the patients with diabetic nephropathy is significantly increased in relation with the given value in the controlled group. The significant increase of the level of endotheline-1 in blood of the patients with inithial stage of diabetic nephropathy. The level of fibronectine in the blood of the patients with diabetic nephropathy is decreased in relation with the given value in the controlled group. In forming 5 stage of diabetic nephropathy the level of fibronectine in patient's urine is significantly increased. Endotheline-1, found in blood of the patients with diabetic nephropathy is the sign of activity of the pathological process at the early stages of disease in combination with other criteria gives possibility to evaluate the concentration of the given vasoconstrictor during further development of the disease is prognostically unfavorable sign.

**Key words:** endotheline-1, fibronectine, hiperglicemia, diabetic nephropathy, endothelial cells.

Поступила 04.09.2003



## КОСВЕННЫЕ СИМПТОМЫ ХРОНИЧЕСКОГО ПАНКРЕАТИТА

*А.Б. Макаренко*

*Научно-исследовательский центр фитотерапии, г. Херсон*

Обследованы больные хроническим панкреатитом и изучена взаимосвязь между этим заболеванием и эластодисплазией. Установлено, что у больных хроническим панкреатитом в 3–5 раз чаще выявлялись заболевания, сопровождающиеся потерей эластичности соединительной ткани: варикозная болезнь, грыжи, близорукость, геморрой, варикоцеле, стрии и липомы, объединенные нами в синдром приобретенной системной дезорганизации эластических волокон (эластодисплазии). Эти заболевания и состояния могут служить косвенными симптомами хронического панкреатита, так как для начала расщепления эластических волокон необходимо повышение активности эластазы в крови. Дальнейший гидролиз эластина может происходить под действием любых протеолитических ферментов. Спонтанный фибринолиз, отражающий суммарную протеолитическую активность крови, повышался периодически у 24,8 % пациентов и постоянно у 29,5 % больных хроническим панкреатитом. При активации протеолиза у них наблюдалась артериальная гипотония с клиникой вегетососудистой дистонии.

**Ключевые слова:** *панкреатит, варикоз, грыжа, близорукость.*

При варикозной болезни наблюдаются характерные анатомические изменения венозной стенки — беспорядочное расположение и уменьшение количества эластических волокон вплоть до полного исчезновения, а также фибротизация [1–6]. Повышение активности панкреатической эластазы в крови является важнейшим фактором патогенеза варикозной болезни [5, 7, 8] и наиболее ценным диагностическим показателем хронического панкреатита [9–11], однако данных о взаимосвязи этих заболеваний нами не обнаружено. В процессе длительного наблюдения нами отмечалось частое сочетание хронического панкреатита с варикозной болезнью и близких к ней состояний — с потерей эластичности соединительнотканых оболочек. Геморрой и варикоцеле фактически являются вариантами варикозной болезни. У больных с грыжами происходят изменения эластических волокон, идентичные свойственным варикозной болезни [12]. При близорукости отмечают истончение и растяжение склеры, что приводит к удлинению оптической оси глаза [13, 14], а также активация протеолиза [15]. Эти данные навели нас на мысль объединить по патогенезу варикозную болезнь, геморрой, варикоцеле, близорукость, грыжи, липомы и стрии в синдром приобретенной системной дезорганизации эластических волокон (сокращенно эластодисплазия). Перечисленные болезни и состояния очень распространены, начинают развиваться в детстве и прогрессируют с возрастом, характеризуются частыми рецидивами после операций, которые пока остаются основным методом лечения [2, 13, 16–22]. Так, варикозную болезнь выявляют у 15–20 % [2,

18, 19, 23], грыжи — у 2–4 % [12] населения, варикоцеле — у 10–16 % мужчин [20], близорукость — у 5–17 % школьников [13, 22].

В связи с этим цель данного исследования — выявить взаимосвязи между хроническим панкреатитом и эластодисплазией.

**Материал и методы.** В 1990–2002 гг. проведено наблюдение 742 больных хроническим панкреатитом (264 муж., 478 жен.) в возрасте от 6 до 78 лет — в среднем (34,1±6,7) лет.

В основную (I) группу были включены 97 больных с клинически выраженными формами хронического панкреатита. Хроническая рецидивирующая форма панкреатита установлена у 78 (80,4 %) пациентов, болевая — у 19 (19,6 %). Фаза обострения при обращении выявлена у 25 (25,8 %) больных, фаза ремиссии — у 72 (74,2 %).

Группу сравнения (II) составили 645 больных безболевым формой хронического панкреатита. Внешнесекреторная недостаточность выявлена у 572 (88,7 %) пациентов, внутрисекреторная — у 73 (11,3 %), комбинированная — у 64 (9,9 %).

Контрольную (III) группу составили 52 практически здоровых человека.

Лабораторное обследование проведено при обращении и в динамике 2–4 раза в год и включало в себя гемограмму, тест толерантности к глюкозе, энзимограмму (АлАТ, АсАТ, щелочная фосфатаза, церулоплазмин, псевдохолинэстераза), протеино-, коагуло- и копроцитогамму по унифицированным методикам [24–26].

**Результаты.** Все больные I и II группы имели признаки эластодисплазии, в большинстве комбинированные, по два-четыре признака одновременно. Особенно часто

встречалось варикозное расширение вен нижних конечностей (табл. 1). Для сопоставления с лабораторными показателями выявленные заболевания как признаки эластодисплазии у отдельных больных суммировались. Средний индекс эластодисплазии в I группе составлял 3,35; во II — 2,66. Для больных хроническим панкреатитом характерно повышение спонтанного фибринолиза (табл. 2), который непосредственно отражал суммарную протеазную активность плазмы крови (44,3 % больных I группы и 46,2 % — II). Потенциал гемостаза (ТПГ) при обращении имел разнонаправленные значения у отдельных больных, которые при вычислении среднего показателя взаимно нивелировались.

В связи с этим были выделены подгруппы больных с гипер- (ТПГ < 10 мин) и гипокоагуляцией (ТПГ > 16 мин), табл. 2. В динамике наблюдения у 219 (29,5 %) больных I и II группы сохранялась повышенная протеолитическая активность крови. У данной категории больных отмечалась артериальная гипотония, которая проявлялась слабостью, головокружением, головными болями, пониженным настроением, реже тошнотой и шаткостью походки. В то же время 32 (14,6 %) этих пациентов жалоб не предъявляли. У 184 (24,8 %) больных I и II группы спонтанный фибринолиз повышался периодически (3–5 раз за год), что также сопровождалось артериальной гипотонией. Коэффициент корреляции между частотой эла-

Таблица 1. Частота эластодисплазии у больных хроническим панкреатитом

Клинический признак	Группы больных			
	I (n=97)		II (n=645)	
	абс.	%	абс.	%
Варикозная болезнь	89	91,2	521	80,8*
Геморрой	72	74,2	439	67,8
Варикоцеле	3	3,1	7	1,1
Грыжи	38	39,2	210	32,5
паховая	19	19,6	162	25,1
пупочная	14	14,4	37	5,7*
диафрагмальная	5	5,2	11	1,7
Близорукость	64	66,0	354	54,9*
Липомы	49	50,5	182	28,2*
единичные	34	35,1	178	27,6
множественные	15	15,5	4	0,6*
Стрии	9	9,3	6	0,9*

\*  $p < 0,05$  при сравнении показателей между группами.

Таблица 2. Сопоставление лабораторных показателей у больных хроническим панкреатитом

Лабораторный показатель	Частота, абс.			Среднее значение		
	I	II	III	I	II	III
Спонтанный фибринолиз (СФ)	97	645	52	21,7±2,1*	23,3±3,4*	14,7±1,5
Толерантность плазмы к гепарину (ТПГ)	97	645	52	10,2±3,7*	11,6±2,4*	12,3±1,8
Альфа-1-глобулины (А1)	97	645	52	3,7±0,6	4,1±0,8	3,9±0,4
СФ > 20 %	43	298	—	26,3±2,4	28,5±1,3	—
ТПГ < 10 мин	12	73	—	8,7±2,3	9,0±0,7	—
ТПГ > 16 мин	17	69	—	18,5±1,2	16,4±1,8	—
СФ > 20 % (при ТПГ 10–16 мин)	41	127	—	25,9±2,2	23,1±1,3	—
СФ > 20 % (при А1 > 5 г/л)	22	96	—	27,3±3,1	25,8±1,5	—

\*  $p < 0,05$  при сравнении с показателем контрольной группы.

стодисплазии и состоянием гиперкоагуляции во II группе составил  $(-0,34 \pm 0,12)$ ; состоянием гипокоагуляции крови —  $(0,24 \pm 0,09)$ ; концентрацией альфа-1-глобулинов сыворотки —  $(-0,26 \pm 1,20)$ . Более высокая статистическая связь выявлена у больных II группы между частотой эластодисплазии и спонтанным фибринолизом —  $(0,42 \pm 0,06)$ . Особенно сильной корреляция между этими показателями была в подгруппе больных с нормальной коагулограммой  $(0,53 \pm 0,14)$  и на фоне повышения альфа-1-глобулинов  $(0,65 \pm 0,08)$ .

**Обсуждение.** Известно, что панкреатическая эластаза устойчива к протеолизу, активность ее в крови сохраняется 3–4 дня [11]. Субстратная специфичность эластазы — способность отщеплять малополярные (нейтральные) аминокислоты [10, 27] — важна только на начальном этапе расщепления эластического волокна, дальнейшее его разрушение может происходить под воздействием любых протеаз крови и тканей — трипсина, карбоксипептидаз, плазмина, коллагеназы, тромбина, ренина, калликреина [27, 28].

Показатель спонтанного фибринолиза отражает суммарный баланс протеолитической и ингибиторной активности крови [26]. Как нами показано, диагностическая ценность спонтанного фибринолиза повышается при нормальном потенциале свертывающей системы крови и на фоне повышенной ингибиторной ее активности (табл. 2). Значимость последней комбинации лабораторных признаков обусловлена тем, что альфа-1-ингибитор протеаз составляет 75 % всех альфа-1-глобулинов и 90 % антипротеазной активности крови [27, 28]. Как отмечалось, активация протеолиза в крови сопровождалась артериальной гипотонией с характерной симптомати-

кой вегетососудистой дистонии, связанной с действием продуктов протеолиза — брадикинина и подобных пептидов. Клинически эти состояния совпадали с астено-невротическим (ипохондрическим) вариантом хронического панкреатита [9].

Таким образом, уклонение панкреатической эластазы в кровь является первичным биохимическим дефектом, приводящим к формированию синдрома системной приобретенной дезорганизации эластических волокон (эластодисплазии), а дальнейшее расщепление эластина может продолжаться любыми протеазами, в том числе и связанными с воспалением и аллергией, системы комплемента, гемокоагуляции, фибринолиза, калликреин-кининовой системы и др. Клиническим критерием активации протеолиза может служить артериальная гипотония, а лабораторным — повышение спонтанного фибринолиза.

### Выводы

1. Выявлены косвенные клинические симптомы хронического панкреатита: заболевания и состояния, объединенные в синдром приобретенной системной дезорганизации эластических волокон (эластодисплазии) — варикозная болезнь, грыжи, близорукость, геморрой, варикоцеле, стрии и липомы.

2. Установлена патогенетическая связь между активацией спонтанного фибринолиза крови и артериальной гипотонией у больных хроническим панкреатитом и эластодисплазией.

3. Диагностическая ценность активации спонтанного фибринолиза повышается при нормальной коагулограмме и на фоне высокого уровня альфа-1-глобулинов сыворотки (субкомпенсированный протеолиз).

### Список литературы

1. Думле Э.П., Ухов Ю.И., Швальб П.Г. Физиология и патология венозного кровообращения нижних конечностей. М.: Медицина, 1982. 168 с.
2. Васильюк М.Д., Шевчук М.Г. Варикозная болезнь нижних конечностей у женщин. К.: Здоров'я, 1992. 182 с.
3. Введенский А.Н. Варикозная болезнь. Л.: Медицина, 1983. 208 с.
4. Атаман О.В. Венозна стінка. Загальнотеоретичні й експериментальні аспекти. Суми, 2001. 248 с.
5. Головина А.А., Аксенова В.П. Фибринолитическая активность сосудистой стенки при варикозном расширении вен нижних конечностей. Органосклерозы: Тр. Новосибир. мед. ин-та. 1975; 73: 182–184.
6. Булгаков П.П., Головина А.А. Клинико-морфологические параллели при варикозном расширении вен нижних конечностей. Там же: 188–190.
7. Ляхович В.М. Содержание активной панкреопептидазы Е в сыворотке крови больных варикозным расширением вен нижних конечностей. Врач. дело 1972; 1: 40–42.
8. Ляхович В.М. Этиология и патогенез первичного варикозного расширения вен нижних конечностей. Там же. 1973; 8: 91–94.
9. Минушкин О.Н. Хронический панкреатит. Тер. архив 2001; 73, 1: 62–65.
10. Передерий В.Г., Ткач С.М. Болезни поджелудочной железы. Современный подход к диагностике и лечению, алгоритмы ведения больных. К., 2001. 238 с.
11. Яковенко А.В. Клиника, диагностика и лечение хронического панкреатита. Клиническая медицина 2001; 9: 15–20.
12. Максимчук В.Д., Гичка С.Г. Структурні зміни пахової зв'язки при виникненні пахової грижі. Кліні. хірургія 1995; 2: 47–48.

13. Ананин В.Ф. Аккомодация и близорукость. М.: Биомединформ, 1992. 136 с.
14. Сергиенко Н.М. Близорукость: проблемы и решения. Междунар. мед. журн. 1999; 1: 78–80.
15. Бурцева Н.Н. Биохимические критерии прогрессирования врожденной близорукости у детей и подростков. Офтальмол. журн. 1997; 4: 250–254.
16. Брюшные грыжи; Под ред. М.П. Черенько. К.: Здоров'я, 1995. 262 с.
17. Землянкін А.А. Отдаленные результаты грыжесечения. Клин. хирургия 1991; 2: 15–16.
18. Морозов В.П., Саєранський В.М. Варикозная болезнь. СПб.: Питер, 2001. 124 с.
19. Шевченко И.В. Об этиологии и патогенезе варикозного расширения вен нижних конечностей. Врач. дело 1974; 4: 59–60.
20. Кондаков В.Т., Пыков М.И. Варикоцеле. М.: Видар-М, 2000. 99 с.
21. Тоскин К.Д., Жебровский В.В. Грыжи брюшной стенки. М.: Медицина, 1990. 272 с.
22. Мамедхужаева Г.Н. Распространенность аномалий рефракции среди школьников. Вестн. офтальмологии 2002; 1: 47–50.
23. Василюк М.Д. Патология вен нижних конечностей. Врач. дело 1971; 2: 133–134.
24. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. Мн.: Беларусь, 1976. 311 с.
25. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. М.: Медицина, 1987. 368 с.
26. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии. Мн.: Беларусь, 1991. 302 с.
27. Rinderknecht H. Pancreatic Secretory Enzymes: The Exocrine Pancreas: Biology, Pathology and Diseases; Ed. by W.G.O. Lay Liang. N. Y.: Raven Press, 1986: 161–184.
28. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии. К.: Здоров'я, 1988. 200 с.

#### НЕПРЯМІ СИМПТОМИ ХРОНІЧНОГО ПАНКРЕАТИТУ

**О.Б. Макаренко**

Обстежені хворі на хронічний панкреатит і вивчено взаємозв'язок між цим захворюванням і еластодисплазією. Встановлено, що у хворих на хронічний панкреатит в 3–5 разів частіше виявлялися захворювання, які супроводжуються втратою еластичності сполучної тканини: варикозна хвороба, грижі, короткозорість, геморої, варикоцеле, стрії та ліпоми, що були об'єднані нами в синдром набуті системної дезорганізації еластичних волокон (еластодисплазії). Ці захворювання та стани можуть бути непрямими симптомами хронічного панкреатиту, бо для початку розщеплення еластичних волокон необхідно підвищення активності еластази крові. Подальший гідроліз еластину може відбуватися під впливом будь-яких протеолітичних ферментів. Спонтанний фібриноліз, що відображає сумарну протеолітичну активність крові, підвищувався періодично у 24,8 % пацієнтів та постійно у 29,5 % хворих на хронічний панкреатит. При активації протеолізу в них спостерігалася артеріальна гіпотонія з клінікою вегетосудинної дистонії.

**Ключові слова:** панкреатит, варикоз, грижа, короткозорість.

#### INDIRECT SYMPTOMS OF CHRONIC PANCREATITIS

**A. Makarenko**

Patients with chronic pancreatitis have been investigated and relation between this disease and elastodysplasia has been studied. It was determined, that for the patients with chronic pancreatitis in 3–5 times more often the diseases with loss of elasticity of a connecting tissue emerged: varicose illness, hernias, near-sightedness, hemorrhoids, varicocele, stria and lipoma, integrated in a syndrom of acquire system disorganization of elastic filaments (elastodysplasia). These diseases and statuses may be indirect symptoms of chronic pancreatitis, as for the beginning of hydrolysis of elastic filaments the enhancement of activity elastase in a blood is necessary. The further hydrolysis of elastin may be under influence of any proteoclastic enzymes. The spontaneous fibrinolysis reflect the sum proteoclastic activity of a blood which was periodically increased in 24,8 % and permanently — in 29,5 % of the patients with chronic pancreatitis. During proteolysis activation the arterial hypotonia with clinic of a vascular dystonia was marked.

**Key words:** pancreatitis, varicosis, hernia, near-sightedness.

Поступила 22.04.2003

## ВЛИЯНИЕ ХОЛАГОГУМА НА СОСТОЯНИЕ ЖЕЛЧЕОБРАЗОВАНИЯ И ЖЕЛЧЕВЫДЕЛЕНИЯ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БЕСКАМЕННЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ

*А.Е. Степанов*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Определено влияние холагогума на состояние желчеобразования и желчевыделения у больных хроническим холециститом. Воздействие холагогума сравнено с воздействием настоя из смеси трав. Доказан более выраженный лечебный эффект под влиянием холагогума, что проявлялось восстановлением функционального состояния билиарного тракта, улучшением биохимического состава желчи и общего состояния больных.

**Ключевые слова:** хронический холецистит, желчеобразование, желчевыделение, холагогум, настой из смеси трав.

Хронические холециститы являются одними из распространенных заболеваний органов пищеварения [1–3].

Самой частой формой хронического холецистита является хронический бескаменный (некалькулезный) холецистит (ХБХ), который встречается в 2–3 раза чаще, чем хронический калькулезный (ХКХ). С возрастом количество больных ХКХ увеличивается [4]. Хроническому холециститу большей частью предшествуют дискинезии желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчевыведительных протоков, которые всегда сочетаются с ним, являясь неотъемлемой составной частью заболевания. Дисфункция билиарного тракта, как правило, сопровождается прогрессирующим нарушением биохимического состава желчи [5, 6], в связи с чем многие авторы рассматривают хронический холецистит как одну из стадий единого патологического процесса в билиарной системе, который в своем развитии последовательно проходит несколько стадий: от дискинезии желчного пузыря и желчевыведительных протоков к хроническому бескаменному холециститу, а затем — к хроническому калькулезному.

Разработано немало лечебных мероприятий для предупреждения прогрессирования заболевания, которые проводят в стационаре, поликлинике и санаториях. Однако вопросы лечебных мероприятий при хронических холециститах в санаторных условиях разработаны еще не достаточно и заслуживают внимания клиницистов.

Цель работы — определить влияние холагогума на состояние желчеобразования и желчевыделения у больных хроническим холециститом в санаторных условиях.

**Материал и методы.** В условиях гастроэнтерологического отделения курорта «Березовские минеральные воды» Харьковской области обследовано 34 больных хроническим холециститом с дискинезией желчного пузыря и желчевыведительных протоков по гипотонически-гипокинетическому типу молодого и среднего возраста с длительностью заболевания от 1 до 10 лет и более. В санаторий больные ХБХ поступали в стадии неполной ремиссии, с наличием болевого, дисептического и астено-невротического синдромов.

При обследовании больных ХБХ наиболее часто определяли симптомы правостороннего реактивного ирритативно-вегетативного синдрома.

Верификация диагноза подтверждена результатами многомоментного дуоденального зондирования, лабораторного, бактериологического и биохимического исследований желчи, а также эхосонографического исследования. Многомоментное дуоденальное зондирование производили в модификации В.А. Максимова [7] с определением времени желчевыделения, ритмичности, скорости и объема желчи дифференцированно в каждой из пяти фаз: холедоховой, открытого, закрытого сфинктера Одди, пузырной и печеночной.

Содержание билирубина в желчи устанавливали методом Ендрассика–Грофа; содержание холестерина — с помощью цветной реакции Либермана–Бурхарда; содержание желчных кислот в желчи — методом Рейхольда и Вильсона.

В зависимости от способа лечения больные ХБХ были разделены на две идентичные группы по 17 больных в каждой. Пациенты обеих групп получали комплексное физиотерапевтическое лечение. Наряду с этим больные

первой группы принимали настой из смеси трав (травы тысячелистника, душицы, цветков ромашки, корня одуванчика, аира болотного) по 30 мл 3 раза в день за 30 мин до еды, а больные второй группы — холагогом по 1 капсуле 3 раза в день во время или после еды. Индивидуально при болях пациенты принимали гастропепин по 50 мг 2 раза в день за 20–30 мин до еды.

Контрольную группу составили 20 здоровых лиц, у которых уровень билирубина в пузырной желчи составило ( $640 \pm 17$ ) мкмоль/л, в печеночной — ( $308 \pm 14$ ) мкмоль/л; содержание холестерина в пузырной порции желчи — ( $3,82 \pm 0,15$ ) ммоль/л, в печеночной — ( $0,87 \pm 0,06$ ) ммоль/л; содержание желчных кислот в пузырной желчи — ( $40,20 \pm 1,62$ ) ммоль/л, в печеночной — ( $8,43 \pm 0,41$ ) ммоль/л.

**Результаты и их обсуждение.** После проведенного лечения у больных обеих групп наблюдалось улучшение общего состояния и уменьшение или исчезновение клинических проявлений ХБХ. Уменьшение или исчезновение болевого и диспептического синдромов у больных первой группы отмечалось на 10–12-й и 14–16-й день лечения соответственно, у больных второй группы — на 7–8-й и 9–11-й день соответственно. Более выраженное уменьшение астено-невротических проявлений и улучшение общего состояния отмечалось у больных второй группы. Проводимые лечебные мероприятия оказывали положительное влияние и на восстановление функционального состояния билиарного тракта у больных обеих групп, но степень выраженности их была различной (табл. 1).

У больных первой группы установлено достоверное уменьшение времени желчевыделения и объема выделяемой желчи в период холедоховой фазы, фазы закрытого сфинктера Одди, пузырной и печеночной фаз под влиянием проводимого лечения. Скорость желчевыделения пузырной желчи составила 1,7 мл/мин, а печеночной — 1,5 мл/мин.

У больных второй группы восстановление функции билиарного тракта под влиянием проводимой терапии проявлялось достоверным уменьшением времени желчеобразования и объема желчи на протяжении всех фаз. Скорость желчевыделения пузырной желчи составила 1,75 мл/мин, печеночной — 1,8 мл/мин. Достоверно более выраженные изменения отмечались и у больных второй группы при сравнении с показателями у пациентов первой группы. Применяемые лечебные мероприятия у больных обеих групп, как отмечено, способствуют улучшению функционального состояния желчного пузыря и сфинктерного аппарата желчевыделительной системы. При этом наряду со снижением тонуса сфинктера Одди установлено улучшение процессов опорожнения желчного пузыря и устранение застойных явлений, что положительно влияло на уменьшение клинических проявлений заболевания.

Кроме того, применяемые схемы лечения больных обеих групп способствовали восстановлению биохимических свойств желчи (табл. 2). У больных первой группы наблюдалось достоверное снижение содержания холестерина и повышение показателей холатохолестеринового коэффициента, а также pH в

Таблица 1. Показатели многомоментного дуоденального зондирования у больных ХБХ с гипотонически-гипокинетической дискинезией билиарного тракта в динамике лечения ( $M \pm m$ )

Фаза	Показатель	1-я группа (n=17)		2-я группа (n=17)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Холедоховая	t, мин	26,00±0,66	19,60±0,27*	26,00±0,66	18,70±0,26*
	V <sub>желчи</sub> , мл	31,00±0,72	24,00±0,27*	33,00±0,74	22,00±0,28* <sup>#</sup>
Закрытого сфинктера Одди	t, мин	8,40±0,31	6,80±0,24*	8,60±0,33	6,30±0,22*
	V <sub>желчи</sub> , мл	0	0	0	0
Открытого сфинктера Одди	t, мин	7,20±0,23	6,10±0,11	7,40±0,25	5,70±0,10*
	V <sub>желчи</sub> , мл	7,60±0,25	6,60±0,20	7,80±0,27	6,30±0,12
Пузырная	t, мин	38,00±0,56	32,00±0,48*	38,00±0,56	27,00±0,47* <sup>#</sup>
	V <sub>желчи</sub> , мл	90,00±1,82	53,00±0,67*	92,00±1,84	47,00±0,73* <sup>#</sup>
Печеночная	t, мин	22,00±0,31	17,40±0,36*	24,00±0,33	13,70±0,21* <sup>#</sup>
	V <sub>желчи</sub> , мл	33,00±0,63	27,00±0,45*	35,00±0,66	23,00±0,43* <sup>#</sup>

Примечание.  $p < 0,05$  при сравнении: \* идентичных показателей в группах; <sup>#</sup> показателей после лечения между группами.

Таблица 2. Показатели биохимических свойств желчи у больных ХБХ с дискинезией желчевыделительных протоков по гипотонически-гипокинетическому типу в динамике лечения ( $M \pm t$ )

Показатель	Порция	1-я группа (n=17)		2-я группа (n=17)	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Билирубин, мкмоль/л	В	562,0±15,0	590,0±11,0	558,0±13,0	625,0±11,0*
	С	279,0±13,0	289,0±9,0	277,0±11,0	298,0±9,0
Холестерин, ммоль/л	В	4,69±0,19	4,04±0,11*	4,67±0,17	3,96±0,13*
	С	0,97±0,10	0,95±0,08	0,95±0,08	0,93±0,08
Желчные кислоты, ммоль/л	В	32,30±1,09	35,80±1,15	32,20±1,07	38,90±1,18*
	С	8,26±0,37	8,32±0,38	8,25±0,36	8,34±0,39
Холатахолестериновый коэффициент	В	6,89±0,25	8,86±0,33*	6,89±0,25	9,82±0,41*
	С	8,51±0,26	8,76±0,31	8,68±0,26	8,97±0,32
Белок, г/л	В	4,31±0,14	4,08±0,12	4,33±0,16	4,02±0,11
	С	3,86±0,23	3,42±0,14	3,88±0,25	3,27±0,13
рН, Ед.	В	6,61±0,12	7,28±0,11*	6,63±0,14	7,56±0,11*
	С	7,14±0,10	7,09±0,09	7,16±0,12	7,12±0,09
Сиаловые кислоты, мкмоль/л	В	2,47±0,22	1,88±0,19	2,45±0,20	1,84±0,18
	С	1,53±0,15	1,33±0,13	1,51±0,13	1,28±0,12

Примечания: 1. В — пузырная желчь; С — печеночная. 2. \*  $p < 0,05$  при сравнении показателей в группах. 3. Уровень С-реактивного протеина не изменился.

пузырной желчи. Содержание билирубина и желчных кислот имели лишь тенденцию к повышению. Следовательно, состояние коллоидных и мицеллярных свойств пузырной желчи у этих больных улучшалось, но полного восстановления не наблюдалось. У больных второй группы после проведенного лечения установлено достоверное повышение содержания билирубина, суммы желчных кислот, показателей холатахолестеринового коэффициента, рН и снижение уровня холестерина в пузырной желчи, что свидетельствовало о восстановлении биохимических свойств желчи, исчезновении литогенных качеств и стабилизации ее состава.

Согласно результатам исследований эффективность лечения была выше у больных второй группы, что подтверждалось более выраженным восстановлением функционального состояния билиарной системы и биохимического состава желчи. Преимуществом применения больными ХБХ первой группы настоя из смеси трав является полное отсутствие побочных эффектов, мягкое лечебное действие, малые материальные затраты на лечение.

Преимуществом применения препарата «Холагогум» является наличие точной дозировки входящих в состав капсул растительных производных (чистотела, куркумы и мя-

ты перечной), более выраженный лечебный эффект с улучшением функционального состояния печени, билиарного тракта и пищеварительной системы.

#### Выводы

1. Применение комплексной схемы физиотерапевтического лечения в комбинации с настоем из смеси трав, обладающих многофакторным действием (желчегонным, спазмолитическим, антибактериальным, противовоспалительным, гепатопротекторным, седативным) у больных хроническим бескаменным холециститом с гипотонически-гипокинетической дискинезией желчного пузыря и желчевыделительных протоков в санаторных условиях оказывает умеренный лечебный эффект, проявляющийся улучшением состояния желчеобразования и желчевыделения.

2. Применение холагогума в комбинации с комплексным физиотерапевтическим лечением у больных хроническим бескаменным холециститом с гипотонически-гипокинетической дискинезией желчного пузыря и желчевыделительных протоков в санаторных условиях вызывает выраженный лечебный эффект с восстановлением функционального состояния билиарного тракта и биохимического состава желчи.

## Список литературы

1. Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. Диагностика и лечение болезней органов пищеварения. М.: Медицина, 1996. 515 с.
2. Пелешук А.П., Передерій В.Г., Свінцицький А.С. Гастроентерологія. К.: Здоров'я, 1995. 304 с.
3. Рысс Е.С., Шульцько Б.И. Практическая гастроэнтерология. СПб.: Ренкор, 1998. 336 с.
4. Дегтярева И.И. Заболевания органов пищеварения. К.: Демос, 1999. 312 с.
5. Corazziari E., Shaffer T.F., Hogan W.I. et al. Functional disorders of the biliary tract and pancreas. Gut. 1999; 45, 2: 1148–1154.
6. Stotland B.R., Kochman M.B.L. Biliary motility. Current opinion in Gastroenterology 1996; 12, 5: 482–490.
7. Максимов В.А., Чернышев А.П., Тарасов К.М. Дуоденальное зондирование. М.: Медицинская газета, 1998. 192 с.

## ВПЛИВ ХОЛАГОГУМУ НА СТАН ЖОВЧОУТВОРЕННЯ ТА ЖОВЧОВИДІЛЕННЯ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БЕЗКАМ'ЯНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ

А.Є. Степанов

Встановлено вплив холагогуму на стан жовчоутворення та жовчовиділення у хворих на хронічний холецистит. Вплив холагогуму порівняно із впливом настою із суміші трав. Доказаний більш виражений лікувальний ефект під впливом холагогуму, що виявлялося відновленням функціонального стану біліарного тракту, покращанням біохімічного складу жовчі та загального стану хворих.

**Ключові слова:** хронічний холецистит, жовчоутворення, жовчовиділення, холагогум, настій із суміші трав.

## THE INFLUENCE OF CHOLAGOGUM ON THE STATE OF BILE PRODUCTION AND BILE EXCRETION IN CHRONIC NONCALCULOUS CHOLECYSTITIS

A.E. Stepanov

The influence of Cholagogum vs. a tea of herb mixture on the state of bile production and bile excretion in chronic cholecystitis was determined. More pronounced therapeutic effect of Cholagogum was proved by restoration of the functional state of the biliary tract, improvement of biochemical bile composition and general state of patients.

**Key words:** chronic cholecystitis, bile production, bile excretion, Cholagogum, herb mixture tea.

Поступила 09.10.2003

## ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ХІЛАК-ФОРТЕ В СПОЛУЧЕННІ З НАСТОЙКОЮ ЕХІНАЦЕЇ ПУРПУРНОЇ ПРИ ХРОНІЧНИХ ЕНТЕРОКОЛІТАХ

І.О. Фещенко

Харківський державний медичний університет

Обстежено 81 хворого на хронічний ентероколіт, які одержували патогенетичне лікування з використанням хілаку-форте та настойки ехінацеї пурпурної. Визначені клінічні прояви хронічного ентероколіту. Доведено, що запропонований варіант лікування, що включає комбінацію препарату «Хілак-форте» та настойки ехінацеї пурпурної в загальнотерапевтичних дозах, є ефективним та спричинює позитивний вплив на окремі ланки патогенезу захворювання. Визначено, що препарат «Хілак-форте» позитивно впливає на стан порожнинного травлення, мікробіоциноз кишечника, процеси перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту, а настойка ехінацеї пурпурної сприяє підвищенню імунітету та позитивно впливає на загальний стан організму.

**Ключові слова:** хронічні ентероколіти, лікування, хілак-форте, настойка ехінацеї пурпурної.

В останній час у мешканців індустріально розвинутих країн у зв'язку з переважанням одноманітного харчування та недостатньої фізичної активності значно збільшилась поширеність хронічних запальних захворювань кишечника, особливо хронічних ентероколітів (ХЕК) [1, 2].

ХЕК можуть бути пов'язані як з органічними, так і з функціональними порушеннями товстого та тонкого відділів кишечника, але можуть бути й симптоматичними проявами позакишкових захворювань. Етіологічні чинники даного захворювання різноманітні; головними з них є гострі кишкові інфекції, що



були раніш перенесені, порушення харчування, алергії та хронічні інфекції в анамнезі [3–5]. Патогенетичні механізми розвитку ХЕК досить складні. До них належать порушення порожнинного травлення та пов'язані з ним метаболічні розлади, зрушення мікробіоценозу кишечника, зміни імунітету [6–8].

В багатьох випадках неможлива етіологічна терапія хворих на ХЕК, бо етіологічні чинники частіш за все є тільки пусковим механізмом захворювання і на час звернення хворого до лікаря вже не відіграють ніякої ролі. Основу терапії ХЕК становлять патогенетичні засоби, що містять у собі спеціальну дієту та медикаментозні препарати, які впливають на всі ланки патогенезу та розвитку захворювання [7–9].

У зв'язку з цим метою даного дослідження було підвищення ефективності лікування хворих на ХЕК шляхом диференційованого застосування патогенетичної терапії (хілак-форте в поєднанні з настойкою ехінацеї пурпурної).

**Матеріал і методи.** Під нашим наглядом в умовах гастроентерологічного відділення Харківської обласної клінічної лікарні (база кафедри факультетської терапії ХДМУ) знаходився 81 хворий на ХЕК (25 чол. та 56 жін.) віком від 20 до 60 років з тривалістю захворювання від 1 до 10 років та більше.

Верифікація діагнозу обґрунтовувалась на результатах:

- комплексного клініко-лабораторного дослідження: порожнинне травлення — рівень ентерокінази та лужної фосфатази в кишковому вмісті та калі; білковий обмін — рівень загального білка, альбумінів,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ - і  $\gamma$ -глобулінів, амінокислот та середньомолекулярних пептидів сироватки крові;

- біохімічного дослідження: ліпідний комплекс — загальні ліпіди, загальні фосfolіпіди, тригліцериди, загальний та вільний холестерин; дослідження стану системи ПОЛ та АОЗ — малонової діальдегід (МДА) в сироватці крові та в еритроцитах, пероксидаза, каталаза та церулоплазмін;

- бактеріологічного дослідження: мікробіоциноз кишечника за даними дослідження калу;

- імунологічного дослідження стану клітинного (субпопуляції лімфоцитів) та гуморального (імуноглобуліни А, М, G) імунітету;

- інструментальних (ФГДС та ректороманоскопія з біопсією) методів дослідження.

Статистичне оброблення результатів дослідження проводилося з використанням методу варіаційної статистики, кореляційного, дисперсного та дискретно-динамічного аналізу.

**Результати та їх обговорення.** Хворі на ХЕК (81 особа) отримували базисну терапію в поєднанні з хілаком-форте та настойкою ехінацеї пурпурної в загальноотерапевтичних дозах.

При вивченні клінічної ефективності впливу запропонованої терапії враховували нормалізацію випорожнення, динаміку диспептичних явищ, больового синдрому, загального стану, астено-невротичного синдрому.

У обстежених хворих нормалізація випорожнення відмічена на (12,40±1,01) доби, позитивна динаміка диспептичного синдрому — на (9,50±1,01) доби; зменшення інтенсивності або зникнення больового синдрому спостерігалось на (7,99±1,08) доби, позитивна динаміка загального стану хворих — на (5,06±1,03) доби, зменшення вираженості астено-невротичного синдрому — на (9,89±1,04) доби.

При аналізі стану порожнинного травлення у хворих на ХЕК після лікування було відмічено достовірне зниження показників лужної фосфатази та ентерокінази в кишковому вмісті та калі, однак нормальних показників досягнуто не було (табл. 1).

*Таблиця 1. Концентрація ентерокінази та лужної фосфатази в кишковому вмісті та калі у хворих на ХЕК в динаміці лікування. (M±t) Од./мл*

Показник	До лікування	Після лікування
<i>В кишковому вмісті</i>		
Ентерокіназа	741,0±20,8	560,0±9,4*
Лужна фосфатаза	130,0±11,4	44,6±7,6*
<i>В калі</i>		
Ентерокіназа	740,0±16,4	484,0±8,4*
Лужна фосфатаза	451,0±16,7	372,0±6,8*

\* p<0,05.

При аналізі концентрації загального білка та білкових фракцій сироватки крові у хворих з ХЕК після лікування встановлено достовірне підвищення вмісту загального білка та альбумінів та зниження вмісту  $\alpha_1$ - і  $\gamma$ -глобулінів. В той же час динаміки показників  $\alpha_2$ - і  $\beta$ -глобулінів не відмічалось (p<0,05).

При вивченні амінокислотного спектра сироватки крові у хворих на ХЕК після запропонованої терапії відмічено достовірне підвищення рівня всіх амінокислот з нормалізацією рівня аланіну та лейцину (p<0,05).

У обстежених хворих після лікування виявлено достовірне підвищення вмісту загальних, небілкових та білкових SH-груп в сироватці крові (p<0,05).

Таким чином, відмічені достовірні позитивні зміни білкового спектра сироватки крові у хворих на ХЕК після лікування. Вони виявилися нормалізацією показників загального білка, вираженим зменшенням диспротеїнемії, тенденцією до поліпшення амінокислотного спектра крові та зменшенням рівня

середньомолекулярних пептидів. Отримані дані динаміки сульфгідрильних груп можуть свідчити про зменшення явищ інтоксикації після проведеної терапії у даних хворих.

При аналізі стану ліпідного обміну у хворих на ХЕК в динаміці лікування виявлена достовірно виражена тенденція до нормалізації показників загальних ліпідів, загальних фосфоліпідів, загального та вільного холестерину сироватки крові ( $p < 0,05$ ).

При вивченні стану ПОЛ та активності системи АОЗ у хворих на ХЕК після запропонованого лікування було відмічено достовірне зниження рівня МДА в сироватці крові та еритроцитах, а показники пероксидази, каталази та церулоплазмину були достовірно підвищені (табл. 2). Це дозволило зробити висновок про позитивний вплив запропонованої терапії на процеси ПОЛ та систему АОЗ.

При аналізі показників клітинного імунітету у хворих на ХЕК після запропонованої терапії відмічено достовірне підвищення Т- та О-лімфоцитів, зниження Т-хелперів та підвищення Т-супресорів. Динаміка показників В-лімфоцитів була статистично недостовірною. Результати вивчення стану гуморального імунітету у хворих на ХЕК після проведеного лікування свідчили про достовірне підвищення рівня імуноглобулінів А, М та G (табл. 3).

Таблиця 3. Показники імунітету у хворих на ХЕК в динаміці лікування ( $M \pm m$ )

Показник	До лікування	Після лікування
Т-лімфоцити, %	35,10±0,74	49,60±1,18*
x10 <sup>9</sup> /л	0,66±0,02	0,93±0,02*
В-лімфоцити, %	8,45±0,23	7,95±0,19
x10 <sup>9</sup> /л	0,130±0,002	0,125±0,003
О-лімфоцити, %	56,40±0,52	42,40±0,41*
x10 <sup>9</sup> /л	1,11±0,03	0,77±0,02*
ТФР-лімфоцити (хелпери), %	50,80±0,67	45,20±0,45*
x10 <sup>9</sup> /л	0,99±0,02	0,88±0,01*
ТФЧ-лімфоцити (супресори), %	11,60±0,19	14,10±0,24*
x10 <sup>9</sup> /л	0,220±0,007	0,260±0,006*
ТФР/ТФЧ	4,38±0,14	3,20±0,12*
IgA	1,54±0,21	3,32±0,44*
IgM	1,32±0,14	2,28±0,22*
IgG	10,70±0,78	14,40±0,88*

При дослідженні стану мікрофлори кишечника у хворих на ХЕК після проведеного лікування відмічено, що у всіх хворих спостерігалась позитивна динаміка стану мікробіоцинозу кишечника. Встановлено, що використання запропонованої терапії у обстежених хворих не мало побічних дій.

## Висновки

1. Терапія, що включає комбінацію препарату «Хілак-форте» та настойки ехінацеї пурпурної, має позитивний вплив на перебіг захворювання та може бути рекомендована для лікування хворих на хронічний ентероколіт.

2. Патогенетична терапія хронічного ентероколіту з використанням хілаку-форте та настойки ехінацеї пурпурної сприяє поліпшенню порожнинного травлення, білкового та ліпідного спектра крові, оновленню системи

Таблиця 2. Стан ПОЛ та АОЗ у хворих на ХЕК в динаміці лікування ( $M \pm m$ )

Показник	До лікування	Після лікування
МДА, мкмоль/л		
в сироватці	1,64±0,15	0,91±0,11*
в еритроцитах	15,70±1,16	8,44±0,55*
Пероксидаза, ммоль/хв/л	118,5±11,7	259,0±9,4*
Каталаза, мг	12,60±0,34	16,10±0,74*
Церулоплазмін, мкмоль/л	1,21±0,11	1,75±0,12*

Примітка. Тут і в табл. 3 \*  $p < 0,05$ .

ПОЛ-АОЗ хворих, що призводить до усунення метаболічних зрушень в організмі.

3. Під впливом комбінації препарату «Хілак-форте» і настойки ехінацеї пурпурної відбувається оновлення імунного стану та поліпшення загального стану хворих на хронічний ентероколіт.

**Список літератури**

1. Ткач С.М. Современные подходы к терминологии и диагностике заболеваний кишечника. Сучасна гастроентерологія 2003; 1: 22–24.
2. Харченко Н.В. Вступление. Doctor 2002; 2: 7.
3. Гребенев А.Л., Мягкова Л.П. Болезни кишечника. М.: Медицина, 1994. 397 с.
4. Ожороков А.Н. Диагностика болезней внутренних органов; В 4 т. Т. 1. Диагностика болезней органов пищеварения. М.: Мед. лит., 2002: 175–296.
5. Парфенов А.И., Осипов Г.А., Богомолов П.О. Новые подходы к диагностике и лечению дисбактериоза кишечника. Consilium medicum. 2001; 3, 6: 270–273.
6. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин В.В. и др. Оценка иммунного статуса человека при массовых исследованиях: Метод. рекомендации; Разраб. НИИ иммунологии МЗ России. Иммунология 1992; 5: 51–63.
7. Харченко Н.В. Синдром диареи. Doctor 2002; 2: 20–25.
8. Ивашкин В.Т., Шептулин А.А. Синдром диареи. М.: ГЭОТАР Медицина, 2000. 135 с.
9. Votaw H.G. Innate immunity and the normal microflora. Immunol. Rev. 2000, Feb.; 173: 5–16.
10. Jones R.L. Clostridial enterocolitis. Vet. Clin. North. Am. Equine. Pract. 2000, Dec.; 16 (3): 471–485.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ХИЛАКА-ФОРТЕ И НАСТОЙКИ ЭХИНАЦЕИ ПУРПУРНОЙ ПРИ ХРОНИЧЕСКИХ ЭНТЕРОКОЛИТАХ**

*И.О. Фещенко*

Обследован 81 больной хроническим энтероколитом, которые получали патогенетическую терапию с использованием хилака-форте и настойки эхинацеи пурпурной. Определены клинические проявления хронического энтероколита. Установлено, что предложенный вариант лечения, включающий комбинацию препарата «Хилак-форте» и настойки эхинацеи пурпурной в общетерапевтических дозах, является эффективным и положительно влияет на отдельные звенья патогенеза заболевания. Отмечено, что препарат «Хилак-форте» положительно влияет на состояние полости пищеварения, микробиоциноз кишечника, процессы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, а настойка эхинацеи пурпурной способствует повышению иммунитета и положительно влияет на общее состояние организма.

**Ключевые слова:** хронические энтероколиты, лечение, хилак-форте, настойка эхинацеи пурпурной.

**THE EFFICIENCY OF CHILAK-FORTE AND ECHINACEA TINCTURE IN COMBINATION UTILIZATION DURING CHRONIC ENTEROCOLITISES**

*I.O. Feschenko*

81 patients with chronic enterocolitis these receive pathogenic therapy with Chilac-forte and Echinacea tincture have been examined. The clinical manifestation of chronic enterocolitis have been determined. It was ascertained that this scheme of therapy with Chilac-forte and Echinacea tincture in therapeutically dosage are effective and have positive influence on pathogenic mechanisms of disease. It was found out that Chilac-forte positive influence on the state of cavities digestion, microbiocenosis of colon, state of POL and AOS. Echinacea tincture promote to increase of immune state and positive influence on common state of organism.

**Key words:** chronic enterocolitises, treatment, Chilac-forte, Echinacea tincture.

*Поступила 06.10.2003*

## ДОСВІД ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ З ВИКОРИСТАННЯМ АНТИЦИТОМЕГАЛОВІРУСНИХ ПОЛІКЛОНАЛЬНИХ ІМУНОГЛОБУЛІНІВ

*П.І. Потейко, А.В. Мартинов\*, М.В. Смілянська\*,  
С.Д. Перемот\*, І.В. Кіреєв\*\**

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

*\*Інститут мікробіології та імунології ім. І.І. Мечникова АМНУ, м. Харків*

*\*\*Національний фармацевтичний університет, м. Харків*

Доповнення стандартних схем лікування туберкульозу методами імунореабілітації, які б дозволяли нормалізувати імунну відповідь на інфекцію, є важливою та актуальною задачею сучасної фтизіатрії. Запропоновано спосіб лікування хворих на туберкульоз шляхом застосування в якості засобу імунореабілітації антицитомегаловірусних поліклональних людських імуноглобулінів. Завдяки використанню останнього в комплексі з хіміотерапевтичним чи іншими стандартними схемами лікування туберкульозу збільшується в 2–12 разів термін ремісії у хворих з різним ступенем генералізації туберкульозу, покращується якість життя даних хворих.

**Ключові слова:** туберкульоз, антицитомегаловірусний імуноглобулін, імунореабілітація.

Всесвітньою організацією охорони здоров'я визнаний той факт, що смертність від інфекційних захворювань в світі знаходиться на першому місці та наближається до 75 %. Велику частку в цьому відсотку займає туберкульоз. На боротьбу з цим захворюванням витрачається багато як інтелектуальних, так і фінансових ресурсів, але є фактори, що не дозволяють ефективно лікувати пацієнтів з даним захворюванням. По-перше, неповністю вивчені механізми впливу мікобактерій туберкульозу на імунну систему хворого [1], невідома причина незавершеного фагоцитозу та причина неефективності впливу імунних факторів на мікобактерії туберкульозу [2]. По-друге, адаптація мікобактерій до сучасних антибіотиків та протитуберкульозних препаратів дуже швидка. Численна лікарська стійкість мікобактерій туберкульозу до засобів хіміотерапії є однією з причин розповсюдження епідемії туберкульозу в Україні. Вона виникає на тлі скомпрометованої імунної системи при повній індіферентності імунних факторів до масивної генералізації туберкульозу. У зв'язку з цим доповнення стандартних схем лікування туберкульозу методами імунореабілітації, які б дозволяли нормалізувати імунну відповідь на інфекцію, є важливою та актуальною задачею сучасної фтизіатрії. Встановлено, що одним з важливих факторів дисбалансу імунітету у туберкульозних хворих є персистенція цитомегаловіруса (ЦМВ) в імунocyтах [3]. При загальній інфікованості ЦМВ хворих на туберкульоз в 85,2 % у лімфocyтах персистенція ЦМВ спостерігається у

41 % пацієнтів. А такі заражені клітини не здатні не тільки знешкодити туберкульозну паличку, але й синтезувати необхідні нейтралізуючі антитіла. Позбавлення організму туберкульозного хворого персистуючого в імунocyтах ЦМВ дозволило б значно підвищити ефективність лікування даних пацієнтів та продовжити термін ремісії. Також слід враховувати наявність у мембрані мікобактерій туберкульозу антигенів мімікрії, схожих на антигени ЦМВ, вірусу герпесу та деякі антигени макрофагів і лімфоцитів [4]. Відповідно, навіть при відсутності встановленої персистенції ЦМВ в імунocyтах використання антицитомегаловірусного імуноглобуліну у хворих на туберкульоз може бути ефективним.

Метою даного дослідження була розробка способу лікування хворих на туберкульоз шляхом застосування в якості засобу імунореабілітації антицитомегаловірусних поліклональних людських імуноглобулінів (АЦЛІ); забезпечення підвищення терапевтичної ефективності стандартної схеми лікування пацієнтів з туберкульозом.

**Матеріал і методи.** Поставлену задачу вирішували шляхом застосування у комплексній протитуберкульозній терапії АЦЛІ за такою схемою: імуноглобулін використовували ін'єкційно внутрішньом'язово один раз на добу по 1,5–3,0 мл 1–4 рази на тиждень протягом 3–4 тиж, що дозволяє втричі збільшити термін ремісії та на 40 % — кількістьвилікуваних хворих.

В експерименті була підтверджена ефективність схеми лікування хворих на туберку-

лбоз. Ефективність лікування порівняно у хворих, яким стандартну хіміотерапію (ХТ) проводили в комбінації з АЦЛІ, та у хворих, яким не додавали АЦЛІ до схеми лікування.

Обстежено 90 хворих на деструктивний туберкульоз легень з бактеріовиділенням. Всі пацієнти були розподілені на дві групи. В першу (контрольну) групу ввійшли 58 хворих, яким проводили тільки ХТ; в другу (основну) групу — 32 хворих, яким до стандартної схеми ХТ додавали АЦЛІ. Виділені групи були порівняні поміж собою за статтю, віком, об'ємом ураження легень, виразністю ендогенної інтоксикації.

**Результати та їх обговорення.** За даними дослідження додавання АЦЛІ в комплекс лікувальних заходів у хворих на туберкульоз легень сприяє достовірному підвищенню ефективності лікування (таблиця).

*Позитивні зміни у досліджених хворих після лікування*

Показник	Група хворих		р
	основна (n=32)	контрольна (n=58)	
Загоєння порожнин деструкції в легенях, %	82,0±6,8	58,0±6,5	<0,02
Припинення бактеріовиділення, %	96,0±3,5	85,0±4,6	=0,05

При зменшенні однократної дози до 1 мл загоєння порожнин деструкції в легенях та припинення бактеріовиділення не спостерігається, а збільшення дози більше за 3 мл недоцільно у зв'язку з відсутністю подальшої кореляції між ефективністю та дозою препарату. При зменшенні терміну між ін'єкціями не спостерігається зменшення рівня інфікованих ЦМВ імуніцитів у крові та клінічного ефекту, а щоденне введення імуноглобуліну економічно недоцільно. Зменшення терміну лікування до 1–2 тиж значно скорочує термін безрецидивного періоду захворювання, а збільшення — економічно недоцільно у зв'язку з відсутністю кореляції між подальшим зростанням ефективності та терміном лікування.

*Модифікація методу лікування інфільтративного туберкульозу легень з використанням розробленого способу.* Хворий Б., 21 рік. Діагноз: інфільтративний туберкульоз верхніх часток легень, фаза розпаду, МБТ + ВДТ (19.03.2001). При надходженні скарги на рідкий кашель з мізерним слизуватим харкотинням. Виявлена первинна резистентність МБТ до стрептоміцину. На оглядовій рентгенограмі легень і томограмах у верхній частці правої легені масивна негомогенна інфільтрація з ділянками деструкції до 2 см в діаметрі; в лівій підключичній ділянці група вогнищ з нечіткими контурами. При вірусологічному дослідженні в лімфоцитах методом МФА виявлений антиген ЦМВ у 70 %. До комплексу з

хіміотерапією чотирма препаратами (ізоніазид — 0,3; рифампіцин — 0,6; піразинамід — 2,0; стрептоміцин — 1,0) додавали АЦЛІ по 1,5 мл внутрішньом'язово 1 раз у 2 доби протягом 4 тиж. Бактеріовиділення припинилось через 1 міс лікування. Через 2 міс при рентген-контролі відмічалось значне розсмоктування інфільтрації та вогнищ в обох легенях та закриття порожнини розпаду. Антиген ЦМВ в лімфоцитах виявили у 10 %. Хворий був переведений на фазу продовження двома хіміопрепаратами (ізоніазид — 0,3; рифампіцин — 0,6) та виписаний під нагляд лікаря-фтизіатра амбулаторного відділення.

*Модифікація методу лікування дисемінованого туберкульозу легень.* Хворий К., 43 роки. Діагноз: дисемінований туберкульоз легень, фаза розпаду та інфільтрації, МБТ+ВДТ (17.11.2001). При надходженні скарги на пе-

ріодичний кашель з мізерним слизуватим харкотинням, задишку при звичайному фізичному навантаженні. Слабо виражений інтоксикаційний синдром. Виявлена первинна резистентність МБТ до ізоніазиду, рифампіцину, стрептоміцину і канаміцину. На оглядовій рентгенограмі й томограмах легень, переважно у верхніх частках, на тлі деформованого легеневого рисунка множинні вогнищеві тіні, в верхній частці правої легені одиночна тонкостінна порожнина розпаду. При вірусологічному дослідженні в лімфоцитах методом МФА виявлений антиген ЦМВ у 60 %. В комплекс з хіміотерапією чотирма препаратами (ізоніазид — 0,3; рифампіцин — 0,6; піразинамід — 2,0; стрептоміцин — 1,0; після одержання даних про резистентність МБТ приймав етамбутол — 1,2; етіонамід — 0,75; офлоксацин — 0,8) був назначений АЦЛІ по 1,5 мл внутрішньом'язово 1 раз у 2 доби протягом 4 тиж. Інтоксикаційний синдром редукувався через 1 міс, бактеріовиділення припинилось через 2 міс лікування. Через 2,5 міс антиген ЦМВ в лімфоцитах було виявлено у 10 %. Порожнина розпаду загоїлася через 7 міс. Хворий був переведений на фазу продовження лікування двома хіміопрепаратами (ізоніазид — 0,3; рифампіцин — 0,6) та виписаний під нагляд лікаря-фтизіатра амбулаторного відділення.

*Модифікація методу лікування казеозної пневмонії.* Хворий К., 30 років. Діагноз: казеозна пневмонія, МБТ+ВДТ (05.12.2000).

При надходженні скарги на періодичний кашель з рясним гнійно-слизуватим харкотинням, задишку в спокої, мізерне кровохаркання, виражений інтоксикаційний синдром, ніктурію 4–6 разів, минаючі набряки ніг. Виявлена первинна резистентність МБТ до канаміцину. На оглядовій рентгенограмі й томограмах легень, переважно у верхніх та середніх частках справа, є множинні неоднорідні інфільтраційні тіні з множинними ділянками деструкції до 2,5 см в діаметрі. При вірусологічному дослідженні в лімфоцитах методом МФА виявлений антиген ЦМВ у 80 %. Крім комплексу хіміотерапії чотирма препаратами (ізоніазид — 0,3; рифампіцин — 0,6; піразинамід — 2,0; стрептоміцин — 1,0) був назначений АЦЛІ по 1,5 мл внутрішньом'язово 1 раз у 2 доби протягом 4 тиж. Інтоксикаційний синдром редукувався через 3 міс, бактеріовиділення припинилось через 2 міс лікування. Через 2,5 міс при рентгенологічному контролі відмічалось помітне розсмоктування інфільтрації та вогнищ в обох легенях, зменшення розмірів порожнин розпаду. Антиген ЦМВ в лімфо-

цитах виявлений у 60 %. Через 5 міс лікування відбулося подальше розсмоктування інфільтрації та вогнищ в обох легенях, кількість і розміри порожнин розпаду легеневої тканини зменшилися. Антиген ЦМВ в лімфоцитах виявлений у 30 %. Був назначений повторний курс АЦЛІ внутрішньом'язово 1 раз у 2 доби протягом 4 тиж. Через 10 міс лікування рентгенологічно процес стабілізувався, в верхніх частках легень залишилися одиночні тонкостінні порожнинні утворення до 1 см в діаметрі на тлі масивного фіброзу і різноманітних вогнищевих тіней. Антиген ЦМВ в лімфоцитах виявлений у 10 %. Хворий був переведений на доліковування в тубсанаторій.

Таким чином, завдяки використанню для імунореабілітації хворих на туберкульоз антицитомегаловірусного поліклонального людського імуноглобуліну в комплексі з хіміотерапевтичним чи іншими стандартними заходами лікування збільшується в 2–12 разів термін ремісії у хворих з різними стадіями генералізації туберкульозу, покращується якість життя даної групи хворих.

#### Список літератури

1. Иммунодиагностика и иммунокоррекция в клинической практике; Под ред. И.Д. Столярова. СПб., 1999. 170 с.
2. Чернушенко Е.Ф. Иммунодиагностика и иммунотерапия во фтизиопульмонологии. Укр. пульмонол. журн. 1993; 1: 33–35.
3. Endresz V., Kari L., Berencsi K. et al. Induction of human cytomegalovirus (HCMV)-glycoprotein B (gB)-specific neutralizing antibody and phosphoprotein 65 (pp65)-specific cytotoxic T-lymphocyte responses by naked DNA immunization. Vaccine. 1999; 17, 1: 50–58.
4. Fitzpatrick D.R., Snider M., McDougall L. et al. Molecular mimicry: a herpes virus glycoprotein antigenically related to a cell-surface glycoprotein expressed by macrophages, polymorphonuclearleucocytes and platelets. Immunology 1990; 70, 4: 504–512.

#### ОПЫТ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ ТУБЕРКУЛЕЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ АНТИЦИТОМЕГАЛОВИРУСНЫХ ПОЛИКЛОНАЛЬНЫХ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

*П.И. Потейко, А.В. Мартынов, М.В. Смелянская, С.Д. Перемот, И.В. Киреев*

Дополнение стандартных схем лечения туберкулеза методами иммунореабилитации, позволяющими нормализовать иммунный ответ на инфекцию, является важной и актуальной задачей современной фтизиатрии. Предложен способ лечения больных туберкулезом путем использования в качестве средства иммунореабилитации антицитомегаловирусного поликлонального иммуноглобулина. Благодаря применению последнего в комплексе с химиотерапевтическими и другими стандартными схемами лечения туберкулеза увеличиваются в 2–12 раз сроки ремиссии у больных с разной степенью генерализации туберкулеза, улучшается качество жизни этих больных.

**Ключевые слова:** туберкулез, антицитомегаловирусный иммуноглобулин, иммунореабилитация.

#### EXPERIENCE TREATMENT OF THE TUBERCULOSIS PATIENTS WITH USE OF ANTICYTOMEGALOVIRUS POLYCLONALS IMMUNOGLOBULIN

*P.I. Poteyko, A.V. Martinov, M.V. Smelyanskaya, S.D. Peremot, I.V. Kireev*

The addition of the standard schemas of tuberculosis treatment by immunorehabilitation methods, allowing to normalize the immune answer to an some infection, is the important and urgent problem of modern phthisiology. The method of treatment of patients with tuberculosis is offered by use as an agent immunorehabilitation anticytomegalovirus polyclonal immunoglobulin. The application of anticytomegalovirus polyclonal immunoglobulin in a complex with himiotherapeutic and other standard schemes of tuberculosis treatment yields augmentation at 2–12 time of terms a remission at patients with a different degree generalization a tuberculosis, enriching of life these patients quality.

**Key words:** tuberculosis, anticytomegalovirus immunoglobulin, immunorehabilitation.

Поступила 18.09.2003

## ПЕДИАТРИЯ

### ВЛИЯНИЕ БРОНХИАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ИММУНОКОМПЕТЕНТНЫХ КЛЕТОК БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО ЛАВАЖА У ДЕТЕЙ С ЗАТЯЖНОЙ И РЕЦИДИВИРУЮЩЕЙ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

*А.С. Сенаторова, О.Л. Логвинова, Н.Р. Бужинская,  
В.В. Костенко, В.В. Поляков*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Обследованы дети в возрасте от 4 до 14 лет с обострением рецидивирующего бронхита и затяжным течением пневмонии. Больные были распределены на две группы: основную — дети с выраженными клиническими признаками бронхиальной обструкции; сравнения — пациенты без вентиляционных нарушений либо с минимальными клиническими и функциональными изменениями. Изучен анамнез, клинические, лабораторные и инструментальные данные. Установлено, что у детей с затяжной патологией бронхов и легких, осложненной бронхообструктивным синдромом, наряду с повышением количества иммунных клеток в бронхоальвеолярных смывах отмечается преимущественное снижение фагоцитарной активности макрофагов, что ведет к более длительному течению заболевания. Одним из эффективных подходов к решению проблемы является комплексное использование антибиотиков, патогенетической и иммунокорректирующей терапии.

**Ключевые слова:** бронхиальная обструкция, иммунитет, бронхоальвеолярные смывы, фагоцитарный индекс, фагоцитарное число.

За последние годы произошла трансформация бронхолегочной патологии у детей, при которой ведущие позиции стали занимать заболевания с затяжным и рецидивирующим течением, вызванные вирусными, хламидийными, микоплазменными, бактериальными ассоциациями и осложненные синдромом бронхиальной обструкции. Воспалительные изменения, индуцированные многокомпонентной ассоциацией, часто влияют на формирование отека и дискринии. При этом дренажная функция бронхов резко нарушается, возникают благоприятные условия для развития бронхогенной инфекции, что способствует более значительной инфильтрации слизистой и подслизистой оболочек, ухудшению реологии и замедлению эвакуации слизи, обтурации мелких бронхов и бронхиол и в конце концов приводит к длительному разрешению воспаления. Так замыкается порочный круг персистирующего воспалительного процесса, приводящий порой к необратимым структурным изменениям в слизистой оболочке и рецепторном аппарате бронхов [1]. Вместе с тем состояние клеток

местной бронхопульмональной защиты и их роль в формировании затяжного и рецидивирующего течения заболеваний бронхов и легких у детей с признаками бронхиальной обструкции изучены недостаточно.

Цель данного исследования — изучить зависимость функционального состояния нейтрофилов и макрофагов бронхоальвеолярной жидкости от выраженности бронхиальной обструкции у детей с затяжной и рецидивирующей бронхолегочной патологией.

**Материал и методы.** Обследовано 46 детей в возрасте от 4 до 14 лет с обострением рецидивирующего бронхита (33 ребенка) и затяжным течением пневмонии (13 пациентов). В зависимости от степени нарушения вентиляционной функции легких больные были разделены на две группы. Основную группу составили 30 детей с выраженными клиническими признаками бронхиальной обструкции — обструктивными нарушениями тяжелой или средней степени тяжести (по данным пневмотахограммы). В группу сравнения вошло 16 пациентов без вентиляционных нарушений либо с мини-

мальными клиническими и функциональными изменениями, у которых при исследовании функции внешнего дыхания (ФВД) обструкция I степени, или ФВД не нарушена.

Дети были обследованы по единой программе, которая включала в себя изучение анамнеза, клинических, лабораторных и инструментальных данных. Всем пациентам проведен иммунологический анализ крови первого уровня и бронхоскопическое исследование под общей анестезией жестким бронхоскопом системы Фриделя [2–5]. В суспензии жидкости бронхоальвеолярных смывов (БАС) подсчитывали цитоз, определяли способность иммунокомпетентных клеток к фагоцитозу, в частности определяли фагоцитарный индекс (ФИ) и фагоцитарное число (ФЧ) [6]. Для оценки выраженности вентиляционных нарушений проводили анализ пневмотахограммы: учитывали пиковую скорость выдоха (ПСВ) и максимальную объемную скорость выдоха (МОС) на уровне 25, 50 и 75 % жизненной емкости легких (ЖЕЛ) [7]. Выявляли степень выраженности обструктивных изменений в клеточном составе бронхоальвеолярных смывов по алгоритму Капрала [8], который предусматривал: анализ характера БАС, количества лейкоцитов и спиралей Куршмана в секрете, а также капель липидов в макрофагах. Каждый показатель оценивали в баллах: сумма баллов 6–8 соответствовала максимальной степени обструкции; 4–6 — умеренной; не более 4 — минимальным обструктивным нарушениям. Полученные данные сопоставлены с нормативными показателями клеточного состава и свойств БАС, рекомендованными рабочей группой Европейского респираторного общества (1990 г.). Результаты исследования обработаны статистически с использованием критерия Стьюдента и корреляционного анализа.

**Результаты и их обсуждение.** При поступлении в стационар дети основной группы жаловались на экспираторную одышку и длительный малопродуктивный кашель. У пациентов группы сравнения кашель также был малопродуктивным, но уже на 5–6-е сутки лечения он становился влажным.

Тщательный сбор анамнеза не выявил различий в длительности заболевания и частоте обострений у больных разных групп. Так, 14 (43 %) детей основной группы и 8 (50 %) больных группы сравнения болело на протяжении 5–6 лет. У остальных детей длительность заболевания составляла менее 5 лет. У 21 (69 %) обследованных основной группы рецидивы заболевания регистрировали не более одного раза в квартал; у 9 (31 %) — ежемесячно. В группе сравнения обострение ежеквартально наблюдалось у 11 (69 %) пациентов, ежемесячно — у 5 (31 %) детей. Отмечено, что продолжительность обострения у детей с незначительными

признаками обструкции составляла 6–8 нед, тогда как у пациентов с выраженными нарушениями вентиляции обострение длилось более 8 нед и имело волнообразное течение. В анамнезе жизни у 28 (88 %) детей основной группы имела место отягощенная наследственность по бронхолегочной патологии, из них у 20 (62 %) пациентов родственники страдали хроническим бронхитом и бронхиальной астмой. В группе сравнения хронические заболевания бронхов и легких диагностированы у родителей 3 (20 %) больных.

При осмотре у всех детей с затяжными формами бронхолегочной патологии отмечена бледность кожных покровов и периорбитальные тени. У 20 (60 %) пациентов основной группы и у 4 (43 %) детей группы сравнения отмечалось дисгармоничное физическое развитие вследствие отставания в массе тела и признаки дисплазии соединительной ткани в виде деформации грудной клетки, сколиотической осанки. Полиаденопатия с преимущественным вовлечением лимфатических узлов области головы и шеи выявлена у 28 (88 %) больных с выраженными признаками бронхиальной обструкции и у 9 (60 %) — с минимальными функциональными изменениями.

Физикальные нарушения имели место у всех пациентов. У 19 (63 %) детей основной группы определяли легочный звук с коробочным оттенком, ослабленное дыхание и сухие свистящие хрипы; у 14 (44 %) — умеренное притупление в паравerteбральных и нижних отделах грудной клетки. Следует отметить, что при аускультации у 28 (88 %) детей основной группы и у 2 (10 %) — группы сравнения выслушивались локальные, преимущественно в базальных и нижних отделах, мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы, которые появлялись и исчезали в течение дня. Обострение заболевания у этой категории пациентов обычно длилось более 2 мес и трудно поддавалось терапии. По данным клинического исследования крови у 22 (69 %) детей основной группы имел место нейтрофильный лейкоцитоз, у 18 (56 %) — эозинофилия; у 13 (87 %) пациентов группы сравнения регистрировался сдвиг лейкоцитарной формулы влево и умеренно выраженный лейкоцитоз.

При анализе данных пневмотахограммы (табл. 1) отмечено, что у детей основной группы были достоверно ( $p < 0,05$ ) снижены показатели МОС<sub>25</sub>, МОС<sub>50</sub>, а суммарный прирост показателей МОС на уровне 25, 50, 75 % ЖЕЛ после ингаляции бронходилататорами составлял не более 37 %, что свидетельствовало о преимуществе обтурационного компонента в синдроме бронхиальной обструкции.

Бронхоскопическое исследование обычно проводилось спустя 6–12 нед от начала обост-



Таблица 1. Показатели пневмотахограммы у детей с выраженными признаками бронхиальной обструкции, с минимальными клиническими и функциональными изменениями и без вентиляционных нарушений ( $M \pm t$ )

Показатель	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=16)	p
ПСВ	80,14±18,23	81,06±13,46	0,05
МОС <sub>75</sub>	81,37±11,83	85,57±14,75	0,05
МОС <sub>50</sub>	70,20±5,57	83,14±7,36	0,05
МОС <sub>25</sub>	59,73±7,03	85,57±6,75	0,01

рения. В ходе сравнительного анализа распространенности процесса у детей обеих групп не выявлено достоверных различий ( $p > 0,05$ ). Так, у 26 (81 %) пациентов основной группы и у 12 (80 %) — группы сравнения имел место диффузный эндобронхит. У 6 (19 %) больных с выраженными признаками бронхиальной обструкции и у 3 (20 %) детей с минимальными вентиляционными нарушениями поражение носило ограниченный характер. Замечено, что у 6 (19 %) больных с обструктивными нарушениями II–III степени определялись визуальные признаки атрофического процесса в слизистой; эти дети болели 3 года и более. У 25 (82,5 %) пациентов основной группы отмечено наличие отечной и/или гиперемизированной слизистой, а также большое количество вязкой слизисто-гноющей мокроты, у 12 (38 %) из них преобладала обтурация, а у 8 (25 %) детей наблюдалось экспираторное закрытие дыхательных путей на уровне долевого, сегментарного и субсегментарного бронхов. У 14 (93 %) пациентов группы сравнения имела место гиперемия эпителия бронхов и небольшое количество содержимого в трахеобронхиальном дереве удовлетворительной реологии.

У детей обеих групп отмечался значительный приток клеточных элементов в зону воспаления ( $p > 0,05$ ). У детей с выраженными признаками бронхиальной обструкции в сравнении с больными группы сравнения имела место структурная перестройка эпителия и большее количество макрофагов с деформированной структурой и жировой дистрофией ( $p < 0,05$ ). Количество разрушенных клеточ-

ных элементов было повышенным в обеих группах — (36,4±5,1) на 100 полноценных клеток, однако достоверно выше у пациентов с выраженными обструктивными нарушениями ( $p < 0,05$ ).

В клеточном составе БАС более чем у половины детей основной группы выявлены изменения, характерные для максимальной степени обструкции (большое количество спиралей Куршмана и жировых включений, располагающихся и в альвеолярных макрофагах, и в окружающем их детрите). Результаты представлены в табл. 2.

В ходе анализа показателей клеточного и гуморального звеньев иммунитета в крови не выявлено достоверных различий между больными с выраженными признаками бронхиальной обструкции и пациентами с минимальными функциональными изменениями ( $p > 0,05$ ). В обеих группах отмечен дисбаланс в системе иммунитета, что проявлялось преимущественно снижением уровня иммуноглобулинов класса М и G. Данные исследования функциональной способности макрофагов в бронхоальвеолярных смывах (табл. 3) показав-

Таблица 2. Показатели выраженности обструкции у обследованных больных (метод Капрала), %

Показатель выраженности обструкции	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=16)
Максимальная	56	—
Умеренная	32	33
Низкая	12	67

Таблица 3. Показатели фагоцитарной способности иммунных клеток бронхоальвеолярных смывов в зависимости от степени выраженности вентиляционных нарушений ( $M \pm t$ )

Показатель	Основная группа (n=30)	Группа сравнения (n=16)	p
Нейтрофилы			
ФЧ	2,09±0,76	2,15±0,71	>0,05
ФИ	28,40±4,77	30,20±3,45	>0,05
Макрофаги			
ФЧ	1,38±0,26	1,91±0,18	<0,05
ФИ	23,66±2,18	28,21±2,51	<0,05

ли, что у детей основной группы ФИ и ФЧ были достоверно снижены по сравнению с таковыми у детей группы сравнения ( $p < 0,05$ ). Различий в поглотительной функции нейтрофилов лаважа не выявлено.

При сопоставлении способности к фагоцитозу иммунокомпетентных клеток БАС у детей основной группы с показателями вентиляции дистальных отделов бронхов ( $MOC_{25}$ ,  $MOC_{50}$ ) получены результаты, свидетельствующие о наличии линейной корреляционной зависимости между ФИ, ФЧ макрофагов и  $MOC_{25}$ ,  $MOC_{50}$  (табл. 4).

Таблица 4. Корреляционная зависимость между фагоцитарным индексом, числом макрофагов и  $MOC_{25}$ ,  $MOC_{50}$ , а также степени обструкции в БАС (метод Капрала)

Показатель	Нейтрофилы		Макрофаги	
	ФИ	ФЧ	ФИ	ФЧ
$MOC_{50}$	+0,450	+0,106	+0,711	+0,889
$MOC_{25}$	+0,312	+0,264	+0,520	+0,626
Оценка степени обструкции в БАС, баллы	-0,425	-0,374	-0,712	-0,890

Также имела место нелинейная корреляция между уровнем выраженности обструкции в БАС и ФИ, ФЧ макрофагов.

#### Список литературы

1. Механизмы воспаления бронхов и легких и противовоспалительная терапия; Под ред. Г.Б. Федосеева. М., 1998: 25; 157–159; 197–258.
2. Digeon M., Lever M. Detection of circulating immune complexes in human sera by simplified assays polyethyleneglycol. Immunol. Methode. 1977; 16: 165–183.
3. Manchini G., Carbonara A.C., Heremans J.C. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Immunochemistry 1965; 2: 235–254.
4. Gupta S., Grieco M. Rosette formation unit mouse erythrocytes: probably varcer for human B-lymphocytes. Intern. Arch. Alergy. 1975; 49, 1–2: 165–183.
5. Фролов В.М., Рычнев В.Е., Бала М.А. Исследование циркулирующих иммунных комплексов: диагностическое и прогностическое значение. Лаб. дело 1986; 3: 159–161.
6. Александров М.Т., Кудрявицкий А.И. Метод вычисления абсолютных показателей фагоцитоза. Там же. 1988; 1: 30–32.
7. Практическая пульмонология детского возраста; Под ред. В.К. Таточенко. М., 2000: 13–36.
8. Экспресс-исследование мокроты (алгоритмический анализ): Метод. рекомендации для врачей и клинических лаборантов. Таллинн, 1978. 58 с.

#### ВПЛИВ БРОНХІАЛЬНОЇ ОБСТРУКЦІЇ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ІМУННИХ КЛІТИН У БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОМУ ЛАВАЖУ ПРИ ЗАТЯЖНІЙ ТА РЕЦИДИВУЮЧІЙ БРОНХОЛЕГЕНЕВІЙ ПАТОЛОГІЇ У ДІТЕЙ

Г.С. Сенаторова, О.Л. Логвінова, Н.Р. Бужинська, В.В. Костенко, В.В. Поляков

Обстежені діти віком від 4 до 14 років з загостренням рецидивуючого бронхіту та затяжним перебігом пневмонії. Хворі розподілені на дві групи: основну — діти зі значними клінічними ознаками бронхіальної обструкції; порівняння — пацієнти без вентиляційних порушень або з мінімальними клінічними та функціональними змінами. Вивчено анамнез, клінічні, лабораторні та інструментальні дані. Встановлено, що у дітей з затяжною патологією бронхів та легень, ускладненою бронхообструктивним синдромом, поряд з підвищенням кількості імунних клітин в бронхоальвеолярних змивах відмічено зниження фагоцитарної активності макрофагів, що призводить до більш тривалого перебігу захворювання. Одним з ефективних підходів до вирішення проблеми є комплексне використання антибіотиків, патогенетичної та імунокоригуючої терапії.

**Ключові слова:** бронхіальна обструкція, імунітет, бронхоальвеолярні змиви, фагоцитарний індекс, фагоцитарне число.

**INFLUENCE OF BRONCHIAL OBSTRUCTION ON FUNCTIONAL CONDITION OF IMMUNE CELLS OF BRONCHOALVEOLAR LAVAGE AT CHILDREN WITH LINGERING AND RELAPSING BRONCHOPULMONARY PATHOLOGY***A.S. Senatorova, O.L. Logvinova, N.R. Buzhinskaja, V.V. Kostenko, V.V. Poljacov*

Children in the age from 4 till 14 years with an aggravation recidivating of bronchitis and lingering current of pneumonia are surveyed. Patients have been distributed on two groups: basic — children with the expressed clinical attributes of bronchial obstruction; comparison — patients without ventilating infringements or with the minimal clinical and functional changes. The anamnesis, the clinical, laboratory and tool data was studied. It is established, that at children with a lingering pathology of bronchial tubes and easy complicated syndrome bronchoobstruction, alongside with increase of number of immune cells in bronchoalveolar washing, primary decrease activity phagocytes of macrophages that conducts to longer current of disease is marked.

**Key words:** *bronchial obstruction, immunity, bronchoalveolar lavage, index of phagocytes, number of phagocytes.*

*Поступила 13.10.2003*

**ОСОБЕННОСТИ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНОЙ ТОМОГРАФИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ ВИРУСНЫХ ЭНЦЕФАЛИТАХ, ОБУСЛОВЛЕННЫХ ВИРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСА 1-го ТИПА И ЦИТОМЕГАЛОВИРУСОМ, У ДЕТЕЙ СТАРШЕГО ВОЗРАСТА****О.В. Книженко**

*Харьковская медицинская академия последипломного образования  
Областная детская инфекционная клиническая больница, г. Харьков*

Магнитно-резонансная томография позволяет наиболее информативно и достоверно определять поражения головного мозга при герпесвирусных энцефалитах с первых дней заболевания. Выявлены особенности изменений паренхимы мозга и его полостных систем при герпетических и цитомегаловирусных энцефалитах у детей старшего возраста, которые позволили разработать критерии их диагностики.

**Ключевые слова:** *магнитно-резонансная томография головного мозга, цитомегаловирусный энцефалит, герпетический энцефалит.*

Среди вирусных поражений ЦНС значительное место занимает герпесвирусная инфекция, распространенность и заболеваемость которой в последние годы возрастает. Герпесвирусные энцефалиты относятся к наиболее тяжелым инфекционным поражениям головного мозга. Общеизвестно, что заболевания, обусловленные вирусами простого герпеса (ВПГ) 1-го и 2-го типов и цитомегаловирусами (ЦМВ), встречаются наиболее часто среди других герпесвирусных нейроинфекций [1–3].

Герпетические энцефалиты являются наиболее тяжелыми нейроинфекциями, вызываемыми герпесвирусами, составляют 10–20 % общего количества вирусных энцефалитов и встречаются с частотой 0,3–1,8 на 100 000 населения [3].

Диапазон поражений ЦНС при ЦМВИ необычайно широк — от едва заметного синдрома угнетения ЦНС до тяжелейших поражений мозга — развития энцефалита [4, 5]. Помимо острого поражения нервной системы, ЦМВ, так же, как и ВПГ, могут вызывать хроническое заболевание ЦНС [6–8].

Большое диагностическое значение при вирусных энцефалитах имеет нейровизуальный метод исследования — магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга, благодаря которой определяют признаки острых воспалительно-некротических изменений наряду со сформировавшимися органическими дефектами (атрофия, кальцификаты, пор- и гидроцефалия). Изменения на МРТ могут регистрироваться уже с первых дней заболевания [6, 9, 10].

Цель данной работы — изучить с помощью МРТ изменения паренхимы головного мозга и его полостных систем при герпетических (ГЭ) и цитомегаловирусных энцефалитах (ЦМВЭ) у детей старшего возраста и разработать критерии их дифференциальной диагностики.

Получен патент 58221А по особенностям ядерно-магнитно-резонансной томографии головного мозга при вирусных энцефалитах, обусловленных ВПГ 1-го и 2-го типов и ЦМВ, у детей старшего возраста.

Полученные результаты обработаны статистически с применением критерия Стьюдента [11].

**Материал и методы.** Исследование проведено в отделении нейроинфекций Областной детской инфекционной клинической больницы (ОДИКБ) г. Харькова, в вирусологических лабораториях ОДИКБ, «Вирола», «Экомед».

Под наблюдением находилось 104 больных ребенка в возрасте от 3 до 14 лет, у которых на основании анамнестических, клинических, вирусологических и инструментальных методов обследования был установлен диагноз вирусного энцефалита.

В структуре вирусных энцефалитов преобладали энцефалиты, обусловленные герпесвирусами, — у 63 (60,6 %) больных. Из них у 41 (65,1 %) больных энцефалит обусловлен ВПГ 1-го типа и у 22 (34,9 %) — ЦМВ.

Для исследования использовали мочу, кровь, ликвор. Верификацию диагноза осуществляли цитологическим (цитоскопия), серологическим (ИФА) и молекулярно-биологическим (ПЦР) методами.

Больным с ГЭ была проведена МРТ головного мозга на магнитно-резонансном томографе «Образ-1» мощностью 0,12 Т.

Больным ГЭ в 35 (85,4 %) случаев проводили МРТ-ГМ, 6 (14,6 %) больных данное нейровизуальное обследование не проводилось. При ЦМВЭ всем больным проведена МРТ-ГМ. В связи с отсутствием положительной динамики в течении заболевания проведена повторная МРТ-ГМ 4 больным при ГЭ и 2 — при ЦМВЭ.

**Результаты и их обсуждение.** У всех больных ГЭ и ЦМВЭ обнаружены различные изменения со стороны вещества головного мозга, желудочковой системы, придаточных пазух, арachноидальных пространств, мозговых оболочек.

Согласно нашим данным, помимо различий клинических проявлений в течении герпетических и цитомегаловирусных энцефалитов, отмечены различия и на МРТ-ГМ (таблица).

Для ГЭ, в отличие от ЦМВЭ, характерно поражение коры головного мозга, которое достоверно чаще ( $p < 0,01$ ) определялось во всех случаях в виде гипотрофии в зоне лобных, теменных и височных участков головного мозга. Гипотрофия коры головного мозга формируется в процессе заболевания и может проявляться на МРТ умеренно или выражено. Воспалительные очаги поражения корково-субкортикальных областей определялись на МРТ при ГЭ у 30 (85,7 %) больных, что с высокой достоверностью ( $p < 0,01$ ) является типичным признаком ГЭ. В 3 (8,6 %) случаев в остром периоде отмечалось диффузное поражение всей гемисферы в виде отека серого вещества. У этих детей после перенесенного ГЭ диффузное поражение гемисферы закончилось образованием внутримозговых кист в корково-субкортикальных областях.

Признаки расширения желудочковой системы, повышение ликвородавления чаще отмечалось при ГЭ — у 33 (94,3 %) больных,

*Выявленные изменения структур головного мозга при МРТ*

Признак поражения	ГЭ		ЦМВЭ	
	абс.	%	абс.	%
Гипотрофия коры головного мозга	34	97,1±1,3	2	9,1±2,2
Расширение желудочков, повышение ликвородавления	33	94,3±1,8	16	72,7±2,7
Воспалительные очаги поражения корково-субкортикальных областей	30	85,7±2,7	6	27,3±3,4
Расширение субарахноидальных пространств	23	65,7±3,6	14	63,6±3,7
Наличие в белом веществе мозга перивентрикулярных очажков глиозного характера	5	14,3±2,7	18	81,8±3,0
Катаральный отек слизистых придаточных пазух	6	17,1±2,9	21	95,5±1,6
Повышенный МР-сигнал с оболочек мозга	6	17,1±2,7	4	18,2±3,0
Гидрофильность структуры гипофиза, гиперплазия гипофиза	—	—	5	22,7±3,2
Утончение мозолистого тела	—	—	5	22,7±3,2
Воспалительные очаги поражения в стволе мозга	2	5,7±1,8	—	—
Диффузное поражение гемисферы в виде отека серого вещества головного мозга	3	8,6±1,6	—	—
Изменения не выявлены	2	5,7±1,8	1	4,6±1,6
Образование кист в корково-субкортикальных областях мозга	3	7,3±2,0	—	—
Образование мелких перивентрикулярных кист в белом веществе мозга	—	—	2	9,1±2,0

при ЦМВЭ — у 16 (72,7 %) больных ( $p < 0,01$ ). Результаты МРТ-обследования подтверждали ликворную гипертензию II–III степени, обнаруженную при ЭхоЭС.

Помимо подтверждения наличия изменений со стороны желудочковой системы МРТ позволила диагностировать расширение субарахноидальных пространств у 23 (65,7 %) больных ГЭ и у 14 (63,6 %) — с ЦМВЭ, что свидетельствовало о вовлечении в патологический процесс сосудистой системы, а также являлось показателем остроты воспалительного процесса.

Характерным признаком, определяемым на МРТ во всех случаях ЦМВЭ — у 21 (95,5 %) больных, являлся катаральный отек слизистых фронтальной, гайморовых пазух, клеток решетчатого лабиринта, основной пазухи в отличие от 6 (17,1 %) больных ГЭ ( $p < 0,01$ ), рисунок, *а*.

Поражение белого вещества головного мозга в виде перивентрикулярных очажков глиозного характера достоверно чаще выявлялось у 18 (81,8 %) больных при ЦМВЭ, а при ГЭ данные изменения зарегистрированы только у 5 (14,3 %) больных ( $p < 0,01$ ), рисунок, *б*.

Диффузное утончение мозолистого тела, а также гиперплазия и гидрофильность структуры гипофиза достоверно часто выявлены при ЦМВЭ и не встречались в наших наблюдениях при ГЭ (рисунок, *в*).

МР-сигнал с оболочек головного мозга свидетельствовал об их воспалительном поражении, наблюдаемом как при ГЭ (в 6 случаях), так и при ЦМВЭ (в 4).

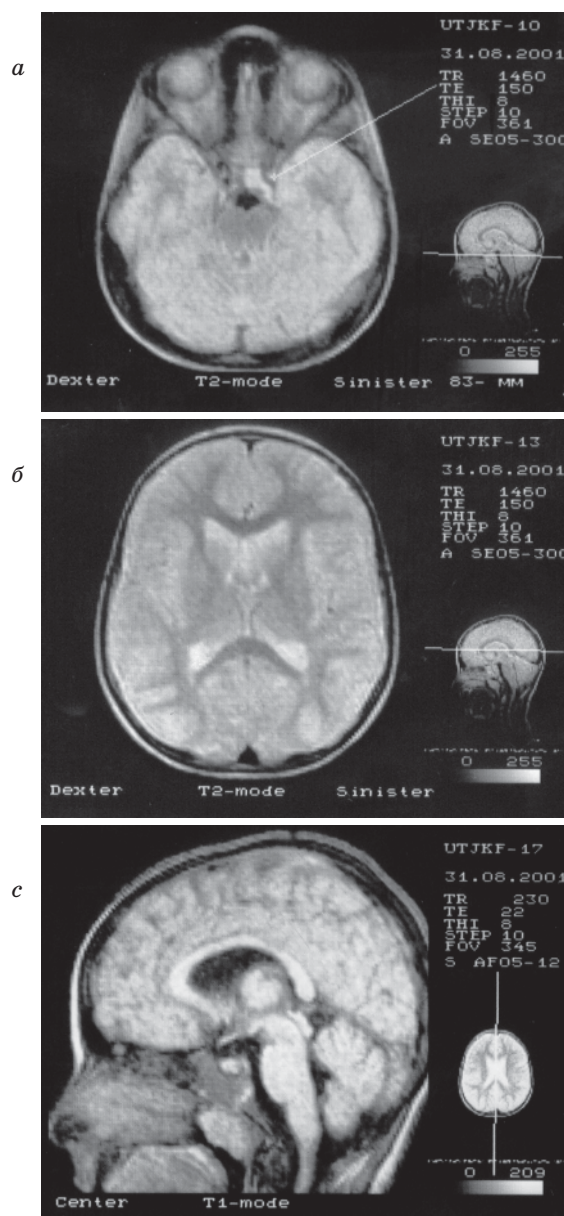
Таким образом, для ГЭ наиболее типичным является поражение коры головного мозга и желудочковой системы, а для ЦМВЭ — подкорковых образований и ретикулярной формации головного мозга, в том числе и мозолистого тела, а также придаточных пазух. Воспалительный процесс головного мозга в тяжелых случаях ГЭ заканчивается образованием кист в корково-субкортикальных областях мозга, а ЦМВЭ — мелких перивентрикулярных кист в белом веществе головного мозга.

Изменения на томограммах у 2 больных при ГЭ и у 1 — при ЦМВЭ не были выявлены в первые дни заболевания, а при проведении повторных МРТ-ГМ были обнаружены изменения структур головного мозга.

Следовательно, отсутствие изменений на МРТ в первые дни заболевания не исключает диагноза энцефалита при наличии клинико-лабораторного его подтверждения.

Нами также были изучены диагностические возможности МРТ головного мозга с помощью метода многомерной статистики — дискриминантного анализа.

В результате последнего в модель вошли следующие МРТ-симптомы, используемые



Изменения, определяемые при МРТ головного мозга в случае ЦМВЭ: катаральный отек придаточных пазух (*а*), перивентрикулярный глиоз белого вещества (*б*), диффузное утончение мозолистого тела (*в*)

при дифференциальной диагностике ГЭ и ЦМВЭ:

- гипотрофия коры головного мозга;
- утончение мозолистого тела;
- расширение желудочков;
- наличие перивентрикулярных очажков глиозного характера в белом веществе мозга;
- катаральный отек слизистых придаточных пазух.

На основе проведенных расчетов выработанные правила дифференциальной диагностики следует признать весьма эффективными.

Полученные уравнения дискриминантных функций на основании МРТ-признаков позволяют установить правильный диагноз в 95,5 % случаев. Безошибочность диагностики очень высокая — 97,6 %.

Таким образом, дифференциальную диагностику с такими высокими показателями эффективности следует рекомендовать для практического применения.

#### Список литературы

1. Пат. России 2121683. Способ дифференциальной диагностики различных форм ДНК-вых инфекций. Аксенов О.А., Осипова З.А. СПб., 1998. 8 с.
2. Глинских Н.П. Герпесвирусы человека. Неизвестная эпидемия: Герпес (патогенез, диагностика, клиника, лечение); Под ред. Л.Н. Хахалина. Смоленск: Фармаграфикс, 1997: 6–19.
3. Зуев В.А. Вирусная персистенция и 10 аспектов ее исследования. Ж. М. Э. И., Приложение. 1994; 18: 16–21.
4. Таболин В.А., Володин Н.Н., Гераськина В.П. и др. Диагностика, клиника и лечение цитомегаловирусной инфекции у детей. Рос. вестн. перинатологии и педиатрии 1994; 39, 3: 16–19.
5. Ходак Л.А. Поражение центральной нервной системы при цитомегаловирусной инфекции у детей. Вісн. проблем біології і медицини 1999; 7: 60–63.
6. Сорокина М.Н., Безух С.М. Поражения нервной системы, вызываемые вирусами простого герпеса и цитомегаловирусами. Неизвестная эпидемия: Герпес (патогенез, диагностика, клиника, лечение); Под ред. Л.Н. Хахалина. Смоленск: Фармаграфикс, 1997: 100–118.
7. Gutierrez K.M., Prober C.G. Encephalitis. Identifying the specific cause is key to effective management. Postgrad. Med. 1998; 103: 123–125, 129–130, 140–143.
8. Kennedy C. Acute viral encephalitis in childhood. В. М. J. 1995; 310: 139–140.
9. Холин А.В. МРТ при заболеваниях ЦНС. М.: Гиппократ, 1999. 247 с.
10. Цитомегаловірусний енцефаліт у дорослих імунокомпетентних хворих (клініка, діагностика та інтенсивна терапія): Метод. рекомендації. К.: МОЗ України, 2003. 27 с.
11. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. СПб.: Воен.-мед. академия, 2002. 266 с.

#### ОСОБЛИВОСТІ МАГНІТНО-РЕЗОНАНСНОЇ ТОМОГРАФІЇ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ПРИ ВІРУСНИХ ЕНЦЕФАЛІТАХ, ЗУМОВЛЕНИХ ВІРУСОМ ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ 1-го ТИПУ І ЦИТОМЕГАЛОВІРУСОМ, У ДІТЕЙ СТАРШОГО ВІКУ

**О.В. Кніженко**

Магнітно-резонансна томографія дозволяє найбільш інформативно і вірогідно визначати ураження головного мозку при герпесвірусних енцефалітах з перших днів захворювання. Виявлені особливості змін паренхіми мозку та його порожнинних систем при герпетичних і цитомегаловірусних енцефалітах у дітей старшого віку, що дозволили розробити критерії їх діагностики.

**Ключові слова:** магнітно-резонансна томографія головного мозку, цитомегаловірусний енцефаліт, герпетичний енцефаліт.

#### FEATURES MAGNETO-RESONANCE TOMOGRAPHY OF A BRAIN AT VIRUS ENCEPHALITISES, CAUSED BY GVS TYPE 1 AND CMV, AT CHILDREN OF ADVANCED AGE

**O.V. Knizhenko**

Magneto-resonance tomography allows most informative and authentically to determine lesions of a brain at herpesvirus encephalitis since the first days of disease. The revealed features of changes parenchyma a brain and its cavitory systems at zoster and cytomegalovirus encephalitis at children of advanced age have allowed to establish diagnostic criteria.

**Key words:** magneto-resonance tomography of a brain, cytomegalovirus encephalitis, zoster encephalitis.

Поступила 03.10.2003

# НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

## ВЛИЯНИЕ АУТОРЕГУЛЯТОРНЫХ МЕХАНИЗМОВ МОЗГОВОГО КРОВотоКА НА ВОССТАНОВЛЕНИЕ РЕЧЕВОЙ ФУНКЦИИ ПРИ МОЗГОВОМ ИШЕМИЧЕСКОМ ИНСУЛЬТЕ

*Р.В. Данько*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Изучено состояние мозговой гемодинамики методом ультразвуковой доплерографии у 37 больных с различными видами афазий, перенесших ишемический инсульт. Показано, что на эффективность восстановления речевой функции значительное влияние оказывает сохранность коллатерального кровотока и состояние цереброваскулярной реактивности.

**Ключевые слова:** афазия, ишемический инсульт, ультразвуковая доплерография, коллатеральный кровоток.

Восстановление нарушенных речевых функций является важной составляющей реабилитационного процесса у больных, перенесших инсульт [1, 2]. Положительный прогноз при восстановлении речевой функции в значительной степени связан с улучшением кровообращения и функционального состояния соответствующих структур мозга, о чем можно косвенно судить по характеру развития коллатерального кровообращения [3–5].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение особенностей коллатерального кровообращения и его роли в процессе восстановления речевых функций у больных с различными формами афазий после перенесенного ишемического инсульта.

**Материал и методы.** Обследовано 37 больных (18 муж. и 19 жен.) с речевыми нарушениями, которые перенесли ишемический инсульт в сроки от 2 до 12 мес, в возрасте от 32 до 78 лет (средний возраст — 55 лет). У всех больных отмечались различные афатические нарушения по классификации А.Р. Лурии [6]. Выделены следующие формы афазий: эфферентно-моторная — у 18 больных; афферентно-моторная — у 7; сенсорно-акустическая и акустико-мнестическая — у 6; амнестическая — у 2. Степень выраженности оценивали по шкале инсульта Национального института здоровья [7].

Локализация очага поражения верифицирована у всех больных с помощью компьютерной томографии. Во всех случаях имелись кисты или области пониженной плотности в

теменно-височных отделах белого вещества левого полушария мозга. Эти данные, а также неврологическая симптоматика свидетельствовали о нарушении кровообращения в бассейне левой средней мозговой артерии в области белого вещества мозга, внутренней капсулы и подкорковых структур, т. е. о преимущественном поражении проводящих путей: афферентных (от подкорковых структур к коре) и эфферентных.

Состояние церебральной гемодинамики оценивали методом ультразвуковой доплерографии на аппарате «Сономед-300». Для локализации магистральных артерий головы при транскраниальной доплерографии использовали транстемпоральный, трансорбитальный и субокципитальный подходы. Больным проводили компрессионную пробу по передней соединительной артерии (ПСА). Оценивали разницу линейной скорости кровотока (ЛСК) в одинаковых сосудистых бассейнах ипсилатерально до и после курса реабилитации. Исследовали кровоток в интракраниальных отделах внутренней сонной артерии (ВСА), средней (СМА), передней (ПМА) и задней мозговых артериях (ЗМА), внутричерепных отделах позвоночных артерий и основной артерии. Периорбитальная доплерография, включающая в себя инсонацию кровотока по надблоковым артериям, позволяла определить функционирование ПСА, особенности гемодинамики по глазничному анастомозу и степень его участия в коллатеральном кровообращении. При этом определяли максималь-

ную систолическую ( $V_{\max}$ ) и среднюю ( $V_{\text{ср}}$ ) ЛСК, коэффициент асимметрии значений средней ЛСК (КА), коэффициент вазодилатации ( $P_{\text{ц}} \text{CO}_2$ ), коэффициент периферического сопротивления (ISD), индекс цереброваскулярной реактивности (ЦВР) [8–10]. Показатели определяли до и после лечения.

Восстановительную терапию афатических расстройств осуществляли в форме индивидуальных занятий (по 35–40 мин), проводимых не реже 5 раз в неделю в период прохождения основного реабилитационного курса. Каждому больному подбирали индивидуальный комплекс методик. Динамику восстановления речи фиксировали в специальной логопедической карте.

Контрольную группу составили 33 больных с аналогичными формами речевых нарушений, которым не проводили специальный реабилитационный курс.

Материал обработан методом вариационной статистики с использованием критерия

Стьюдента. Достоверной считалась разница между контрольной и основной группами исследования при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** В ходе проведенного исследования выявлено существенное повышение ЛСК, что свидетельствовало о затруднении церебрального кровотока и ухудшении кровоснабжения мозга. Отмечалась асимметрия ЛСК в бассейне ВСА, ее ветвях — СМА, ПМА, ЗМА — в правой и левой гемисферах. Выраженность КА была различной в зависимости от типа афазии (табл. 1).

Наиболее высокий КА выявлен у больных с эфферентно-моторной и сенсорно-акустической афазиями. Признаки стенозирующего процесса (усиление ЛСК, повышение ISD, снижение  $P_{\text{ц}} \text{CO}_2$  и ЦВР) наблюдались преимущественно на ипсилатеральной стороне поражения у 18 % больных, в меньшей степени — на контралатеральной (10 % больных).

Отмечались некоторые различия гемодинамических реакций в зависимости от вида афа-

Таблица 1. Динамика асимметрии ЛСК у больных с разными видами афазий

Вид афазии	Контроль		
	ВСА	СМА	ЗМА
Эфферентно-моторная (n=18)	18,0±9,3 (s>d)	7,0±7,2 (s>d)	42,0±1,7 (s>d)
Афферентно-моторная (n=7)	8,0±2,7 (s>d)	14,0±9,9 (d>s)	9,0±7,5 (s>d)
Сенсорно-акустическая и акустико-мнестическая (n=6)	32,0±12,0 (d>s)	2,0±2,5 (s>d)	4,0±2,3 (s>d)
Амнестическая (n=2)	24,0±1,6 (s>d)	47±10 (d>s)	25,0±9,8 (d>s)

Примечания: 1. Сравнивали  $V_{\max}$  в экстракраниальных сосудах и  $V_{\text{ср}}$  — в интракраниальных.

Таблица 2. Динамика гемодинамических реакций в зависимости от вида афазии и состояния

Состояние коллатерального кровотока	Вид афазии	ISD	
		до лечения	после лечения
Сохраненный (n=17)	Эфферентно-моторная	4,6±0,3	4,1±0,2
	Афферентно-моторная	3,80±0,41	3,40±0,16
	Сенсорно-акустическая и акустико-мнестическая	4,40±0,15	3,7±1,2
	Амнестическая	3,5±0,7	3,30±0,21
Неэффективный (n=16)	Эфферентно-моторная	4,20±0,24	3,90±0,17
	Афферентно-моторная	3,80±0,17	3,70±0,25
	Сенсорно-акустическая и акустико-мнестическая	4,2±0,7	4,1±1,3
	Амнестическая	3,70±0,26	3,50±0,14

Примечание.  $p < 0,05$ .



зии. Наиболее высокий индекс периферического сопротивления (4,2–4,6) был у больных с эфферентно-моторной, сенсорно-акустической и акустико-мнестической афазиями, реакция на вазодилатацию сохранялась только у больных с афферентно-моторной афазией, у которых Рц СО<sub>2</sub> составил 1,14–1,24; индекс ЦВР был низким во всех исследуемых группах (36–46 %).

В зависимости от состояния коллатерального кровообращения по ПМА выделено две группы больных — с сохраненным и неэффективным коллатеральным кровотоком. При этом отмечено, что после проведенной речевой терапии доплерографические параметры значительно улучшились у больных с сохраненным коллатеральным кровотоком по сравнению с аналогичными параметрами у больных с неэффективным коллатеральным кровообращением (табл. 2). У больных с сохраненным коллатеральным кровообращением по ПСА отмечалась более выраженная динамика восстановления речевой функции после

курса речевой терапии, что сопровождалось снижением ЛСК периферического сосудистого сопротивления, сохранностью резерва вазодилатации, повышением индекса цереброваскулярной реактивности.

Эффективность восстановительной терапии оказалась довольно высокой у больных с эфферентно-моторной, сенсорно-акустической и акустико-мнестической афазиями; в меньшей степени — с амнестической афазией (значительное улучшение речи достигнуто у половины больных). При сравнении показателей у обследованных основной группы с контролем улучшение не отмечено. При других видах афазий степень восстановления речи была низкой. Разница ЛСК по ПМА до и после лечения достигала: при эфферентно-моторной афазии — 20,0 %; при сенсорно-акустической и акустико-мнестической — 17,3 %; при амнестической — 15,2 %.

Частота хороших результатов реабилитации с увеличением возраста больных посте-

*в процессе реабилитации, %*

Основная группа					
ВСА		СМА		ЗМА	
до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
16,0±4,3 (s>d)	26,0±14,2 (s>d)	8,0±10,2 (s>d)	6,0±4,4 (s>d)	54,0±1,5 (s>d)	37,0±1,9 (s>d)
12,0±3,7 (s>d)	6,0±1,8 (s>d)	22,0±16,7 (d>s)	11,0±3,2 (d>s)	6,0±8,2 (s>d)	12,0±6,8 (s>d)
47,0±9,1 (d>s)	21,0±16,1 (d>s)	4,0±0,9 (s>d)	1,0±4,1 (s>d)	9,0±1,1 (s>d)	2,0±3,4 (s>d)
26,0±1,4 (s>d)	23,0±1,7 (s>d)	54,0±12,6 (d>s)	33,0±8,4 (d>s)	41,0±14,9 (d>s)	15,0±4,6 (d>s)

2. p<0,05.

*коллатерального кровотока по ПМА у больных до и после курса реабилитации*

Рц СО <sub>2</sub>		ЦВР, %	
до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
0,96±0,10	1,10±0,06	40,0±2,3	56,00±4,14
1,20±0,24	1,30±0,01	42,0±4,3	44,0±3,8
0,90±0,46	1,00±0,18	39,0± 2,9	43,0±1,5
0,9±0,5	1,10±0,23	44,0±3,6	52,0±4,0
0,80±0,01	0,80±0,04	37,0±4,0	39,0±2,8
1,10±0,06	1,22±0,10	42,0±2,7	41,0±1,6
1,30±0,48	1,10±1,18	36,0±3,5	37,5±2,4
0,9±0,1	1,00±1,07	46,0±4,2	47,0±3,6

пенно снижалась: от 52 % у пациентов моложе 50 лет до 12 % — у более пожилых.

#### Выводы

1. Восстановление речи у больных, перенесших ишемический инсульт в доминантном полушарии, зависит не только от формы афазии, степени выраженности речевого дефекта, сроков начала и адекватности методов лечения, но также и от выраженности компенсаторных возможностей гемодинамики головного мозга.

2. У больных с афатическими нарушениями после перенесенного инсульта в левой гемисфере определяется двухстороннее асимметричное снижение линейной скорости кровотока, преобладающее в пораженном сосудистом бассейне.

3. Эффективность речевой реабилитации зависит от состояния коллатерального кровотока и выше у больных с сохраненным коллатеральным кровотоком.

#### Список литературы

1. Балун О.А. Банк данных постинсультных больных: факторы, влияющие на эффективность реабилитационного процесса. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1994; 94, 3: 60–65.
2. Балун О.А., Кушниренко Я.Н. Динамика функционального состояния больных, перенесших инсульт. Там же. 2000; 100, 6: 14–17.
3. Власенко А.Г., Коновалова Е.В., Кадыков А.С. Клинические синдромы и изменения мозговой гемодинамики и метаболизма при подкорковой локализации инсульта. Там же. 1999; 99, 11: 51–54.
4. Detre J., Alsop D., Vives L. et al. Noninvasive MRJ Evaluation of Cerebral Blood Flow in Cerebrovascular Disease. Neurology 1998; 50: 633–641.
5. Okada K., Kobayashis V., Yamagata S. et al. Poststroke apathy and regional cerebral blood flow. Stroke 1997; 28 (1), 2: 2437–2441.
6. Лурия А.Р. Основы нейропсихологии. М.: МГУ, 1973. 164 с.
7. Белов А.Н., Шепетов О.Н. Шкалы, тесты, опросники в медицинской реабилитации. М.: Антдор, 2002: 212–214, 440.
8. Кунцевич Г.И. Ультразвуковая доплерография сосудов дуги аорты и их ветвей: Метод. рекомендация. М.: Ин-т хирургии им. А.В. Вишневского; Спектрмед, 1996. 23 с.
9. Назинян А.Г. Возможности транскраниальной доплерографии при асимптомной «каротидной болезни». Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 2001; 101, 9: 34–38.
10. Никитин Ю.М. Ультразвуковая доплерография в диагностике поражений магистральных артерий головы и основания мозга. М.: Спектрмед, 1995. 45 с.

#### ВПЛИВ АУТОРЕГУЛЯТОРНИХ МЕХАНІЗМІВ МОЗКОВОГО КРОВОТОКУ НА ВІДНОВЛЕННЯ МОВНОЇ ФУНКЦІЇ ПРИ МОЗКОВОМУ ІШЕМІЧНОМУ ІНСУЛЬТІ

**Р.В. Данько**

Вивчено стан мозкової гемодинаміки методом ультразвукової доплерографії у 37 хворих з різними видами афазій, які перенесли ішемічний інсульт. Показано, що на ефективність відновлення мовної функції значний вплив здійснює цілість коллатерального кровотоку та стан цереброваскулярної реактивності.

**Ключові слова:** афазія, ішемічний інсульт, ультразвукова доплерографія, коллатеральний кровотік.

#### INFLUENCE OF AUTOREGULATORY MECHANISMS OF CEREBRAL BLOOD FLOW ON RECOVERY OF SPEECH FUNCTION DURING CEREBRAL ISCHEMIC STROKE

**R.V. Danko**

The state of cerebral hemodynamics of 37 patients with different kinds of aphasia after ischemic stroke was examined by means of the Doppler ultrasound sonography. It was found out that the efficiency of speech function renewal is greatly influenced by the state of collateral blood flow and by the cerebrovascular reactivity.

**Key words:** aphasia, ischemic stroke, Doppler ultrasound sonography, collateral blood flow.

Поступила 16.05.2003

## РОЛЬ НЕЙРОАМИНОКИСЛОТ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

*Мохамед Али Мохамед Аль Зугаир*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Показана важная роль нарушений медиаторной функции возбуждающих и тормозящих аминокислот в патогенезе ишемических повреждений мозга, которые обуславливают запуск биохимических реакций, приводящих к деструкции мембран нейронов. Сформулирована необходимость изучения нейроаминокислот при гипертонической энцефалопатии.

**Ключевые слова:** гипертоническая энцефалопатия, медиаторные аминокислоты, хронические нарушения мозгового кровообращения.

Важнейшей составной частью всех живых организмов являются белки — высокомолекулярные соединения, представляющие собой поликонденсаты  $\alpha$ -аминокислот [1]. Аминокислоты играют важную роль не только в построении белковых молекул, но и в азотистом обмене организма — образовании аммиака, мочевины и многочисленных азотсодержащих соединений, продуктов жизнедеятельности растений и животных.

Аминокислоты — исключительные органические образования, которые в свободном виде, комплексах, в виде производных или в качестве составной части белковой молекулы могут быть обнаружены только в тканях растений или животных. Все аминокислоты обладают общим свойством — амфотерностью, т. е. содержат как минимум одну кислотную и одну основную группу.

Аминокислоты — предшественники гормонов, витаминов, коферментов, медиаторов, влияющих на деятельность мозговых структур [2].

Накоплено значительное количество данных, указывающих на участие аминокислот в регуляции многих физиологических функций организма, возможную роль нарушений медиаторной функции аминокислот в происхождении многих патологических состояний, в частности гипертонической энцефалопатии [3].

Гипертоническая энцефалопатия (ГЭ) — заболевание, характеризующееся снижением адаптационных возможностей сердечно-сосудистой системы, нарушением механизмов, регулирующих гемодинамику, ускорением возрастной динамики сосудистых изменений, прогрессирующими осложнениями.

В последнее время изучению повреждающего действия глутамата придается большое значение [3, 4]. Избыточное высвобождение

глутамата и аспартата считается ключевым звеном, обуславливающим запуск биохимических реакций, ведущих к деструкции мембраны нейронов. В эксперименте показано, что в условиях острой ишемии возникает так называемый глутаматный каскад, в результате которого происходит резкое повышение уровня глутамата. При хронической церебральной ишемии, в частности при ГЭ, их влияние на течение заболевания требует дальнейшего изучения.

Целью данного исследования явилось изучение уровней нейроаминокислот у больных ГЭ разных стадий.

**Материал и методы.** Изучение нейроаминокислот проведено у 79 больных ГЭ I, II, III стадий (35 муж., 44 жен.) в возрасте от 45 до 65 лет. Диагноз ГЭ верифицировали с помощью специально разработанных карт и инструментальных исследований гемодинамики. Оценку кровообращения в отдельных мозговых артериях проводили с использованием экстра- и транскраниальной доплерографии на аппарате «Sonomed-350» фирмы Spectromed. Уровень нейромедиаторных аминокислот определяли методом ионообменной и колонковой хроматографии с анализом их спектров по калибровочным кривым.

**Результаты и их обсуждение.** Больные жаловались на нарушение внимания, забывчивость, снижение памяти на текущие события, профессиональная память при этом не страдала. Также имели место головные боли, головокружения с шумами в ушах и голове, снижение слуха.

В ходе исследования неврологического статуса при выполнении координаторных проб выявлены нарушения в виде промахивания, шаткости при выполнении пробы Ромберга. Полученные результаты исследования обобщены в таблице.

*Содержание нейромедиаторных аминокислот в плазме крови больных ГЭ  
в зависимости от стадии дисциркуляции*

Показатель	Группы обследованных			
	контроль	ГЭ I ст. (n=34)	ГЭ II ст. (n=28)	ГЭ III ст. (n=17)
Глутамат, нмоль/мл	72,9±2,3	74,60±1,45	80,9±1,8	68,8±1,7
ГАМК, нмоль/мл	31,6±1,2	32,60±1,09	28,4±1,8	22,4±1,6
Глутамат/ГАМК, ед.	2,30±0,02	2,30±0,02	2,84±0,02	3,00±0,01
Аспартат, нмоль/мл	56,7±2,1	60,4±1,9	61,5±1,8	54,5±1,1

*Примечание.*  $p < 0,5$  при сравнении с контролем.

По данным, представленным в таблице, у больных с I стадией ГЭ наблюдалось повышение возбуждающих и тормозящих нейромедиаторов, но соотношение между ними сохранялось. У обследованных со II стадией ГЭ наблюдался рост уровня глутамата в сочетании с некоторым снижением содержания ГАМК и, соответственно, возрастанием коэффициента глутамат/ГАМК. Очевидно, повышение уровня глутамата является компенсаторной реакцией на снижение энергообеспечения, так как глутамат используется как энергетический субстрат при ишемии. Уровень ГАМК при этом снижается, очевидно, в силу общей закономерности первичного повреждения тормозных механизмов при гипоксии [5].

У больных с III стадией ГЭ регистрируется однонаправленное снижение уровня обеих нейромедиаторов при возрастании их соотношения, свидетельствующее о декомпенсации процесса.

Известно, что в основе сложной функциональной организации центральной нервной системы (ЦНС) лежит такое взаимодействие двух основных процессов нервной деятельности — возбуждения и торможения. Как возбуждение, так и торможение в ЦНС обеспечивается химическими нейротрансмиттерами (медиаторами), способными взаимодействовать с соответствующими рецепторными образованиями мембран нейронов. Состояние медиаторных процессов, постоянное взаимодействие между ними имеет принципиальное значение для нормального функционирования мозга. Такое взаимодействие обеспечивает передачу информации с одного нейрона на другой или на эффекторную клетку. Нарушение этого взаимодействия может приводить к развитию патологии мозга.

Среди нейротрансмиттеров наряду с ацетилхолином, нейропептидами и моноаминами важное место принадлежит нескольким аминокислотам, одни из которых рассматриваются как возбуждающие медиаторы в ЦНС, другие — как тормозящие. Имеются сведения о физиологической значимости как тормозящих аминокислот (ГАМК, глицин), так и возбуждающих (аспартат, глутамат) [5].

При нормальном функционировании систем кровообращения, дыхания и метаболических процессов концентрация ГАМК в мозговой ткани поддерживается на постоянном уровне, что свидетельствует, с одной стороны, о высокой степени пластичности обмена в ЦНС, а с другой — о важности физиологической роли ГАМК и широком диапазоне ее функций.

Известно, что ГАМК принимает участие в обменных процессах, протекающих в мозговой ткани, и как продукт ее метаболизма оказывает влияние на транспорт и утилизацию глюкозы, дыхание, окислительное фосфорилирование, метаболизм главных источников энергии, участвует в регуляции осмотических процессов, обладает антигипоксическим действием. Таким образом, можно говорить по меньшей мере о двух важных функциях ГАМК — метаболической и медиаторной.

Структурная и метаболическая близость двух аминокислот (глутамата и аспартата), в большинстве случаев проявляющаяся идентичностью их физиологических эффектов на нейрональном уровне, привела к тому, что оба нейротрансмиттера рассматриваются вместе.

Глутамат и аспартат содержатся в цитоплазме нейронов без признаков избирательного накопления в синаптической области или каких-либо субклеточных органеллах [5]. В спинномозговой жидкости, как и в крови, содержится мало глутамата. Источниками последнего в условиях целого организма являются глутамин и глюкоза: уже через несколько минут после системной инъекции меченой глюкозы свыше 80 % углеродной метки обнаруживается во фракции аминокислот, где преобладает глутамат. Аминокислота активно включается в энергетический обмен мозговой ткани, а также играет важную роль в удалении аммиака.

Установлено, что глутамат и аспартат являются в ликворе сразу же после инсульта, а глицин — только через 9–10 ч [3].

В то же время, по данным других авторов [6], при инсульте наблюдается снижение уровня глутамата в плазме крови, которое связывают с компенсаторным повышением ГАМК при повышенном уровне аспартата.

В условиях эксперимента после перерезки спинного мозга крыс [3] отмечено повышение уровня глутамата в ликворе, которое объясняют участием глутамата в энергетическом обеспечении, нарушенном в результате операции.

В наших исследованиях в условиях хронической мозговой дисциркуляции при ГЭ на начальном ее этапе также происходит активация системы глутамат–ГАМК, но соотношение между возбуждающей и тормозящей аминокислотами сохраняется. В дальнейшем наблюдается увеличение уровня глутамата в сочетании с некоторым снижением содержания ГАМК и, соответственно, возрастанием коэффициента глутамат/ГАМК. Очевидно, повышение содержания глутамата является компенсаторной реакцией на снижение энергообеспечения, так как, по мнению авторов [5], глутамат используется как энергетический субстрат при ишемии. При этом, вероятно, компенсаторно повышается и уровень ГАМК в целях уменьшения нейрометаболической активации. Но при прогрессировании дисциркуляции и перенапряжении адаптивных реакций компенсаторные возможности ГАМК-эргической системы снижаются и, соответственно, снижается содержание ГАМК. Как считает Г.Н. Крыжановский [5], в условиях ишемии механизмы торможения повреждаются раньше механизмов возбуждения, направленных на адаптацию. Следовательно, в случае прогрессирования ХНМК происходит срыв адаптационных механизмов, выражающийся в преобладании глутамата.

В патогенезе ишемических повреждений мозга важную роль, как показывают исследования последнего времени, играют нарушения медиаторной функции возбуждающих аминокислот — глутаминовой и аспарагиновой. Избыточное высвобождение глутамата и

аспартата, подтвержденное прямыми измерениями содержания нейротрансмиттера во внеклеточном пространстве мозга, считается ключевым звеном, обуславливающим запуск биохимических реакций, приводящих к деструкции мембраны нейронов. В условиях ишемии возникает так называемый глутаматный каскад, в результате которого происходит резкое повышение уровня глутамата: такой каскад нейрохимических реакций в конечном итоге приводит к гибели нейронов в очаге ишемии — инфаркту мозга.

В ходе исследования содержания медиаторных аминокислот установлено, что появление глутамата и аспартата в ликворе преобладает у больных с инсультом начиная с самых ранних его сроков, а глицин появляется только через 10 ч.

Таким образом, нейроаминокислоты играют важную роль в процессах интеграции мозговых функций, а их дисбаланс при хронической церебральной ишемии может вызывать каскад патологических процессов, вызывающих гибель нейронов.

#### Выводы

В начальной стадии гипертонической энцефалопатии наблюдается тенденция к повышению содержания как возбуждающих, так и тормозящих нейроаминокислот с сохранением их взаимоотношения, что свидетельствует о компенсаторном характере сдвигов.

С прогрессированием гипертонической энцефалопатии возникает дисбаланс во взаимоотношении нейроаминокислот со сдвигом в сторону возбуждения.

Взаимоотношение нейроаминокислот играет важную роль в патогенезе гипертонической энцефалопатии и формировании энергетического дефицита.

#### Список литературы

1. Березов Т.Т., Коровкин Б.Ф. Биологическая химия. М., 1990: 18–37.
2. Зайчик А.Т., Чурилов А.П. Основы патохимии. СПб., 2001: 53–70.
3. Раевский К.С., Романова Г.А., Кудрин В.С., Маликова В.А. Баланс нейромедиаторных аминокислот и нарушения интегративной деятельности мозга, вызванные локальной ишемией фронтальной коры у крыс: эффект пирацетама и глицина. Бюл. эксперим. биологии и медицины 1997; 123, 4: 370–373.
4. Соляков Л.С., Драный О.А., Доброта Д., Мезешова В., Бачурин С.О. Увеличенное высвобождение L-(C) глутамата из срезов коры мозга кроликов, подвергшегося частичной ишемии. Биол. мембраны 1995; 12: 4.
5. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы: Руководство. М., 1997: 75–80.
6. Григорова И.А. Системный атерогенез и клиничко-метаболические особенности течения церебрального ишемического инсульта: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Харьков, 1997. 32 с.

#### РОЛЬ НЕЙРОАМИНОКИСЛОТ В ПАТОГЕНЕЗІ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

*Мохамед Алі Мохамед Аль Зугаїр*

Показана важлива роль порушень медіаторної функції збуджуючих та гальмуючих амінокислот в патогенезі ішемічних порушень мозку, які зумовлюють запуск біохімічних реакцій, що призводять до деструкції мембран нейронів. Сформульована необхідність вивчення стану нейроамінокислот при гіпертонічній енцефалопатії.

**Ключові слова:** гіпертонічна енцефалопатія, медіаторні амінокислоти, хронічні порушення мозкового кровообігу.

THE ROLE OF NEUROTRANSMITTER AMINOACIDS IN THE PATHOGENESIS OF HYPERTENSION ENCEPHALOPATHY

*Mohamed Ali Mohamed Al Zugair*

The pathogenesis of ischemic cerebral damage an important role plays the distribution of aminoacids, their mediator instigators and inhibitors function which makes the condition of lounching biochemical reaction leading to distruction of the neuromembranes. Necessity of study of neuroaminoacids during hypertonic encephalopathy was formed.

**Key words:** *hypertonic encephalopathy, mediator aminoacids, chronic disorders in cerebral blood circulation.*

*Поступила 05.03.2003*

АНТИГЛУТАМАТНЫЕ ПРЕПАРАТЫ  
В ЛЕЧЕНИИ ЛИЦ С БОЛЕЗНЬЮ МОТОНЕЙРОНА

*И.Ф. Болокадзе, И.В. Фёклина, Е.К. Резниченко\**

*Институт патологии позвоночника и суставов АМН Украины*

*и.м. М.И. Ситенко, г. Харьков*

*\*Харьковский государственный медицинский университет*

Проведена сравнительная характеристика биохимических показателей до и после лечения рилузолем у пациентов с болезнью мотонейрона и при экспериментальном моделировании нейронного повреждения.

**Ключевые слова:** *глутамат, аспарат, рилузол.*

Боковой амиотрофический склероз (БАС) — фатальное прогрессирующее заболевание центральной нервной системы с повреждением кортикальных, бульбарных и спинальных мотонейронов, результатом чего является снижение двигательной функции. На основании данных эпидемиологических, генетических и клинических исследований выделяют три самостоятельные формы БАС [1]:

- спорадическую;
- семейную;
- западно-тихоокеаническую.

Спорадическая форма БАС имеет особую значимость в связи с наибольшей частотой встречаемости заболевания (90–95 % всех случаев), одинаковым повсеместным распространением (4–6 случаев на 100 000 населения). В последние годы в Украине отмечается незначительный рост заболеваемости (в 60-е годы XX в. — 1,4 случая; в 80-е — 2,8). Возраст больных колеблется от 54 лет до 61 года (в среднем 56,6 года). Однако некоторыми авторами отмечено повышение частоты встречаемости заболевания среди лиц молодого возраста (до 45 лет). Возраст больных при семейной форме заболевания колеблется от 3 до 23 лет (в среднем 12 лет).

Самыми сложными остаются проблемы этиологии и патогенеза БАС, особенно его спорадической формы. Сформулированы две основные концепции этиологии БАС:

- инфекционно-токсическая (вирусы, токсины, дисбаланс макроэлементов окружающей среды);

- эндогенно-абиотическая, предполагающая генетически обусловленный дефект метаболизма нейронов, приводящий к функциональной несостоятельности и преждевременному старению двигательной системы [1–4].

Основой патогенеза БАС в последние годы считается эксайтотоксичность и окислительный стресс. Эксайтотоксинами при БАС являются глутамат и аспарат, основные возбуждающие аминокислоты пирамидного тракта. Эксайтотоксическое повреждение может развиваться и в случае изменения функционального состояния Glu-рецепторов, когда отсутствует повышение содержания глутамата и аспартата в синаптической щели. Возбуждение Glu-рецепторов приводит к усилению поступления внутриклеточного  $Ca^{2+}$  в клетку и его высвобождение из внутриклеточного депо, активирует все  $Ca^{2+}$ -зависимые ферментные системы в клетке. Вследствие низкого уровня  $Ca^{2+}$ -депонирующих белков в мотонейронах происходит нарастание концентрации внутриклеточного  $Ca^{2+}$  и развитие патологических реакций, приводящих к гибели клетки. Активность  $Ca^{2+}$ -зависимых ферментных систем вызывает усиление образования активных метаболитов кислорода и развитие окислительного стресса.

Основным результатом эксайтотоксичности и окислительного стресса являются нарушение фосфорилирования белков с их последующей инактивацией, развитие перекисного окисления липидов и дестабилизация клеточ-

ных мембран. Кроме того, эксайтотоксичность и окислительный стресс в настоящее время рассматриваются как основные индукторы апоптоза нейрона [2, 5].

Описанные биохимические механизмы гибели мотонейрона при БАС позволили разработать совершенно новые терапевтические направления:

- антиэксайтотоксичные препараты (рилузол, габапентин, ламотриджин);
- антиоксиданты (ацетилцистеин, вит. Е);
- новые блокаторы  $Ca^{2+}$ -каналов;
- нейротрофические факторы (инсулиноподобный фактор роста, нейротрофин 3, кардиотрофин);
- антиапоптотическая терапия.

В мире существует единственный препарат с доказанной эффективностью при БАС «Рилузол». Механизм действия рилузала не определен:

- ингибирование высвобождения глутамата;
- неконкурентная блокада рецепторов N-метил-D-аспарагиновой кислоты;
- инактивация электронзависимых натриевых каналов;
- стимуляция G-белково-зависимых путей передачи импульса.

Рилузол (рилутек) проникает через гематоэнцефалический барьер и обладает нейрозащитными свойствами на различных экспериментальных моделях нейронных повреждений. Он защищает культуру мотонейронов крыс от эксайтотоксического эффекта глутаминовой кислоты, а также от гибели в результате гипоксии кортикальных нейронов [1].

С учетом этиопатогенетических механизмов формирования БАС целью нашего исследования явилось оценить клиническую эффективность и безопасность применения рилузала; провести сравнительную характеристику биохимических показателей до и после лечения рилузолом; проследить действие препарата на модели нейронного повреждения у мышей.

**Материал и методы.** Исследование проводилось на базе Института патологии позвоночника и суставов АМН Украины им. М.И. Ситенко. В ходе работы обследовано 9 больных с БАС (спорадическая форма) в возрасте от 48 до 54 лет с изучением динамики биохимических показателей и неврологического статуса. Рилузол принимали в дозе 100 мг в день (по 1 таблетке 2 раза в день) в течение 12 мес.

У всех пациентов с помощью клинкорентгенологического исследования была исключена вертеброгенно-обусловленная миелопатия с синдромом БАС.

Всем больным проведено электромиографическое исследование. Диагноз подтверж-

дался на основании сочетания признаков перидерогативного поражения при ЭМГ и клинических признаков пирамидной недостаточности.

В разной степени были представлены субъективные и объективные симптомы поражения центрального и периферического двигательного нейронов в виде гипотрофии мышц пораженных конечностей, повышения сухожильных рефлексов, фибриллярных подергиваний, отсутствия чувствительных нарушений, спастико-атрофических парезов и параличей.

Модель повреждения мотонейрона создавали путем интратекального введения 0,01 мг хинолиновой кислоты в течение 6 мес [3]. У экспериментальных животных применяли рилутек в дозировке 50 мг в сутки в течение 12 мес.

В группе обследуемых больных и у экспериментальных животных до и после лечения оценивали уровень перекисного окисления липидов (малоновый диальдегид, диеновые конъюгаты), уровень внутриклеточного кальция в плазме крови, глутаминовой аминокислоты в плазме крови и в спинномозговой жидкости.

**Результаты и их обсуждение.** У больных БАС до лечения наблюдалось повышение уровня малонового диальдегида (78,6 %), диеновых конъюгатов (81,1 %), внутриклеточного кальция (63,4 % пациентов). Уровень глутамата в ликворе был повышен у 59,3 % больных, у 40,7 % пациентов оставался без изменений или был несколько снижен. Уровень глутамата в крови был повышен у 42,4 % пациентов.

В группе экспериментальных животных уровень малонового диальдегида был высоким у 60,2 % животных, диеновых конъюгатов — у 85,5 %, внутриклеточного кальция — у 73,4 % животных. Содержание глутамата было высоким в спинномозговой жидкости у 74,5 % животных, в плазме — у 58,7 %.

После проведенного лечения содержание малонового диальдегида и диеновых конъюгатов уменьшилось у 64,5 % больных и у 74,3 % экспериментальных животных. Содержание внутриклеточного кальция снизилось у 49,8 и 62,1 % соответственно. Уровень глутамата снизился в спинномозговой жидкости у 50,3 % больных, в плазме — у 34,5 %, в группе экспериментальных животных — у 47,5 и 67,5 % соответственно.

Динамика биохимических показателей в процессе лечения представлена в таблице.

Сочетание изменения уровня перекисного окисления липидов, кальция и глутамата подтверждает тесную связь между окислительным стрессом и эксайтотоксичностью при нейродегенерации.

## Динамика биохимических показателей в процессе лечения, мкмоль/л

Показатель	Норма	Экспериментальные животные		Обследованные пациенты	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Глутамат плазмы	54–175	273–275	211–219	208–210	175–196
спинномозговой жидкости	25–94	152–158	92–101	126–137	85–89
Внутриклеточный кальций	1,06–1,31	2,01–2,08	1,18–1,36	1,91–1,98	1,01–1,31
Диеновые конъюгаты	54–175	24,6–30,5	16,1–21,3	23,7–32,2	18,9–21,1
Малоновый диальдегид	54–175	3,36–5,81	2,14–3,50	3,64–5,12	3,80–4,08

Примечание.  $p=0,001$ .

У всех наблюдаемых больных после применения рилузола отмечалось явное улучшение двигательной активности и качества жизни. Мышечная сила возросла во всех группах мышц пораженных конечностей, что было подтверждено тестами.

Динамика изменения мышечной силы и сухожильных рефлексов согласно Международной шкале выраженности двигательных нарушений у пациентов с БАС в процессе лечения рилузолем следующая:

Показатель	До лечения	После лечения
Мышечная сила в пораженных конечностях, %	12,1	30,4
Сухожильные рефлексы, %	64,2	60,1

#### Выводы

1. Достоверное изменение уровня аминокислот, снижение уровня внутриклеточного кальция и скорости перекисного окисления липидов свидетельствуют о безусловной пато-

генетической оправданности назначения рилутека больным боковым амиотрофическим склерозом, что подтверждается экспериментальными данными.

2. Рилутек в дозе 50 мг дважды в день, принимаемый больными боковым амиотрофическим склерозом в течение 2 лет, повышает двигательную активность, снижает степень прогрессирования процесса.

3. У экспериментальных животных в крови и спинномозговой жидкости под действием рилутека отмечалось снижение уровня возбуждающих аминокислот, уровня кальция и перекисного окисления липидов.

4. Биохимическая гетерогенность мотонейронов и особенности метаболизма у разных пациентов с боковым амиотрофическим склерозом, сложный каскад патологических реакций позволяют предположить, что комбинированная терапия с использованием антиглутаматных и метаболических препаратов более целесообразна.

#### Список литературы

1. Завалишин И.А., Захарова М.Н. Боковой амиотрофический склероз. Рос. мед. журн. 1998; 5: 69–74.
2. Siesjo B. The role of calcium in death; Neurodegenerative disorders. N. Y., 1995: 35–60.
3. Cinrad S., Ronnevi L. Toxic models of human motor neuron disease; Neurodegenerative disorders. N. Y., 1998: 217–224.
4. Lowe I., Marier R., London M. Ubiquitin in neurodegenerative diseases. Brain Pathol. 1997; 3: 55–59.
5. Dipascuale B., Martini P. Neuron apoptosis and DNA degradation induced. Biochem. Res. Comm. 1999; 181: 142–148.

#### АНТИГЛУТАМАТНІ ПРЕПАРАТИ В ЛІКУВАННІ ОСІБ З ХВОРОБОЮ МОТОНЕЙРОНУ

І.Ф. Болокадзе, І.В. Фьокліна, О.К. Різниченко

Проведена порівняльна характеристика біохімічних показників до та після лікування рилузолем у пацієнтів з хворобою мотонейрону та при експериментальному моделюванні нейронного ураження.

**Ключові слова:** глутамат, аспарат, рилузол.

#### ANTI-GLUTAMATIC PREPARATIONS IN TREATMENT OF PATIENTS WITH THE MOTONEURON DISEASE

I. Bolokadze, I. Fyoklina, E. Riznychenko

Comparing characteristic of biochemical dates at patients with motoneuron disease before and after treatment with relusol and in experimental models of neuronal damage.

**Key words:** glutamate, aspartate, relusol.

Поступила 04.09.2003



## КІСТКОВІ АНОМАЛІЇ У ХВОРИХ НА НЕЙРОФІБРОМАТОЗ 2-ГО ТИПУ

*М.В. Квасніцький, Ю.М. Гук\**

*Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського  
\*Інститут ортопедії та травматології АМН України, м. Київ*

Обстежено 30 хворих на нейрофіброматоз 2-го типу, домінуючою ознакою якого були множинні пухлини головного мозку. У даних хворих встановлено такі кісткові зміни: сколіоз, кіфоз, деформація грудної клітки, зміни трубчастих кісток (гіперостоз), деформація ступнів, а також остеопороз, що носить помірний характер. Встановлено також незначні порушення метаболізму кальцію. Виявлені зміни вказують на те, що поряд з полісистемністю ураження, характерного для нейрофіброматозу, при нейрофіброматозі 2-го типу уражаються переважно структури одного тканинного зачатку з відповідною клінічною маніфестацією. Хворі на нейрофіброматоз 2-го типу потребують огляду ортопеда з дитинства для можливої ортопедичної корекції та корекції метаболізму кальцію.  
**Ключові слова:** *нейрофіброматоз 2-го типу, кісткові аномалії, опорно-руховий апарат, остеопороз.*

Нейрофіброматоз 2-го типу (НФ2) — ауто-сомно-домінантне полісистемне захворювання, що пов'язане з ураженням центральної нервової системи та шкіри [1]. Полісистемність ураження спричинюється порушенням ембріогенезу різних тканинних зачатків. Відомо, що це спадкове захворювання викликається мутацією гена НФ2, який в нормі є в кожній людини. Ген НФ2 продукує мерлін — супресор пухлини, інактивація якого закінчується розвитком множинних пухлин нервової системи [2]. І саме мутація НФ2 гена чи його інактивація призводять до розвитку нейрофіброматозу 2-го типу [3, 4]. У таких хворих розвиваються, головним чином, доброякісні пухлини. Окрім двобічних невриноном слухових нервів, які є провідною клінічною ознакою НФ2, для цього захворювання характерні невриноми інших черепних нервів та спинальних корінців, а також менінгіоми головного та спинного мозку [5, 6]. Нейрофіброматоз 2-го типу належить до дуже рідких генетичних захворювань: його розповсюдженість становить один випадок захворювання на 200 000 населення [7].

Окрім розвитку пухлин нервової системи при нейрофіброматозі 2-го типу спостерігаються й інші розлади. Якщо шкірні та очні прояви описані відносно повно, то дані про кісткові порушення, які є ознакою дизембріогенезу мезодерми, практично відсутні. При цьому кісткові прояви при нейрофіброматозі 1-го типу відомі давно і широко описані: на початку ХХ ст. на рівні констатації [8, 9], а далі — на рівні структурно-функціональних характеристик кісткової тканини [10–12]. Зокрема, ураження кістково-м'язової системи при

НФ1 було виявлено в 51–74 % випадків захворювань [13, 14]. А.Е. Rubenstein, В.Р. Korf [15] взагалі вказують на відсутність будь-яких кісткових змін саме при НФ2. Ще не вирішеним залишається питання зв'язку кісткових змін з порушенням кальцієвого метаболізму, наявністю остеопорозу у хворих на НФ2.

У зв'язку з цим метою даної роботи є вивчення стану опорно-рухової системи при НФ2.

**Матеріал і методи.** Проведено клінічне обстеження 30 хворих на НФ2. Особливістю хворих даної групи є наявність множинних пухлин мозку: в середньому на одного хворого припадало 3,4 пухлини мозку. Усі хворі оглянуті ортопедом. 22 хворим була зроблена КТ головного мозку, 21 — МРТ, 16 — краніограми. За показаннями у 18 з них проведені рентгенограми хребта в боковій та прямій проекціях. Для кількісної оцінки ступеня мінералізації кісткової тканини вираховували остеопоротичні індекси за даними рентгенографії (20 хворих). Рентгенограми виконували у двох проекціях з урахуванням всього ураженого сегмента, а також рентгенограми кистей рук для підрахунку індексу Barnett–Nordin, або метакарпального індексу, рентгенограми хребта в боковій проекції для підрахування остеопоротичного індексу. 19 хворим проведена ультразвукова денситометрія п'яtkової кістки на апараті «Achilles» фірми LUNAR Corp.

Досліджували такі параметри: швидкість поширення ультразвуку (м/с), яка залежить від еластичності та щільності кісткової тканини; широкосмугове ультразвукове ослаблення (дБ/МГц) — параметр, який характеризує втрату інтенсивності ультразвуку при його проходженні через кістку і відбиває кількість,

розміри і просторову орієнтацію трабекулярної кісткової тканини; індекс міцності (ІМ), який є найбільш інформативним параметром, підраховується на основі двох попередніх показників і відбиває стан губчастої кісткової тканини.

Аналіз показників проводили шляхом підрахування стандартних відхилень (SD) індексу міцності від вікової норми за В.В. Поворознюком [16]. У 21 хворого був визначений загальний кальцій в сироватці крові: застосовували стандартний калориметричний метод з використанням ортокрезолфталеїну на аналізаторі «Hospitex» (Італія).

**Результати та їх обговорення.** Виявлені такі кісткові зміни у хворих з НФ2:

Виявлені кісткові зміни	Абс.	%
Сколіоз	5	17
Кіфоз	3	10
Деформація грудної клітки	2	7
Зміни трубчастих кісток	1	3
Остеопороз	8	27
Деформації ступнів	1	3

У всіх хворих з патологією опорно-рухової системи при НФ2 простежувались загальні симптоми вродженої дисплазії сполучної тканини — гіпермобільність променезап'ясткових та колінних суглобів, що може свідчити про наявність у них синдрому Елерса–Данло.

Клінічно сколіоз та кіфоз при НФ2 характеризувалися незначною деформацією хребта у фронтальній чи сагітальній площині, відсутністю вираженого реберного горба та прогресування викривлення хребта, для багатьох з цих пацієнтів встановлення діагнозу сколіозу було несподіванкою. Рентгенологічна картина сколіозу та кіфозу у хворих на НФ2 відрізнялася від аналогічних пацієнтів з НФ1: кіфоз та сколіоз при НФ2 характеризувалися незначною клиноподібною деформацією тіл хребців, незначним остеопорозом.

У хворого з гіперостозом великогомілкової кістки клінічно спостерігалось збільшення в об'ємі лівої гомілки у середній третині, рентгенологічно — локальне потовщення кістки, що було схоже на осифікуючу гематому.

При аналізі рентгенограм трубчастих кісток у 8 (27 %) пацієнтів виявлений остеопороз. Слід нагадати, що рентгенологічне дослідження має значення діагностичного критерію остеопорозу при зменшенні маси кісткової тканини на 20–30 % (помірний остеопороз) і більше. При вираженому остеопорозі ступінь втрати кісткової маси становить 30–50 %, при значно вираженому (більше 50 %) — кістки мають майже прозорий вигляд. У хворих з НФ2 рентгенологічні прояви остеопорозу були

помірними. Візуально помічалось збільшення прозорості кісткової тканини хребта чи ураженого сегмента, великопетлистий характер рентгенологічної картини, витончення та підкресленість країв кортикального шару, розсмоктування поперечних та розрідження і витончення поздовжніх кісткових балочок. Остеопоротичний індекс знаходився у межах від 0,82 до 0,89, індекс Barnett–Nordin — від 0,42 до 0,36, що свідчить про помірний остеопороз. Результати ультразвукової денситометрії в усіх випадках були нижче за вікові норми та свідчили про остеопенію (SD — від 1,2 до 2,5) чи помірно виражений остеопороз (SD — 2,5–3,0). Результати порівнювали з віковими та статевими нормами, встановленими В.В. Поворознюком [16].

Кісткові зміни у пацієнтів з НФ2 були зафіксовані усього в 11 з 30 хворих. Часто ортопедичні зміни у хворих з множинними пухлинами мозку, які характерні для НФ2, знаходяться на другому плані, не фіксують уваги лікаря на цих змінах, а якщо й діагностуються, то цим змінам не надається суттєвого значення. Але якраз наявність навіть незначного сколіозу при цій патології потребує детального спостереження та динамічної їх візуалізації.

У результаті проведених досліджень рівня загального кальцію в сироватці крові хворих на НФ2 виявлено коливання рівня кальцію від 1,86 до 2,75 ммоль/л (середній показник — 2,4 ммоль/л), тоді як в групі хворих з кістковими розладами він становив в середньому 2,2 ммоль/л. Необхідно зазначити незначний ступінь метаболічних порушень та їх невисоку частоту. Таким чином, виявлені структурні зміни в кістках при НФ2 підтверджуються порушеннями обміну кальцію, що вказує на необхідність прийому такими хворими препаратів кальцію та вітаміну Д. Враховуючи виявлені порушення кальцієвого метаболізму, хворих на НФ2 необхідно з дитинства оглядати ортопедом з метою ранньої діагностики можливих змін та ортопедичної корекції, при зниженому вмісті рівня кальцію в сироватці крові рекомендувати препарати кальцію та вітаміну Д.

Отже, ще більш маніфестні прояви домінування ураження одного тканинного зачатку при полісистемному ураженні, яке характерне для НФ, було констатовано нами при НФ2, де домінують множинні пухлини мозку. Разом з тим виявлені кісткові зміни у хворих з НФ2 потребують раннього виявлення та динамічного спостереження цих пацієнтів з дитинства, що попередить або зменшить можливий ортопедичний дефект.

#### Висновки

1. Нейрофіброматоз 2-го типу — аутосомно-домінантне захворювання, що спричинює

дизембриогенез не тільки похідних ектодермальної тканини, але й похідних мезодермальної тканини.

2. Поряд з полісистемністю ураження, характерного для нейрофіброматозу, переважно уражаються структури одного тканинного зачатку, в даному випадку тканини нервової системи з відповідними клінічними доміантими.

3. Для нейрофіброматозу 2-го типу характерні такі кісткові аномалії (як прояв кісткового дизембриогенезу): остеопенія чи помірно

виражений остеопороз, сколіоз, кіфоз, деформація грудної клітки, деформації ступнів, гіперостози, які мають помірний і компенсований характер.

4. У хворих на нейрофіброматоз 2-го типу виявлено незначні порушення кальцієвого гомеостазу.

5. Хворі з нейрофіброматозом 2-го типу потребують огляду та спостереження ортопеда з дитинства для вчасної ортопедичної корекції виявлених змін, що запобігає можливий косметичний та функціональний дефекти.

### Список літератури

1. *McCollin M., Mautner V.F.* The diagnosis and management of neurofibromatosis 2 in childhood. *Semin. Pediatr. Neurol.* 1998; 5, 4: 243–252.
2. *James M.F., Manchanda N., Gonzalez-Agosti C. et al.* The neurofibromatosis 2 protein product merlin selectively binds F-actin but not G-actin, and stabilizes the filaments through a lateral association. *Biochem. J.* 2001; 356: 377–386.
3. *Rouleau G.A., Wvertelecki W., Haines J.L. et al.* Genetic linkage of bilateral acoustic neurofibromatosis to a DNA marker on chromosome 22. *Nature* 1987; 329: 246–248.
4. *Wvertelecki W., Rouleau G.A., Superneau D.W. et al.* Neurofibromatosis 2: clinical and DNA linkage studies of a large kindred. *N. Engl. J. Med.* 1988; 319: 278–283.
5. *Mautner V.F., Tatagiba M., Lindenau M., Funsterer C., Pulst S.M., Baser M.E., Kluwe L., Zanella F.E.* Spinal tumors in patients with neurofibromatosis type 2: MR imaging study of frequency, multiplicity and variety [published erratum appears in *AJR Am. J. Roentgenol.* 1996 May; 166 (5): 1231]. *Am. J. Roentgenol.* 1995; 165: 951–955.
6. *Mulvihill J.J., Parry D.M., Sherman J.L., Pikus A., Kaiser-Kupfer M.J., Eldridge R.* NIH conference. Neurofibromatosis 1 (Recklinghausen disease) and neurofibromatosis 2 (bilateral acoustic neurofibromatosis). An update. *Ann. Intern. Med.* 1990; 113: 39–52.
7. *Evans D.G.* Neurofibromatosis Type 2: Genetic and Clinical Features. *Ear., Nose & Throat J.* 1999; 78, 2: 97–100.
8. *Gould E.P.* The done changes occurring in von Recklinghausen's disease. *Quart. J. Med.* 1918; 11: 221–228.
9. *Weiss R.S.* (A) von Recklinghausen's disease. *Arch. Dermatol. and Syphilol.* 1912; 3: 144–151.
10. *Akbarnia B.A., Gabriel K.R., Beckman E., Chalk D.* Prevalence of scoliosis in neurofibromatosis. *Spine.* 1992; 17: 244–248.
11. *Босин В.Ю., Кондрина В.В., Табакова Л.И. и др.* Рентгенологические изменения скелета при нейрофиброматозе у детей. *Медицинская радиология и радиационная безопасность* 1997; 6: 15–19.
12. *Фищенко В.Я., Улещенко В.А., Саед Муксен, Улещенко Д.В.* Особенности клинко-рентгенологической картины сколиоза на почве нейрофиброматоза. *Тр. Крым. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского* 1999; 135, 2: 123–124.
13. *Konishi K., Nakamura M., Yamakawa H. et al.* Case report: hypophosphatemic osteomalacia in von Recklinghausen neurofibromatosis. *Am. J. Med. Sci.* 1991; 301: 322–328.
14. *Ruggieri M., Pavone V., Tineacute A. et al.* Ossifying fibroma of the skull in a patient with neurofibromatosis type 1. *Neurosurg.* 1996; 85: 941–944.
15. *Rubenstein A.E., Korf B.R.* Neurofibromatosis. A Handbook For Patients, Families, and Health-Care Professionals. N. Y., 1990. 256 p.
16. *Поворознюк В.В., Віленський А.Б., Григор'єва Н.В.* Остеопенічний синдром у дітей та підлітків: фактори ризику, діагностика, профілактика. К., 2001. 27 с.

### КОСТНЫЕ АНОМАЛИИ У БОЛЬНЫХ НЕЙРОФИБРОМАТОЗОМ 2-ГО ТИПА

*Н.В. Квасницький, Ю.Н. Гук*

Обследовано 30 больных нейрофиброматозом 2-го типа, доминирующей чертой которого были множественные опухоли головного мозга. У данных больных установлены следующие костные изменения: сколиоз, кифоз, деформация грудной клетки, изменения трубчатых костей (гиперостоз), деформация стоп, а также умеренный остеопороз. Установлены также незначительные нарушения метаболизма кальция. Установленные изменения указывают на то, что наряду с полисистемностью поражения, характерного для нейрофиброматоза, при нейрофиброматозе 2-го типа поражаются преимущественно структуры одного тканевого ростка с соответствующей клинической манифестацией. Больным нейрофиброматозом 2-го типа необходим осмотр ортопеда с детства для возможной ортопедической коррекции и коррекции метаболизма кальция.

**Ключевые слова:** нейрофиброматоз 2-го типа, костные аномалии, опорно-двигательный аппарат, остеопороз.

## OSTEAL ANOMALIES IN PATIENTS WITH NEUROFIBROMATOSIS TYPE 2

*M.V. Kvasnitskiy, Yu.M. Guk*

30 patients with neurofibromatosis type 2 were examined. Dominant feature of this disease were multiple tumors of the brain. These osteal changes were revealed in neurofibromatosis type 2: scoliosis, kyphosis, deformation of thorax, changes in tubular bones (hyperostosis), deformation of feet, and also moderate osteoporosis. Insignificant disorders of calcium metabolism have been revealed also. Fixed changes specify that alongside with polysystemic lesions at neurofibromatosis, at neurofibromatosis type 2 structures of one tissue germ layer are mainly affected with appropriate clinical manifestations. The patients with neurofibromatosis type 2 need orthopedist's supervision from little up for possible orthopedic correction and correction of calcium metabolism.

**Key words:** *neurofibromatosis type 2, osteal anomalies, locomotori system, osteoporosis.*

Поступила 06.03.2003

## ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ НАДСЕГМЕНТАРНОЙ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ СИМПТОМАТИЧЕСКОЙ ЛОКАЛЬНО ОБУСЛОВЛЕННОЙ ЭПИЛЕПСИЕЙ

*И.С. Петухова*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Исследовано функциональное состояние надсегментарной вегетативной нервной системы у 100 больных симптоматической локально обусловленной эпилепсией. Выявлено превалирование влияния парасимпатического звена с максимальным его значением в канун припадка. Показана динамика вегетативного обеспечения деятельности в до- и постприступные периоды. Определена роль надсегментарной вегетативной нервной системы в сложном патогенезе эпилепсии.

**Ключевые слова:** *эпилепсия, парасимпатическая, симпатическая, надсегментарная вегетативная нервная система, равновесие.*

Известно, что гипоталамус является универсальным вегетативным коллектором управления внутренней средой организма в ответ на любые экзо- и эндогенные патологические воздействия [1–4]. Установлено, что эпилептические очаги являются причиной припадков, нарушают интегративную деятельность всей лимбической системы, что впоследствии может приводить к возникновению вегетативных нарушений [5]. Кроме того, особенности васкуляризации головного мозга и повышенная чувствительность его к гипоксии уже на ранних этапах эпилептической болезни могут создавать базу для возникновения либо усугубления вегетативных расстройств. Следствием этого является резкое ослабление механизмов компенсации и адаптации, которые выражаются прежде всего в нарушении регуляции вегетативного тонуса и изменении вегетативного обеспечения деятельности в ответ на функциональные нагрузки.

Исследования вегетативных нарушений у больных эпилепсией посвящены, главным образом, эпилептическим приступам. Так, имеются указания на наличие парциальных припадков с вегетативной аурой. Отмечено, что собственно клинические проявления припад-

ка: расширение зрачков, слюнотечение, нарушение дыхания, изменение частоты сердечных сокращений и даже потерю сознания — можно рассматривать как проявление дисбаланса во взаимодействии симпатического и парасимпатического звеньев вегетативной нервной системы с превалированием последнего.

В межприступном периоде эпилептической болезни этим вопросам уделено недостаточно внимания, что и побудило нас провести настоящее исследование.

Целью данной работы было изучить особенности функционального состояния надсегментарной вегетативной нервной системы у больных симптоматической локально обусловленной эпилепсией в межприступном периоде.

**Материал и методы.** Обследовано 100 больных с симптоматической локально обусловленной эпилепсией (68 муж., 32 жен.) в возрасте 20–45 лет.

По частоте эпилептических припадков все больные распределены на три группы: 1-я — 40 больных с частотой 2–3 припадков в месяц; 2-я — 32 больных с частотой 1 припадок в 1,5–2 мес и 3-я — 28 больных, находящихся в состоянии клинической компенсации (последний припадок отмечался 6 мес назад и более).

Изучали исходный вегетативный тонус по опроснику и стандартно установленной схеме [2] и вегетативное обеспечение деятельности в ответ на функциональные нагрузки: составление слов из семи букв в течение 2 мин, ортоклиностагическая проба — больных укладывали в горизонтальное положение и определяли частоту сердечных сокращений (ЧСС), артериальное давление (АД) и дермографизм. Затем больному предлагалось без лишних движений подняться и в удобном положении стоять возле кровати. Сразу же в вертикальном положении измеряли ЧСС и АД, а затем эти параметры подсчитывали с минутным интервалом. После этого больному вновь предлагали занять горизонтальное положение, при котором подсчитывали ЧСС, АД и определяли дермографизм.

Физическая нагрузка — 20 приседаний. При этом измеряли фоновую ЧСС и АД с последующим подсчетом индекса Кердо (ВИ) по формуле

$$ВИ = \left(1 - \frac{Д}{ЧСС}\right) \times 100,$$

где Д — величина диастолического давления.

ВИ, равное 0, свидетельствует о полном вегетативном равновесии (эйтонии); отрицательное значение ВИ — о превашировании парасимпатического звена, а положительное — о симпатическом влиянии надсегментарной вегетативной нервной системы.

Необходимо подчеркнуть, что все функциональные нагрузки проводили многократно. Всего проведено более 500 исследований.

**Результаты и их обсуждение.** В ходе анализа полученных данных установлено, что уже при фоновом исследовании надсегментарной вегетативной нервной системы (опросник А.М. Вейна) и умственной нагрузке (составление 7 слов из 7 букв в течение 2 мин) у больных 1-й и 2-й групп отмечалось преваширование парасимпатического звена, что проявлялось в колебании АД с незначительным повышением или понижением его, изменялось ЧСС чаще в сторону брадикардии, реже — тахикардии. Кроме того, отмечалось затруднение дыхания, изменение окраски кожи (бледность, цианоз), повышенная потливость, нарушение терморегуляции у больных этих групп.

У больных же 3-й группы, как правило, данные изменения нивелировались, и лишь у 5 пациентов выявлены такие же изменения, как и у лиц 1-й и 2-й групп.

Наиболее показательными являются физическая и ортоклиностагическая пробы.

При выполнении физической нагрузки (20 приседаний) отрицательное цифровое значение индекса Кердо у больных 1-й группы составило: минимальное значение (от -3,0 до -24,0) у 5 (12,5 %) больных; среднее (от -30,0

до -50,0) — у 6 (15,0 %); максимальное (от -51,0 до -85,0) — у 24 (60,0 %) (табл. 1).

Как видно из табл. 1, для больных 1-й группы характерно статистически достоверное преваширование максимальных цифровых значений индекса Кердо, что свидетельствует о значительном влиянии парасимпатического звена вегетативной нервной системы, особенно в дни перед приступом.

После приступа у 5 (12,5 %) больных отмечалось снижение индекса Кердо до минимальных его значений (от -3,0 до -24,0), у 3 (7,5 %) — эйтония, а у некоторых больных регистрировали положительное, хотя и минимальное, значение индекса Кердо, что свидетельствует о превашировании симпатической регуляции.

Для больных 2-й группы характерно постепенное повышение отрицательного значения индекса Кердо от минимальных его значений (от -0,3 до -22,0) у 4 (12,5 %) больных до среднего (от -32,4 до -42,0) — у 7 (21,9 %) и максимального (от -56,0 до -73,0) — у 19 (59,4 %).

В связи с тем что в данной группе больных приступы фиксировались реже, нам удалось проследить постепенное увеличение отрицательного значения индекса Кердо с максимумом в дни перед приступом.

Для больных 3-й группы характерно минимальное отрицательное значение индекса Кердо (от -3,0 до -20,0) у 15 (53,6 %) больных, реже отмечалось среднее его значение (от -29,0 до -40,0) — у 2 (7,1 %) больных; максимальное значение практически отсутствовало, у 2 (7,1 %) больных выявлено минимальное симпатическое влияние (от +3,2 до +19,3) и у 4 (14,3 %) больных — эйтония (полное вегетативное равновесие в сердечно-сосудистой системе). Причем чем более длительный период клинической компенсации, тем реже отмечалось парасимпатическое влияние.

У 5 (17,9 %) больных выявлены максимальные отрицательные значения индекса Кердо и в последующем у этих больных были зафиксированы приступы.

При ортоклиностагической пробе у больных 1-й группы (частые приступы) минимальное отрицательное значение индекса Кердо (от -2,0 до -25,0) отмечено у 4 (10,0 %) больных; среднее (от -27,0 до -48,0) — у 6 (15,0 %) и максимальное (от -51,0 до -100,0) — у 25 (62,5 %). У больных этой группы так же, как и при физической нагрузке, нам в большей степени удалось проследить динамику вегетативного обеспечения деятельности в постприступном периоде. Оказалось, что статистически достоверно максимальное отрицательное значение индекса Кердо в конце приступа. После приступа у 4 (10,0 %) больных 1-й группы регистрировали сброс максимального зна-

Таблица 1. Распределение цифрового значения индекса Кердо по группам и количеству исследований при физической нагрузке

Группа	Проба	Парасимпатическое влияние						Симпатическое влияние		Эйтония	
		min		среднее		max		абс.	%	абс.	%
		абс.	%	абс.	%	абс.	%				
1-я (n=40)		от -3,0 до -24,0		от -30,0 до -50,0		от -51,0 до -85,0		от +3,5 до +16,0			
	Первая	6	15,0	4	10,0	30	75,0	-	-	-	-
	Вторая	5	12,5	7	17,5	21	52,5	3	7,5	4	10,0
	Третья	4	10,0	7	17,5	23	57,5	2	5,0	4	10,0
	Четвертая	5	12,5	6	15,0	22	55,0	3	7,5	4	10,0
	Среднее	5	12,5	6	15,0	24	60,0	2	5,0	3	7,5
2-я (n=32)		от -3,0 до -22,0		от -32,4 до -42,0		от -56,0 до -73,0		от +3,0 до +17,5			
	Первая	5	15,6	7	21,9	20	62,5	-	-	-	-
	Вторая	2	6,2	8	25,0	19	59,4	3	9,4	-	-
	Третья	7	21,9	4	12,5	19	59,4	2	6,2	-	-
	Четвертая	2	6,2	9	28,1	18	56,3	3	9,4	-	-
	Среднее	4	12,5	7	21,9	19	59,4	2	6,2	-	-
3-я (n=28)		от -3,0 до -20,0		от -29,0 до -40,0		от -51,0 до -93,0		от +3,2 до +19,3			
	Первая	15	53,6	2	7,1	5	17,9	2	7,1	4	14,3
	Вторая	15	53,6	2	7,1	5	17,9	2	7,1	4	14,3
	Третья	14	50,0	3	10,7	5	17,9	2	7,1	4	14,3
	Четвертая	16	57,1	1	3,6	5	17,9	2	7,1	4	14,3
	Среднее	15	53,6	2	7,1	5	17,9	2	7,1	4	14,3

чения до минимального, у 3 (7,5 %) — кратковременную эйтонию и у некоторых больных — положительное значение индекса Кердо, что указывало на небольшое симпатическое влияние надсегментарной нервной системы.

У 5 (15,6 %) больных 2-й группы отмечались колебания минимального отрицательного значения в пределах (от -4,0 до -15,0); у 8 (25,0 %) — среднее значение (от -25,0 до -45,0) и у 19 (59,4 %) — максимальное (от -52,0 до -93,0). На примере больных данной группы также удалось проследить динамику вегетативного обеспечения деятельности до приступа у больных эпилепсией с постепенным увеличением отрицательного значения индекса Кердо и статистически достоверным максимумом его в канун припадка.

Для 16 (57,1 %) больных 3-й группы (состояние клинической компенсации) характерно колебание минимальных цифровых значений индекса Кердо (от -6,0 до -21,2), для 5 (17,9 %) — среднее его значение (от -29,0 до -43,0) и лишь для 3 (10,7 %) — максимум до

-90,4. В последующем у этих 4 (14,3 %) больных наступила клиническая декомпенсация в виде припадков. Данные колебаний индекса Кердо по группам и количеству исследований представлены в табл. 2.

Таким образом, пробы на вегетативное обеспечение деятельности в целом отражают недостаточность вегетативного обеспечения деятельности в большей степени у больных 1-й, 2-й групп и в меньшей — у больных 3-й группы. Выявлена динамика вегетативного тонуса с превалированием парасимпатического звена у больных 1-й и 2-й групп и в меньшей степени у больных 3-й группы. Складывается впечатление, что под прикрытием парасимпатического звена происходит накопление эпилептизации мозга с последующим выходом ее в виде припадка, что подтверждается максимальным отрицательным значением индекса Кердо к моменту припадка. Так, у 3 больных 3-й группы на фоне клинической компенсации (длительное отсутствие припадка) выявлены отрицательные высокие цифры индекса Кердо, что по-

Таблица 2. Распределение цифрового значения индекса Кердо по группам и количеству исследований при ортоклиностагической пробе

Группа	Проба	Парасимпатическое влияние						Симпатическое влияние		Эйтония	
		min		среднее		max		абс.	%	абс.	%
		абс.	%	абс.	%	абс.	%				
1-я (n=40)		от -2,0 до -25,0		от -27,0 до -48,0		от -51,0 до -100,0		от +1,3 до +17,0		0	
	Первая	3	7,5	7	17,5	30	75,0	-	-	-	-
	Вторая	3	7,5	5	12,5	26	65,0	2	5,0	4	10,0
	Третья	5	12,5	6	15,0	22	55,0	3	7,5	4	10,0
	Четвертая	5	12,5	6	15,0	22	55,0	3	7,5	4	10,0
	Среднее	4	10,0	6	15,0	25	62,5	2	5,0	3	7,5
2-я (n=32)		от -4,0 до -15,0		от -27,0 до -48,0		от -52,0 до -90,4				0	
	Первая	4	12,5	8	25,0	20	62,5	-	-	-	-
	Вторая	6	18,8	9	28,1	17	53,1	-	-	-	-
	Третья	5	15,6	7	21,5	20	62,5	-	-	-	-
	Четвертая	5	15,6	8	25,0	19	59,4	-	-	-	-
	Среднее	5	15,6	8	25,0	19	59,4	-	-	-	-
3-я (n=28)		от -6,0 до -21,2		от -29,0 до -43,0		от -51,0 до -94,0				0	
	Первая	16	57,1	8	28,6	-	-	-	-	4	14,3
	Вторая	13	46,4	7	25,0	4	14,3	-	-	4	14,3
	Третья	17	60,7	3	10,7	4	14,3	-	-	4	14,3
	Четвертая	18	64,3	2	7,1	4	14,3	-	-	4	14,3
	Среднее	16	57,5	5	17,9	3	10,7	-	-	4	14,3

зволило прогнозировать припадки с последующим подтверждением данного положения. В этой связи максимальное значение индекса Кердо по многим параметрам (физическая, умственная, ортоклиностагическая нагрузки и опросник) могут иметь не только прогностическое значение, но и указывают на значительную роль надсегментарной нервной системы в сложном патогенезе эпилепсии.

#### Выводы

1. Выявлено максимальное отрицательное значение индекса Кердо (-100) к моменту при-

падка, свидетельствующее о значительном превалировании парасимпатического влияния надсегментарной вегетативной нервной системы у больных с симптоматической локально обусловленной эпилепсией.

2. Отмечена динамика вегетативного обеспечения деятельности в постприступном периоде, когда парасимпатическое влияние сменяется симпатическим либо эйтонией.

3. Показано постепенное увеличение парасимпатического влияния в доприступном периоде в канун припадка.

#### Список литературы

1. Мерцалов В.С. Результаты изучения проблемы эпилепсии с позиции системного подхода. Неврологические аспекты. Казань, 1993; XXV, 1-2: 51-54.
2. Вейн А.М. Заболевания вегетативной нервной системы. М.: Медицина, 1998: 349.
3. Морозова О.Г. Современные представления о синдроме вегетативной дистонии и способах его лечения. Междунар. мед. журн. 1998; 1: 64-68.
4. Фёклина И.В. Вегетативные пароксизмы в структуре эпилептической болезни: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 2000: 24.
5. Карлов В.А. Эпилепсия. М.: Медицина, 1990: 3-327.

## ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ НАДСЕГМЕНТАРНОЇ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ З СИМПТОМАТИЧНОЮ ЛОКАЛЬНО ЗУМОВЛЕНОЮ ЕПІЛЕПСІЄЮ

*I.С. Петухова*

Досліджено функціональний стан надсегментарної вегетативної нервової системи у 100 хворих з симптоматичною локально зумовленою епілепсією. Виявлено вплив парасимпатичної ланки з максимальним її значенням в кінці припадку. Виявлена динаміка вегетативного забезпечення діяльності до і після припадку. Визначена роль надсегментарної вегетативної нервової системи у складному патогенезі епілепсії.

**Ключові слова:** епілепсія, парасимпатична, симпатична, надсегментарна вегетативна нервова система, рівновага.

## PECULIARITY OF FUNCTIONAL CONDITION OF SUBSEGMENTARY VEGETATIVE NERVOUS SYSTEM IN PATIENTS WITH SYMPTOMATIC AND LOCALLY EPILEPSY DEPENDENCE

*I. Petuchova*

The investigation of the functional condition of suprasegmental vegetative nervous system at 100 patients with the locally conditioned epilepsy, detected the prevail of parasympathetic component influence with its maximum value before the attack. The dynamics of vegetative provision before and after attacks are pointed out. The role of suprasegmental vegetative nervous system is shown in complicated epileptic pathogenesis.

**Key words:** epilepsy, parasympathetic, sympathetic, suprasegmental vegetative nervous system, equilibrium.

Поступила 02.07.2003

## ДЕЗАДАПТИВНЫЕ РЕАКЦИИ И СОСТОЯНИЯ У БОЛЬНЫХ ЭПИЛЕПСИЕЙ

*И.Н. Стрельникова*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучены закономерности формирования и особенности проявления дезадаптивных реакций и состояний у больных эпилепсией с аффективными расстройствами. Разработаны основные принципы их профилактики и реабилитации больных.

**Ключевые слова:** эпилепсия, состояния дезадаптации, аффективные расстройства, профилактика и реабилитация.

В настоящее время эпилепсия представляет собой одно из наиболее распространенных нервно-психических заболеваний, которое занимает в структуре неврологической патологии 3-е место среди других болезней, а в психиатрической — 4-е. Многообразие проявлений эпилепсии определяет неизменную актуальность данной проблемы для здравоохранения [1, 2].

На современном этапе изучение механизмов и форм адаптационных реакций у больных эпилепсией является одним из приоритетных научных направлений, имеющих как медицинское значение, так и социальное [2]. Одно из ведущих мест в клинике непсихотических психических расстройств при эпилепсии занимают эмоциональные нарушения, которые нередко обнаруживают тенденцию к хронификации. Нарушения эмоциональной сферы являются препятствием к полноценному восстановлению здоровья пациента, несмотря на достигнутую противосудорожную терапию. А между

тем эмоциональные нарушения снижают качество жизни больных, вызывают ухудшение работоспособности и затрудняют социальную адаптацию [1, 3, 4].

Изложенное определяет актуальность данной работы, целью которой явилось изучение дезадаптивных реакций и состояний у больных эпилепсией с аффективными расстройствами и разработка принципов их профилактики и реабилитации больных.

Для решения поставленной цели определены следующие задачи:

- изучить особенности формирования состояний дезадаптации и клиническую структуру аффективных расстройств у больных эпилепсией;
- разработать системный подход к оценке формирования состояний дезадаптации при аффективных расстройствах у больных эпилепсией, принципы профилактики развития состояний дезадаптации и реабилитации больных с аффективными расстройствами при эпилепсии.



**Материал и методы.** Обследовано 58 больных 18–45 лет с диагнозом эпилепсии и отсутствием интеллектуального дефекта.

Для решения поставленных задач были использованы следующие методы исследования: клинико-анамнестический (дополненный специально разработанной картой клинико-анамнестического обследования больного эпилепсией), клинико-психопатологический, экспериментально-психологический и статистический.

**Результаты и их обсуждение.** Как показано проведенное исследование, сам факт наличия эпилептических пароксизмов служит серьезным психическим стрессом как для больного, так и для его семьи и окружающих. К сожалению, реакция общества на больного эпилепсией чаще отрицательная или настороженная. При начале заболевания в детском и подростковом возрасте еще несформированная личность ощущает на себе всю жестокость детского коллектива. Потеря друзей, бойкотирование коллективом «белой вороны» и обидные замечания «эпилептик», «припадочный», «псих» нередко вызывают различные аффективные реакции. Это не может оставить личность равнодушной, как и вызвать положительные эмоции.

Приходится констатировать тот факт, что в нашей стране до сих пор отсутствуют открытые официальные положения о профессиональной пригодности лиц с эпилепсией. Прием на работу и в вузы определяется ведомственными инструкциями, мотивации которых нередко произвольны, базируются на устаревших нормах и, как правило, недоступны общественности. В отличие от этого, к примеру, в США и Великобритании возможности обучения ограничиваются только способностями и материальными возможностями, если речь не идет об учебных заведениях, непосредственно связанных с целевой подготовкой государственных служащих. Вопросы занятости жестко регламентированы для военной службы, пожарной охраны, городского транспорта, торгового флота, вождения автомобиля. Для профессий остальных областей, включая профессии преподавателя, врача, медсестры и др., не существует жестких предписаний и вопросы пригодности решаются строго индивидуально в соответствии с характером работы и состоянием заинтересованного лица. Для обеспечения прав на занятость существуют государственные консультативные службы, дающие конкретные советы при выборе профессии с учетом особенностей пациента. Международное бюро по эпилепсии, объединяющее национальные добровольные организации и имеющее отделения во многих странах, осуществляет кампанию по оказанию по-

мощи в трудоустройстве, проводя образовательную работу среди работодателей в целях их освобождения от мифов, касающихся эпилепсии, среди больных в плане помощи в устройстве на работу, влияния на работодателей, решения трудовых конфликтов, связанных с незаконным увольнением или отказом в приеме на работу.

Как показало проведенное исследование, состояния дезадаптации у больных эпилепсией проявлялись в виде тревожных (42,3 % обследованных), тревожно-депрессивных (33,1 %) и депрессивных расстройств (24,6 %) и возникали как реакция на наличие заболевания эпилепсией либо вследствие ограничений, которые накладывает на больного заболевание, как результат отношения общества к больному эпилепсией.

В клинической картине тревожных расстройств наблюдались немотивированное беспокойство, тревога, внутреннее напряжение с невозможностью расслабиться, панические атаки, мышечное напряжение с вегетативной гиперактивностью, раздражительность при напряжении и утомлении, повышенная восприимчивость к ранее нейтральным раздражителям, различного рода страхи, навязчивые мысли, настороженность, трудность концентрации внимания и запоминания текущих событий, повышенная истощаемость внимания.

Для тревожно-депрессивных расстройств характерно наличие как симптомов тревоги, так и депрессии без доминирования того или иного синдрома. Больные предъявляют жалобы на сниженный фон настроения, постоянную тревогу, подавленность, чувство внутреннего напряжения, повышенную раздражительность, различного рода страхи и навязчивые мысли, нарушения сна.

В клинической картине депрессивных расстройств у больных эпилепсией преобладают неспихотические депрессии с тоскливо-злым аффектом, подавленностью, повышенной тревожностью, грустью, тоской, внутренним напряжением с невозможностью расслабиться, мышечным напряжением, расстройством сна, нарушением аппетита, апатией, снижением трудоспособности. Характерным для данных больных было наличие дисфорического тоскливо-злого оттенка настроения в структуре депрессивного расстройства. Интенсивность выраженности этих расстройств зависела от формы и характера самой эпилепсии, т. е. от ее тяжести, длительности, частоты приступов, терапевтической резистентности, длительности применения политерапии антиконвульсантами и их доз.

Тот или иной тип реагирования на заболевание и различные психотравмирующие факторы чаще всего зависит от личностных осо-

бенностей обследуемых. Те больные, которые имели психастенические черты личности в преморбиде, чаще переживали страх появления припадка в общественном месте (21,62 % обследованных). У сенситивных лиц, очень чувствительных, неуверенных в себе, постоянно сомневающихся в своих действиях, чаще всего возникал страх побочного действия лекарств (27,02 % обследованных). Обращает на себя внимание тот факт, что у 24,32 % обследованных вторичные депрессивные нарушения были следствием недостаточно эффективной противосудорожной терапии, такие больные говорили, что не видят смысла лечения, ведь припадки все равно продолжаются.

Полученные данные определяют основные направления работы по улучшению социальной адаптации лиц, больных эпилепсией.

Ведущее значение в коррекции дезадаптивных реакций принадлежит психокоррекционным программам, включающим в себя:

- рациональную психотерапию, которая направлена на активацию позитивных свойств личности, изменение системы отношений и отношения к психотравмирующей ситуации;

- групповую психотерапию, которая направлена на восстановление социального функционирования личности и аутогенную тренировку в виде модификаций, благодаря которым развиваются и усиливаются процессы саморегуляции, самоконтроля и самообладания.

Необходимо отметить, что активный образ жизни является главным фактором оптимальной адаптации и реабилитации лиц с эпилепсией, включая рекреационную активность. Большинству лиц с эпилепсией не требуется специальной помощи для того, чтобы стать социально активными членами общества. При адекватной терапии эпилепсия практически не создает ограничений в занятиях спортом и другими видами физической активности. Сверхзащита оказывается неблагоприятным фактором, способствующим развитию депрессии и ухудшающим контроль припадков. Следует иметь в виду, что в большинстве случаев приступы развиваются у больных в состоянии расслабленного бодрствования и под влиянием негативных эмоций, положительно мотивированная активность противодействует возникновению припадков. В связи с этим ограничения занятий спортом касаются только некоторых видов, таких, как бокс, подводное плавание, альпинизм и т. п. Плавание возможно в присутствии наблюдателя, езда на

велосипеде — по дорогам за пределами интенсивного автотранспортного движения, очень желательно в велосипедном шлеме.

Не подлежит сомнению, что психологические особенности лиц с эпилепсией в существенной степени определяются не собственно биологическими, а социальными факторами в виде ограничений общения, возможностей образования, рекреации и занятости, следующими за ними с момента установления диагноза. Максимальная адаптация и социальная поддержка, минимизация действительно необходимых ограничений являются важнейшими целебными факторами. Следует отметить, что большая часть лиц с эпилепсией без органической неврологической симптоматики и психической задержки ориентирована на преодоление социальных барьеров, мнимо или действительно существующих, и зачастую успешно справляется с этим. Такая успешность обусловлена отчасти более строгим следованием современным стандартам гигиены труда, отдыха и быта (режим сна, отсутствие алкоголизации и др.), а также стремлением к максимальной эффективности, мотивированным опасениями социального несоответствия, вызванного эпилепсией. Помимо решения индивидуальных проблем, улучшение социальной адаптации больных имеет важное экономическое значение, принимая во внимание большую распространенность эпилепсии и высокую стоимость связанных с ней прямых и косвенных расходов.

#### Выводы

1. В развитии состояний дезадаптации у больных эпилепсией большое значение имеют неблагоприятные социально-психологические факторы: результат отношения общества к больному эпилепсией, особенности личностной реакции на наличие заболевания эпилепсией, ограничения, которые накладывает на больного заболевание.

2. Состояния дезадаптации у больных эпилепсией проявляются в виде тревожных, тревожно-депрессивных и депрессивных расстройств.

3. Эффективным реабилитационным и профилактическим мероприятием в отношении больных с аффективными расстройствами при эпилепсии является использование психокоррекционных программ, включающих в себя рациональную и групповую психотерапию, а также аутогенную тренировку в сочетании с психогигиеническими и режимными мероприятиями.

#### Список литературы

1. Марьяненко Л.Б. До сучасних проблем епілептології. Укр. вісн. психоневрології 2001; 9, 3 (28): 36–38.
2. Поддубный В.Л. Современные аспекты психосоциальной реабилитации больных эпилепсией. Там же. 2002; 10, 1 (30): 217.

3. Болдырев А.И. Социальный аспект больных эпилепсией. М.: Медицина, 1997. 208 с.  
4. Болдырев А.И. Психические особенности больных эпилепсией. М.: Медицина, 2000. 384 с.

#### ДЕЗАДАПТИВНІ РЕАКЦІЇ ТА СТАНИ У ХВОРИХ НА ЕПІЛЕПСІЮ

*I.M. Strelnikova*

Вивчено закономірності формування та особливості прояву дезадаптивних реакцій та станів у хворих на епілепсію з афективними розладами. Розроблено основні принципи їхньої профілактики та реабілітації хворих.

**Ключові слова:** епілепсія, стани дезадаптації, афективні розлади, профілактика та реабілітація.

#### DESADAPTATIONAL REACTIONS AND CONDITIONS IN PATIENTS WITH EPILEPSY

*I.N. Strelnikova*

Regularity of formation and peculiarities of desadaptational reactions and conditions in patients with epilepsy was observed. New main principles of patient's prophylaxis and rehabilitation are developed.

**Key words:** epilepsy, conditions of desadaptation, affective disorders, prophylaxis and rehabilitation.

Поступила 02.07.2003

## РОЛЬ СОЦИАЛЬНО-ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ И БИОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В ФОРМИРОВАНИИ НЕВРОТИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ПОДРОСТКОВ, НАХОДЯЩИХСЯ В МЕСТАХ ЛИШЕНИЯ СВОБОДЫ

*А.М. Кожина*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Изучена роль и патогенетическая значимость социальных, психологических и биологических факторов в формировании невротических расстройств у подростков, находящихся в местах лишения свободы. На основе полученных данных разработаны методы первичной и вторичной профилактики указанных расстройств.

**Ключевые слова:** невротические расстройства, подростки, находящиеся в местах лишения свободы, социальные, психологические и биологические факторы.

В нашей стране на протяжении последних лет отмечается тенденция роста преступности среди несовершеннолетних. Подростками ежегодно совершается свыше 300 тыс. преступных деяний, количество «приводов несовершеннолетних» в милицию ежегодно возрастает в среднем на 12–15 %. В числе правонарушений, совершенных малолетними преступниками, возрастает доля тяжких и особо тяжких преступлений. Преступные деяния несовершеннолетних можно классифицировать как преступления небольшой тяжести (около 5 %), средней тяжести (в пределах 15 %), тяжкие и особо тяжкие (около 75 %) [1, 2].

Необходимо отметить, что в настоящее время в подростковых пенитенциарных учреждениях психические расстройства занимают одно из первых мест, более 90 % несовершеннолетних заключенных страдают той или иной формой психической патологии, причем у 87 % обнаруживаются психические нарушения пограничного регистра [3].

Пубертатный возраст как переходный от детства к зрелости всегда считался критиче-

ским. В течение этого периода происходит ломка и перестройка личностных особенностей, формируется та жизненная позиция, с которой подросток начинает самостоятельную жизнь. В подростковом возрасте, когда формируется характер, молодой человек оказывается особо уязвимым в отношении хронической психической травматизации, предрасположенным к развитию невротических реакций и состояний [4].

Известен широкий диапазон факторов, влияющих на психическое здоровье подростков. Среди них много таких, которые базируются как на социально-психологической основе, так и на биологической. Однако роль совокупности биологических, социальных и психологических факторов в этиопатогенезе невротических расстройств у подростков, находящихся в условиях жесткой депривации, остается недостаточно изученной. Данное направление в изучаемой проблеме считается актуальным и одним из приоритетных [3, 5].

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение роли и патогенетиче-

ской значимости социально-психологических и биологических факторов в формировании невротических расстройств у подростков, находящихся в местах лишения свободы.

Для решения поставленной цели определены следующие задачи:

- установить патогенетическую сущность биологических, социальных и психологических факторов в развитии невротических расстройств подростков, находящихся в местах лишения свободы;
- провести анализ личностных особенностей несовершеннолетних правонарушителей;
- изучить особенности синдрома генеза и клиническую структуру психических расстройств у подростков, совершивших правонарушения;
- на основании системного подхода к оценке патогенеза невротических расстройств у подростков, находящихся в местах лишения свободы, разработать рекомендации по их первичной и вторичной профилактике.

**Материал и методы.** Объектом исследования явилось 206 подростков (99 девочек и 107 мальчиков) обоего пола, совершивших правонарушение и находящихся в местах лишения свободы, в возрасте 12–17 лет.

Для решения поставленных задач были использованы клиничко-анамнестический, клиничко-психопатологический и экспериментально-психологический методы обследования.

**Результаты и их обсуждение.** При изучении раннего анамнеза делинквентных подростков выявлена широкая распространенность пренатальной патологии: токсикоз I, II половин беременности матери (43 % случаев), физические травмы во время беременности (37,5 %), употребление алкоголя и наркотических веществ во время беременности (62,3 %), патология в родах (недоношенная беременность — 39,3 %, стремительные роды — 29 %, родовспоможение — 35,8 %), асфиксия новорожденных (48,2 %), гемолитическая болезнь новорожденных (29,4 %).

В постнатальном периоде выявлены такие факторы риска, как частые простудные заболевания (55 % обследованных подростков), неоднократные черепно-мозговые травмы (99,4 %), большой процент хронических инфекций, вызываемых условно-патогенной микрофлорой, — хронические тонзиллиты и ангины (48,5 %), перенесенные нейроинфекции (35 %), соматическая патология (43,2 %). У большинства подростков отмечались хронические интоксикации: почти все несовершеннолетние постоянно употребляли спиртные напитки, причем мотивы их распития были самыми ничтожными; 75 % обследованных постоянно употребляли токсические вещества.

Приведенные факторы определяют биологическую основу и рассматриваются нами как базис в формировании расстройств психической сферы и личности, связанные с приобретенным дефектом неспецифических систем (в основном лимбической) головного мозга, так называемой «неврологии личности».

Результаты клиничко-анамнестических исследований показывают, что у 59 % несовершеннолетних правонарушителей деструктивная семья, воспитание по типу гипопротекции, сопровождающееся безнадзорностью, отсутствием истинного интереса к делам, волнениям и увлечениям подростка. В 32,6 % семей обследованных отмечалось эмоциональное отвержение подростка в сочетании с жестоким обращением, систематическим избиением ребенка. У 48 % несовершеннолетних правонарушителей родители лишены родительских прав либо находятся в местах лишения свободы, такие дети воспитывались вне семьи, в специализированных интернатах, для которых характерно сочетание строгого режима с формализмом его соблюдения, приводящим к безнадзорности. Таким подросткам необходима психологическая поддержка и эмоциональное тепло, отсутствие которых со стороны работников пенитенциарной системы может привести к невротическим реакциям.

Необходимо отметить, что 22 % обследованных подростков воспитывалось в духе потворствующей гипопротекции: при сочетании недостаточного родительского надзора с не критичным отношением к поступкам подростка, желанием родителей оправдать его и любой ценой избежать наказания. Попадание в места лишения свободы, отсутствие привычной потворствующей защиты является для несовершеннолетних хронической конфликтной ситуацией, сопровождающейся крахом его завышенных притязаний, что, в свою очередь, приводит к психическим расстройствам невротического регистра.

Приведенные особенности воспитания лежали в основе формирования личности несовершеннолетних. Так, при изучении личностных особенностей подростков установлено, что для большинства несовершеннолетних правонарушителей определяющими являются следующие свойства: эгоцентризм; нежелание соблюдать установленный общественный порядок; отсутствие адекватных моральных взглядов и убеждений; отрицание общепринятых ценностей; безразличное отношение к правовым нормам; убежденность в допустимости удовлетворения своих потребностей путем правонарушений.

При анализе результатов экспериментально-психологического исследования личности несовершеннолетних правонарушителей уста-

новлено, что в профиле их личности по шкалам СМОЛ отмечаются пики по шкалам депрессии, истерии, психопатии (наибольшие показатели этой шкалы отмечены у мальчиков), в профиле личности мальчиков-подростков также отмечаются пики по шкале паранойи. Для личностного профиля девочек также характерны пики по шкале психастении.

Установлено, что помещение подростков в воспитательно-трудовые колонии является для них хроническим стрессовым фактором, подросток попадает в условия жестокой регламентации поведения и психической депривации. Негативные последствия ситуации лишения свободы, влияющие на процесс личностного развития, усугубляются особенностями пубертатного возраста, включая степень приобретенного дефекта нервной системы.

Результаты анализа уровней и направлений конфликтности несовершеннолетних заключенных указывают на то, что наибольший уровень эмоциональной напряженности выявлен по отношению к семье, сознанию вины, прошлому, причем у несовершеннолетних правонарушителей возникает непреодолимый конфликт в отношении будущего.

Известно, что методы воспитания в подростковых пенитенциарных учреждениях базируются в основном на принципах преобладания ограничений и наказаний, используются режимные мероприятия, запрещенные международными нормами, зафиксированными в правилах ООН, а именно: наказание несовершеннолетних помещением их в карцер, принуждением к тяжелому физическому труду. Перечисленное, несомненно, является провоцирующими факторами развития невротических расстройств и соматоневрологической декомпенсации у подростков.

На основании данных клинического обследования несовершеннолетних, находящихся в местах лишения свободы, выявлена широкая распространенность психоневрологических расстройств, которые базируются на социально-психологических, биологических и преморбидных особенностях. Достоверно часто несовершеннолетние предъявляют жалобы на общую слабость; быструю утомляемость; повышенную раздражительность, усиливающуюся при усталости; трудности концентрации внимания; навязчивые страхи и опасения; чувство беспокойства, тревоги и напряжения с невозможностью расслабиться; плохую переносимость шума, яркого света и резких запахов; головные боли с чувством стягивания, сжатия; головокружения; тошноту; чувство нехватки воздуха; мышечное напряжение; парестезии; мышечные боли; большое количество различных соматических жалоб. У 76,5 % обследованных подрост-

ков выявлены различные расстройства цикла «сон — бодрствование», в частности трудность засыпания вечером, беспокойный сон с кошмарными сновидениями и частыми пробуждениями, отсутствие свежести после сна, сонливость днем и т. д.

При этом установлено, что для большинства обследованных подростков наиболее типичны следующие черты: демонстративность эмоциональных проявлений, повышенная возбудимость и неуравновешенность, конфликтность в отношениях, эмоциональная холодность, снижение критики к своим поступкам, несдержанность аффекта и влечений, сексуальная распущенность. Аффективность поведения у мальчиков чаще проявляется раздражительностью, взрывчатостью по внешне незначительным поводам, у девочек она содержит, как правило, выраженный демонстративный оттенок. В расторможенности влечений у мальчиков на первый план выступает склонность к алкоголизации, побегам, агрессии, у девочек — демонстрация повышенной сексуальности.

В совокупности выявленные невротические расстройства, согласно МКБ X, можно отнести к таким группам: тревожно-фобические, обесивно-компульсивные, диссоциативные (конверсионные), невращения, а также различные адаптационные реакции. Характерно, что данные расстройства, как правило, возникали на фоне резидуально-органической патологии, обусловленной частыми черепно-мозговыми травмами, хроническими интоксикациями и т. д.

На основе полученных данных, отражающих механизмы формирования пограничных психических расстройств у несовершеннолетних, находящихся в местах лишения свободы, разработаны методы первичной и вторичной профилактики данных нарушений с дифференцированным использованием комплекса психотерапевтических и медикаментозных методов с учетом их преморбидных особенностей и роли биологических, социальных и психологических факторов в генезе невротических расстройств.

Таким образом, в формировании невротических расстройств у подростков, находящихся в местах лишения свободы, лежит многофакторная обусловленность, в которой биологические, социальные и психологические факторы представлены в неразрывном комплексе, определяющем специфику патогенеза и синдромогенеза психических расстройств у несовершеннолетних заключенных.

Такая многофакторная обусловленность невротических расстройств является ключевой в разработке системы методов первичной и вторичной профилактики с дифференцированным применением методов их коррекции у несовершеннолетних правонарушителей.

**Список литературы**

1. Пенитенциарная система Украины. Служба безопасности 2002; 1, 1: 16–18.
2. Руденко Г.П., Соболев В.О., Ярмиш О.Н. Делінквентна поведінка неповнолітніх: кримінологічний аналіз і проблеми профілактики. Вісн. університету внутрішніх справ 1999; 5: 13–20.
3. Гавенко В.Л. Проблеми надання психіатричної допомоги підліткам, які знаходяться в умовах пенітенциарної системи. Експерим. и клин. медицина 2000; 3: 66–67.
4. Личко А.Е. Подростковая психиатрия. Л., 1985: 77–85.
5. Подкорытов В.С., Волошин П.В. Современное состояние и перспективное направление научных исследований по детской психоневрологии на Украине. Психиатрия и мед. психология 1998; 1/4: 11–14.

**РОЛЬ СОЦІАЛЬНО-ПСИХОЛОГІЧНИХ ТА БІОЛОГІЧНИХ ЧИННИКІВ У ФОРМУВАННІ НЕВРОТИЧНИХ РОЗЛАДІВ У ПІДЛІТКІВ, ЯКІ ЗНАХОДЯТЬСЯ В МІСЦЯХ ПОЗБАВЛЕННЯ ВОЛІ****Г.М. Кожина**

Вивчено роль та патогенетичну значущість соціальних, психологічних та біологічних чинників у формуванні невротичних розладів у підлітків, які знаходяться в місцях позбавлення волі. На основі отриманих даних розроблені методи первинної та вторинної профілактики вказаних розладів.

**Ключові слова:** невротичні розлади, підлітки, які знаходяться в місцях позбавлення волі, соціальні, психологічні та біологічні чинники.

**THE ROLE OF SOCIAL-PSYCHOLOGICAL AND BIOLOGICAL FACTORS IN FORMATION OF NEUROTIC DISORDERS AMONG TEENAGERS IN PLACES OF FREEDOM DEPRIVATION****A.M. Kozhina**

The role and pathogenic importance of social, psychological and biological factors in formation of neurotic disorders among teenagers in places of freedom deprivation is carried out, have been studied. On the basis of the received data methods of initial and secondary prophylaxis above-mentioned disturbances are developed.

**Key words:** neurotic disorders, teenagers in places of freedom deprivation, social, psychological and biological factors.

Поступила 02.07.2003

**РОЛЬ ИЗМЕНЕНИЙ СИСТЕМЫ БИОГЕННЫХ АМИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ ПРИ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ НА СТРЕСС****О.О. Демина****Харьковский государственный медицинский университет**

Изучены метаболические особенности в системе биогенных аминов у пациентов, совершивших суицидальные попытки. Наряду с достоверным увеличением концентрации серотонина отмечено увеличение уровня мелатонина у лиц с демонстрационно-шантажной мотивацией суицидальных действий. Выявлено как возрастание скорости экскреции адреналина и норадреналина, так и ее снижение в дневной и ночной периоды суток, что свидетельствует о нарушении биоритмических процессов у лиц, совершивших суицидальные попытки.

**Ключевые слова:** суицидальная попытка, острая реакция на стресс, серотонин, мелатонин, адреналин, норадреналин.

Постоянный рост уровня самоубийств и суицидальных попыток в мире, в том числе и в Украине, обуславливает углубленную разработку этой проблемы в различных странах, осуществление национальных программ по борьбе с суицидальным поведением, введение широких превентивных мер, особенно среди лиц молодого возраста [1].

Суицидальное поведение рассматривается как феномен социально-психологической дезадаптации личности. Статистические данные

свидетельствуют о том, что большинство лиц, совершивших суициды, — психически здоровые люди. Среди лиц с аутодеструктивным поведением их более 70 %. Считается, что данный факт в значительной мере связан с тем, что темпы развития общества намного опережают темпы адаптации человеческой психики к меняющимся условиям существования, вследствие чего возникают состояния хронической фрустрации и дистресса, приводящие к различным формам самодеструктивного по-

ведения, алкоголизации, наркотизации, суицидальным действиям [2–4].

Многие исследователи связывают суицидальное поведение с депрессивными расстройствами (МКБ X — F.3: от F.32 до F.33.3), распространенность которых в подростковом возрасте составляет 2–4 %. В свою очередь, как депрессивные расстройства, так и связанное с ними суицидальное поведение ассоциированы в рамках моноаминовой теории депрессии (аффективных расстройств) с функциональными нарушениями в центральных нейронах, содержащих норадреналин и 5-гидрокситриптамин (серотонин) [5]. В работе [6] предпринимаются попытки связать суицидальное поведение с полиморфными вариантами генов серотонинэргической системы.

Изложенное определило актуальность данной работы, целью которой явилось изучение метаболических особенностей в системе биогенных аминов у пациентов, совершивших суицидальные попытки. В связи с этим поставлены задачи изучения клинико-психопатологических закономерностей формирования суицидального поведения лиц молодого возраста; определения концентрации серо- и мелатонина в крови и скорости экскреции адреналина и норадреналина с мочой у лиц с суицидальным поведением.

**Материал и методы.** Исследование проведено на 45 пациентках — женщинах молодого возраста (18–25 лет), совершивших суицидальные попытки (отравление медикаментами, самопорезы вен). Обследованные пациентки не имели психических заболеваний в анамнезе, а психопатологические реакции в период совершения суицида носили характер преходящих ситуационных расстройств, острой реакции на стресс с эмоциональными расстройствами, кратковременных депрессивных реакций, демонстративно-шантажных поведенческих реакций, истероидных реакций у акцентуированных личностей, часто в состоянии алкогольного опьянения. Суицидальные попытки предпринимались в основном в условиях острой стрессорной ситуации, конфликта с родителями или супружеской измены.

Биохимические исследования проводили непосредственно после поступления пациентов в психиатрический стационар. Определение биогенных аминов выполняли флуориметрическими методами. Уровень серотонина определяли по интенсивности флуорисценции флуорофора, образующегося в результате его конденсации с нингидрином [7]. Концентрацию мелатонина в крови исследовали, используя реакцию с ортофталевым альдегидом [8]. Экскрецию катехоламинов — адреналина и норадреналина — определяли триоксиндоловым флуориметрическим методом [9].

Статистическую обработку полученных результатов проводили общепринятыми методами с использованием t-критерия Стьюдента.

**Результаты и их обсуждение.** По данным проведенных биохимических исследований преимущественной реакцией серотониновой системы у лиц, совершивших суицидальную попытку, было повышение концентрации амина в крови, которое выявлено более чем в 80 % случаев: более чем в 40 % в виде значительного возрастания, в 30 % — в виде небольшого увеличения. В целом концентрация серотонина в крови пациентов с суицидальными попытками была достоверно выше, чем в группе здоровых ( $p < 0,05$ ). Это согласуется с представлениями об участии серотонинэргической нейротрансмиттерной системы в развитии депрессивного фона настроения у большинства пациентов, совершивших суицидальные попытки, в период пребывания в стационаре. Кроме того, избыточные концентрации амина могли высвободиться в период, предшествующий суициду, в острой стрессорной ситуации и депонироваться тромбоцитами.

При поступлении в стационар у лиц, совершивших суицидальную попытку, обнаружено возрастание в крови концентрации мелатонина, которое было незначительным и наблюдалось у 30 % обследованных. Необходимо отметить, что увеличение уровня как серо-, так и мелатонина отмечено в случаях демонстративно-шантажных попыток, независимо от способа их реализации (отравление медикаментами, нанесение самопорезов, проникающих ранений), но имеющих общий установочный мотив: «хотела поугадать молодого человека», «я ему (мужу) покажу, как мне изменять». У пациентов с преобладанием депрессивных реакций уровень как серо-, так и мелатонина в крови был ниже, чем у других пациентов и в среднем в группе.

Исследование экскреции адреналина и норадреналина с мочой проводилось в дневной и ночной периоды. В целом в группе обследованных скорость экскреции адреналина и норадреналина находилась в пределах нормальных значений. Однако индивидуальные метаболические параметры изменялись как в сторону увеличения скорости экскреции аминов, так и в сторону ее снижения. Так, острая стрессорная реакция на конфликтную ситуацию в интернате (больная Ш.) характеризовалась возрастанием экскреции адреналина в дневное время и норадреналина — в ночное, что сопровождалось увеличением концентрации мелатонина в крови.

У пациентов с преобладанием депрессивной реакции выявлено снижение уровня серотонина, мелатонина и замедление скорости экскреции катехоламинов.

У пациентов, совершивших суицидальные попытки, наблюдалось статистически достоверное повышение концентрации серотонина в крови.

Наряду с достоверным ростом концентрации серотонина у лиц, совершивших суицидальную попытку, увеличивался и уровень мелатонина (в 43 % случаев). Сочетание высокого содержания и серо-, и мелатонина в крови пациентов было характерным для лиц с демонстрационно-шантажной мотивацией суицидальных действий и не зависело от споров их реализации, т. е. такое сочетание метаболических особенностей определялось предшествующим суициду эмоционально-психическим состоянием, а не последствиями суицида (травматизация, интоксикация).

Скорость экскреции катехоламинов у пациентов после совершения суицидальной попытки в среднем укладывалась в пределы нормальных значений, хотя в отдельных случаях выявлено и возрастание скорости экскреции адреналина и норадреналина, и ее снижение в дневной и ночной периоды суток, что свидетельствует о нарушении биоритмических процессов у лиц, совершивших суицидальные попытки.

Таким образом, выявлены различные варианты метаболических нарушений в моноаминэргических системах у пациентов с суицидальным поведением при острой реакции на стресс. Полученные данные легли в основу разработки патогенетически обусловленного комплекса коррекции и профилактики суицидального поведения лиц молодого возраста.

### Список литературы

1. *Остроглазов В.Г., Лисина М.А.* Клинико-психопатологическая характеристика состояния у лиц, совершивших суицидальные попытки. Журн. неврологии и психиатрии 2002; 6: 18–20.
2. *Шаламайко Ю.В.* Актуальные вопросы суицидологии. Соц. и клин. психиатрия 2000; 10, 3: 109–110.
3. *Morris Kelly.* Increase in teen boys suicidal behaviour linked with alcohol misuse. Lancet 1998; 352, 9126: 459.
4. *Жариков Н.М.* Самоубийства в Российской Федерации как социопсихотическая проблема. Журн. невропатологии и психиатрии им. С.С. Корсакова 1997; 6: 9–15.
5. *Gorwood P., Boni C., Batel P., Ades J.* 5HTT genetic polymorphism, alkoholism and suicidal behavior: Abstr. 6th World Congress on Psychiatric Genetics, Bonn, Oct. 6–10, 1998. Amer. J. Med. Genet. 1998; 81, 6: 507.
6. *Гусакова М.П.* Суицид: болезнь или здоровье. Мир психологии 2000; 1: 173–180.
7. *Костюковська Л.С.* Удосконалений метод визначення серотоніну крові у хворих в клінічній неврології та психіатрії. Укр. вісн. психоневрології 1993; 1: 52–53.
8. *Бойко Т.П., Костюковская Л.С., Холодный Ю.Г., Реминяк И.В.* Определение концентрации мелатонина в сыворотке крови флуориметрическим методом. Там же. 2001; 9, 2 (27): 55–56.
9. *Бару А.М., Бойко Т.П.* Методика исследования катехоламинов с повышением специфичности триоксииндоловой процедуры. Актуальные проблемы экспериментальной и клинической эндокринологии. Харьков, 1999: 126–127.

### РОЛЬ ЗМІН СИСТЕМИ БІОГЕННИХ АМІНІВ У ПАТОГЕНЕЗІ СУЇЦИДАЛЬНОЇ ПОВЕДІНКИ ПРИ ГОСТРІЙ РЕАКЦІЇ НА СТРЕС

*О.О. Дьоміна*

Вивчено метаболічні особливості у системі біогенних амінів у пацієнтів, які зробили суїцидальні спроби. Поряд з достовірним зростанням концентрації серотоніну відмічено збільшення рівня мелатоніну в осіб з демонстраційно-шантажною мотивацією суїцидальних дій. Встановлено як зростання швидкості екскреції адреналіну та норадреналіну, так і її зниження в денний та нічний періоди доби, що свідчить про порушення біоритмічних процесів у осіб, які зробили суїцидальні спроби.

**Ключові слова:** суїцидальна спроба, гостра реакція на стрес, серотонін, мелатонін, адреналін, норадреналін.

### THE ROLE OF CHANGES OF BIOGENIC AMINS SYSTEM IN PATHOGENESIS OF SUICIDAL BEHAVIOR AT ACUTE REACTION TO STRESS

*О.О. Demina*

Metabolically peculiarities of biogenicalamins system were studied at patients who have made a suicide attempt. Equally with authentic growth of serotonin's concentration melatonin's level is increased at patients about demonstrative-blackmail motivation of suicide actions. Increase of adrenaline and noradrenaline excretion's speed as it's decrease in the day and night periods disorders of biorhythmic processes at persons have made suicide attempts is revealed.

**Key words:** suicidal attempt, acute reaction to stress, serotonin, melatonin, adrenaline, noradrenaline.

Поступила 02.07.2003



## ОСНОВНЫЕ МОТИВЫ НАЧАЛА КУРЕНИЯ МОЛОДЕЖИ

*В.И. Пономарев*

*Харьковский государственный медицинский университет*

В целях изучения распространенности табакокурения среди современной молодежи, выявления основных, преобладающих психологических факторов, способствующих началу курения, обследовано 100 учащихся 10–11-х классов средней школы, 465 студентов-медиков III–IV курсов ХГМУ в возрасте от 17 до 26 лет и 104 врачей-интернов терапевтического и хирургического профилей. Полученные данные показывают необходимость дальнейшего изучения проблемы табакокурения для разработки мероприятий по психокоррекции и психопрофилактике курения.

**Ключевые слова:** табакокурение, школьники, студенты-медики, врачи-интерны, причины курения, факторы риска.

Одним из основных показателей социального благополучия общества является здоровье его населения. Для обеспечения здоровья человек обязан знать индивидуальные особенности своего организма, уметь мобилизовать его резервные возможности, которые практически не ограничены. Однако не следует забывать о том, что существует много так называемых факторов риска, создаваемых самим человеком, которые способствуют развитию заболеваний. Такими факторами являются нейропсихические перегрузки (при стрессовых ситуациях, экстремальных состояниях), вредные привычки (курение, злоупотребление алкоголем), нерациональное питание и др. [1, 2]. Очевидно, что многие болезни взрослых начинают формироваться еще в детском и подростковом возрасте и часто являются следствием неправильного образа жизни. Согласно исследованиям специалистов ВОЗ, здоровье человека на 7 % зависит от медицинского обслуживания и более чем на 50 % — от здорового образа жизни [3, 4].

Под здоровым образом жизни понимается отсутствие вредных привычек (курения, употребления алкоголя), регулярные занятия спортом, рациональное питание, соблюдение режима дня, умение снимать нервное напряжение путем мышечного расслабления и разумное использование методов закаливания [5]. Наверное, не случайно в определении здорового образа жизни стоит отсутствие вредных привычек, в том числе и курения.

Распространенность курения табака среди населения земного шара колеблется от 40 до 60 %. По данным ВОЗ, количество курильщиков в развивающихся странах в год увеличивается на 2 %. В большинстве европейских стран курит почти 50 % взрослого населения. Курение табака до настоящего времени остается широко распространенным явлением в странах СНГ. Несмотря на запретительные

меры, которые лежат в основе борьбы с курением табака, в Украине курит около 12 млн. человек — 3,6 млн. женщин и 8,4 млн. мужчин [6]. Отмечается неуклонный рост систематического курения табака среди детей, подростков и женщин [7–10]. При этом количество мужчин, интенсивно курящих табак, имеет тенденцию к уменьшению [11]. Наибольшая распространенность данной вредной привычки отмечается среди молодых лиц в возрасте 20–29 лет: у 60,5 % мужчин и 31,9 % женщин. И это особенно настораживает, так как от данного фактора во многом зависит здоровье и будущее украинской нации [6].

В настоящее время табакокурение является одним из самых значимых из устраняемых факторов смертности. Его вредоносное влияние стремительно возрастает по мере ухудшения экологической обстановки в стране. Широкая информированность о разнообразных отрицательных влияниях на здоровье не уменьшает вовлекаемости населения в курение.

Целью нашей работы было выяснение основных факторов риска и мотивов табакокурения современной молодежи с дальнейшей разработкой мероприятий по психопрофилактике и психокоррекции курения.

**Материал и методы.** Обследовано 100 школьников 10–11-го классов, 465 студентов-медиков III–IV курсов ХГМУ в возрасте от 17 до 26 лет и 104 врачей-интернов терапевтического и хирургического профилей. Методами исследования были: клиничко-психопатологический, клиничко-анамнестический, экспериментально-психологический, включавший в себя специально разработанные анкеты.

**Результаты и их обсуждение.** В результате проведенного обследования удалось выяснить, что на момент исследования курили 81 % школьников, 77,75 % студентов, 25 % обследованных врачей-интернов терапевтического профиля и 20,59 % — хирургического

профиля. На вопрос «Курят ли Ваши родители?» удалось выяснить, что курили родители 81 % школьников, 84,91 % студентов, 94,44 % врачей-интернов терапевтического профиля и 85,29 % — хирургического профиля.

В результате исследования выяснилось, что бросить курить хотят: 21 % курящих школьников, 24,78 % студентов, 22,22 % врачей-интернов терапевтического профиля, 17,65 % врачей-интернов хирургического профиля.

Роль психологических факторов в мотивах начала курения не вызывает сомнения. Выделяют шесть главных психологических факторов начала курения: ощущение стимуляции, прилива сил при закуривании; ощущение расслабления после стрессовых ситуаций; для налаживания межличностных отношений; курение «за компанию», если кто-то курит рядом; уменьшение раздражительности и вспыльчивости; наркотическая зависимость, т. е. курение для снятия абстинентных симптомов [12]. Большую вероятность продолжения курения обуславливают скорее положительным влиянием на повышенное настроение и бессонницу, чем на облегчение дискомфорта от лишения [13].

В результате проведенной работы выявлены факторы, способствующие началу курения лицами молодого возраста, и установлены их отличительные особенности у старшеклассников, студентов вузов и молодых специалистов.

Так, у школьников наиболее часто встречающимися причинами начала табакокурения являются: ощущение расслабления, спокойствия после стрессовых ситуаций (28,13 % девушек и 22,22 % юношей); получение удовольствия (23,44 и 38,89 % соответственно); курение «за компанию», налаживание межличностных отношений (23,16 % девушек и 22,22 % юношей); наркотическая зависимость, т. е. для снятия абстинентного синдрома (21,88 % девушек и 16,67 % юношей); ощущение стимуляции, прилива сил при закуривании (10,94 и 12,46 % соответственно); курение из-за духа противоречия (10,24 % девушек и 12,67 % юношей). Причем если у девушек на первом месте стоит ощущение расслабления, спокойствия после стрессовых ситуаций, то у юношей — получение удовольствия.

У студентов причинами начала курения были: получение удовольствия (31,54 % студенток и 33,58 % студентов); ощущение расслабления, спокойствия после стрессовых ситуаций (26,67 % студенток и 28,85 % студен-

тов); налаживание межличностных отношений (30,41 и 29,93 % соответственно); снятие симптомов абстинентного синдрома (21,28 % студенток и 28,47 % студентов); курение «за компанию» (21,96 и 22,79 % соответственно). Причем у студентов обоего пола преобладающей причиной начала курения является получение удовольствия.

Основными психологическими мотивами начала курения врачами-интернами терапевтического профиля были: получение удовольствия (7,14 % женщин и 23 % мужчин); налаживание межличностных отношений (14,29 и 25 % соответственно); ощущение расслабления, спокойствия после стрессовых ситуаций (8,12 % женщин и 16,21 % мужчин); наркотическая зависимость (9,26 и 26,13 % соответственно); курение «за компанию» (12,44 % женщин и 23,11 % мужчин); ощущение стимуляции, прилива сил при закуривании (11,42 и 18,36 % соответственно). Причем причиной начала табакокурения мужчин, стоящей на первом месте, является наркотическая зависимость, а женщин — налаживание межличностных отношений.

Основными мотивами начала курения врачами-интернами хирургического профиля были: получение удовольствия (23,53 % женщин и 35,29 % мужчин); налаживание межличностных отношений (13,65 и 29,41 % соответственно); ощущение стимуляции, прилива сил при закуривании (21,14 % женщин и 23,53 % мужчин); наличие абстинентных симптомов (12,44 и 17,65 % соответственно); ощущение расслабления, спокойствия после стрессовых ситуаций (17,84 % женщин и 14,75 % мужчин). У врачей-интернов хирургического профиля причиной начала курения, стоящей на первом месте, является получение удовольствия.

Таким образом, перечислены лишь основные причины начала курения школьников, студентов-медиков и врачей-интернов, занимающие доминирующее положение по сравнению с остальными; на самом же деле их значительно больше. Обращает на себя внимание большее разнообразие причин начала курения у школьников по сравнению со студентами и врачами-интернами. Данные, полученные в результате проведенного исследования, являются некоторыми отправными пунктами к разработке программы профилактики табакокурения среди современной молодежи, что и является предметом нашей дальнейшей работы.

#### Список литературы

1. Березин И.П., Дергачев Ю.В. Школа здоровья. М.: Моск. рабочий, 1989.
2. Жилов Ю.Д., Куценко Г.И., Назарова Е.Н. Основы медико-биологических знаний. М.: Высшая школа, 1996.

3. *Воробьев В.Ф.* Принципы формирования валеологического мировоззрения. Современные проблемы и перспективы развития региональной системы комплексной помощи ребенку: Сб. мат. междунар. науч.-практ. конференции; Под ред. А.В. Грибанова, Л.С. Медниковой. Архангельск, 2000: 8–10.
4. *Кирпичев В.И.* Комплексный подход к решению проблемы сохранения и развития здоровья детей. Там же: 24–26.
5. *Макарова В.И., Дегтева Г.Н., Афанасенкова Н.В.* Обучение и здоровье школьников. Север. Дети. Школа: Сб. науч. тр.; Под ред. А.В. Грибанова, Т.В. Волокитиной. Архангельск, 2001; 3: 138–143.
6. *Красовский К.С.* Тютюн або здоров'я в Україні; Зб. мат. К., 1999.
7. *Луйга Э., Тур И., Суурорг Л.* Проблема курения среди школьников Эстонии. Актуальные проблемы профилактики неинфекционных заболеваний: Науч.-практ. конф. с междунар. участием, Москва, 28–30 нояб. 1995: Тез. докл. М., 1995: 95.
8. *Скворцова Е.С., Кутина Л.С., Ушакова Г.И.* Сравнительная характеристика потребления психоактивных веществ и курения среди школьников и учащихся ПТУ г. Москвы. Вопросы наркологии 1995; 4: 62–66.
9. *Fenoyl O. De Le tabagisme.* Revmedfonct 1986; 18: 111–130.
10. *Troschke J.V., Wetterer Angelika, Helfferik N.* Oberlegungen zur Erklarung des Zigaretenrauches. Off Glsundneitsw. 1987; 49, 2: 75–79.
11. *March Alan.* The dying of the light: Why people smoked and why they are stopping Copenhagen. Smoke Tree Eur. 1988; 7: 52.
12. *Шпилена Л.С.* Курение табака и психическое здоровье. Воен.-мед. журн. 1979; 10: 70–72.
13. *Breslau Naomi, Kibey M. Marlyne, Andresky Patricia.* Nicotin with drawal symptoms and psychiatric disorders. Findings from an epidemiologic study of young adults. Amer. J. Psychiat. 1992; 149, 4: 464–469.

#### ОСНОВНІ МОТИВИ ПОЧАТКУ ТЮТЮНОПАЛІННЯ МОЛОДІ

##### **В.І. Пономарьов**

З метою вивчення розповсюженості тютюнопаління серед сучасної молоді, виявлення головних, домінуючих психологічних факторів, які спонукають до початку куріння, обстежено 100 учнів 10–11-х класів середньої школи, 465 студентів-медиків III–IV курсів ХДМУ у віці від 17 до 26 років і 104 лікарі-інтерни терапевтичного та хірургічного профілей. Отримані результати показують необхідність подальшого вивчення проблеми тютюнопаління для розробки заходів з психопрофілактики та психокорекції куріння.

**Ключові слова:** тютюнопаління, школяри, студенти-медики, лікарі-інтерни, причини куріння, фактори ризику.

#### THE MAIN MOTIVES OF BEGINNING OF SMOCKING BY YOUNG PEOPLE

##### **V.I. Ponomaryov**

The 100 senior pupils, 465 medical students of III–IV courses of KhSMU and 104 doctors-interns aged 17–26 were examined for investigation the prevalence of smocking among the young people. Received data show the necessity of further investigation of problem of smocking for elaboration of measures of psychocorrection and psychoprophylaxis of smocking.

**Key words:** smocking, pupils, medical students, interns, reasons of smocking, risk factors.

Поступила 03.06.2003

## ХИРУРГИЯ

ОСОБЕННОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ  
ПОСТОЯННОЙ ВАКУУМЭКСТРАКЦИЕЙ*Н.Н. Велигоцкий, А.И. Сероштанов, Х.М. Мади**Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Приведены данные о применении нового метода лечения трофических язв нижних конечностей — постоянной вакуумэкстракции. Показана эффективность данного метода для лечения осложнений варикозной болезни, сокращения сроков заживления ран. Описаны достоинства и особенности метода.

**Ключевые слова:** трофическая язва, вакуумэкстракция, венозная недостаточность.

По данным многочисленных исследований [1–3], распространенность трофических язв венозного генеза остается на одном уровне (1–2 % взрослого населения) на протяжении последних 30 лет. Декомпенсированные формы заболевания чаще наблюдаются у лиц пожилого возраста, однако начальные проявления нарушений трофики кожи и подкожной клетчатки возникают у большинства пациентов в более молодом возрасте [4]. Трофические язвы характеризуются малой тенденцией к заживлению и длительным рецидивирующим течением, приводящим к стойкой инвалидизации, снижению качества жизни больных [5–7].

Решающее значение в развитии трофической язвы как при варикозной, так и при посттромботической болезни принадлежит венозной гипертензии, приводящей к целому каскаду патологических процессов на микроциркуляторном уровне, в результате чего возникает тканевая деструкция. Одним из наиболее существенных повреждающих факторов является отек, который усугубляет микроциркуляторные нарушения.

Известно, что наиболее радикальным методом устранения флебогипертензии является оперативное лечение, которое рационально выполнять после заживления трофической язвы или после санации ее поверхности и уменьшения площади [3]. Вместе с тем проведение операции далеко не всегда возможно в связи с особенностями нарушения венозной гемодинамики у пожилых пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. В связи с этим большое значение имеет консервативное лечение, которое является не только этапом предоперационной подготовки, но в некоторых ситуациях и основным методом лечения, улучшающим качество жизни пациента.

Цель исследования — определение эффективности постоянной вакуумэкстракции (ПВЭ) в комплексном лечении больных хронической венозной недостаточностью (ХВН) нижних конечностей в стадии трофических расстройств.

**Материал и методы.** Проведен анализ результатов лечения 66 пациентов с ХВН нижних конечностей 35–74 лет, которая развилась вследствие варикозной болезни. Средняя площадь язвенного дефекта составила 2240 мм<sup>2</sup>. Длительность существования трофических язв колебалась от 2 мес до 10 лет.

Изучена эффективность ПВЭ при лечении 40 пациентов с трофическими язвами, которые развились в результате варикозной и посттромботической болезней. В контрольную группу вошло 26 больных, которых лечили традиционными методами.

Средняя площадь трофических язв, давность язвенного анамнеза в контрольной и исследуемой группах была сопоставима. Вакуумизацию проводили круглосуточно, перевязку с промывкой раны — ежедневно. Для создания вакуума использовали устройство УЗР-1 с дополнительным резервуаром пониженного давления, которое позволяло больным периодически отсоединять вакуум-аппарат, не теряя разряжения в системе.

При оценке результатов лечения ПВЭ учитывали изменения параметров клинической эффективности, качества жизни, степень бактериальной обсемененности трофической язвы.

Клиническую эффективность оценивали по скорости эпителизации язвенного дефекта, а также по состоянию дна трофической язвы. Скорость эпителизации определяли в процентах за сутки по следующей формуле:

$$\Delta S = (S - S_n) \times \frac{100}{S} \times t,$$

где  $\Delta S$  — процентное уменьшение площади язвенного дефекта;  $S$  — площадь трофической язвы в начале исследования;  $S_n$  — площадь язвы при повторном исследовании;  $t$  — время между исследованиями, сутки.

Микробиологическое исследование материала, забираемого с поверхности трофических язв, производили до начала лечения, а также на 10-е и 20-е сутки с помощью бактериологических методов с использованием выселективных сред.

Изучение параметров качества жизни основывалось на исследовании таких показателей, как интенсивность боли и изменение физической активности пациентов методом опроса.

Консервативная терапия являлась первым этапом лечения наших пациентов. Основными ее целями были: снижение проявлений ХВН, заживление трофической язвы или уменьшение ее площади, повышение качества жизни пациентов. На начальном этапе консервативного лечения, когда практически у всех больных преобладали симптомы острой воспалительной реакции в области трофической язвы с фибринозно-гнойным отделяемым из нее, мы придерживались следующей схемы лечения.

#### 1. Антибиотикотерапия.

2. Нестероидные противовоспалительные и десенсибилизирующие средства, антигистаминные препараты.

Применение препаратов этих групп позволяет купировать или существенно уменьшить проявления целлюлита и экзематозного дерматита, которые, как правило, осложняют течение заболевания в этой стадии.

#### 3. Препараты для местного лечения.

Выбор средств топической терапии основывался на учете фаз раневого процесса и основных требованиях к препаратам для местного лечения трофических язв.

В первую фазу раневого процесса таковыми требованиями были: антимикробная и противовоспалительная активность, сорбирующий эффект, отсутствие аллергических реакций на препарат, обезболивающее действие; а во вторую и третью фазы раневого процесса — гранулирующий и эпителизирующий эффект, антимикробная активность, отсутствие аллергических реакций на препарат, обезболивающее действие.

В первую фазу раневого процесса, учитывая наличие выраженной экссудации и фибринозно-некротического налета на дне трофической язвы, в качестве топических средств использовали водорастворимые мази с левомицетином, растворы антисептиков (диоксидин, повидон-йод), сорбирующие повязки, а также ферментативные препараты (трипсин, химотрипсин и др.).

Используя приведенный алгоритм лечения, нам удалось купировать явления острого

воспаления и добиться частичной грануляции язвенной поверхности в среднем за 6,6 дня.

В последующем всем больным применяли эластическую компрессию. На этом этапе эластическое бинтование являлось обязательным составляющим звеном лечения. Применение компрессии позволяет увеличить скорость венозного кровотока и резорбцию тканевой жидкости в сосудах микроциркуляторного русла, повысить эффективность работы основного фактора венозного возврата — мышечно-венозной помпы [9]. Как правило, использовали эластические бинты малой степени растяжимости.

В качестве средств системной фармакотерапии на этом этапе были применены венотоники (детралекс, гинкор-форт, рутозид, цикло-3-форт), способствующие увеличению венозного оттока, а также антиагреганты, противовоспалительные препараты [10].

**Результаты и их обсуждение.** По данным исследования под влиянием лечения площадь трофических язв уменьшилась у всех больных. Однако ПВЭ оказало более эффективное влияние на раневую процесс. При его использовании к 20-м суткам трофические язвы полностью эпителизовались у 14 (35 %) из 40 пациентов, в то время как при лечении традиционными методами — у 3 (11,5 %) из 26. Кроме того, среди незаживших язв площадь последних уменьшилась более чем на половину у 20 (50 %) больных при использовании ПВЭ и у 8 (30,7 %) — при применении метилурациловой мази.

В первые 10 сут лечения скорость заживления трофических язв составила в среднем 5,35 % язвенной поверхности в сутки в основной группе и 3,9 % — в контрольной. В последующие дни наблюдалось снижение скорости заживления язв до 4,1 % в сутки при применении ПВЭ и до 3,7 % при использовании традиционных методов лечения.

Важным показателем эффективности лечения является наличие и выраженность болевого синдрома. К моменту начала исследования боль в области трофической язвы отсутствовала у 2 (5 %) пациентов основной группы и была слабой — у 6 (15 %). В результате применения ПВЭ к 20-м суткам болевого синдрома отсутствовал у 10 (25 %) пациентов и был слабовыраженным — у 20 (50 %). В контрольной группе в начале исследования боль отсутствовала у 2 (7,7 %) пациентов и была слабой — у 4 (15,4 %). К концу лечения болевого синдрома отсутствовал у 3 (11,5 %) пациентов и был слабовыраженным — у 7 (26,9 %).

Заживление язвы положительно сказалось и на физической активности пациентов, которая в конце лечения была снижена у 6 пациентов, применявших ПВЭ, и у 12 больных, использовавших традиционное лечение. Применение ПВЭ способствовало более интенсив-

ному процессу грануляции и эпителизации язвенной поверхности. Так, к 10-м суткам у всех больных основной группы дном трофической язвы служила грануляционная ткань с участками эпителизации, а у 18 больных контрольной группы в эти сроки наблюдали лишь частичную грануляцию дна язвы. При использовании ПВЭ отмечено более быстрое снижение бактериальной обсемененности трофических язв.

Так, при использовании ПВЭ уже к 10-м суткам количество микробных тел в 1 г ткани соответствовало критическому уровню 10<sup>5</sup>.

Необходимо отметить, что при применении ПВЭ побочных эффектов не выявлено. В контрольной группе у 3 больных отмечено обострение аллергического дерматита, потребовавшего дополнительного лечения.

Таким образом, консервативная терапия является неотъемлемой частью комплекса лечебных мероприятий при ХВН в стадии трофических расстройств. Ее основными целями являются купирование или снижение клинических проявлений ХВН, заживление трофической язвы и предоперационная подготовка. У части больных оперативное вмешательство, радикально устраняющее причину развития

симптомов ХВН, не может быть выполнено. Для них единственным методом лечения являлись периодические курсы консервативной терапии. Для пациентов, которым предстоит хирургическое вмешательство на венозной системе в целях коррекции гемодинамических расстройств, проводимое консервативное лечение является одним из залогов успеха будущей операции и отсутствия осложнений в послеоперационном периоде.

#### Выводы

Проведенные нами исследования показали высокую эффективность постоянной вакуумэкстракции, которая обладает не только выраженной репаративной активностью, но и вторичным обезболивающим эффектом, не вызывает побочных эффектов. Сочетание эластической компрессии, системного использования флеботропных препаратов, антиагрегантов с современными топическими препаратами, стимулирующими репаративные процессы, позволяет ускорить эпителизацию язвенного дефекта, улучшить качество жизни и сократить время подготовки больного к оперативному вмешательству на венозной системе нижних конечностей.

#### Список литературы

1. Вин Ф. Трофические язвы нижних конечностей. Флебологическая 1998; 7: 10–12.
2. Савельев В.С. Современные направления в хирургическом лечении хронической венозной недостаточности. Там же. 1996; 1: 5–7.
3. Савельев В.С., Кириенко А.И., Богачев В.Ю. Венозные трофические язвы. Мифы и реальность. Там же. 2000; 11: 10.
4. Васютков В.Я., Проценко Н.В. Трофические язвы голени и стопы. М.: Медицина, 1993. 160 с.
5. Балас П. Новый подход к болезням вен: контроль за качеством жизни пациента. Флебологическая 1997; 5: 1–3.
6. Bosanquet N., Franks P. Venous diseases: the new international challenge. Phlebology 1996; 11: 1–6.
7. Callam M.J., Ruckley C.V., Harper D.R., Dale J.J. Chronic ulcer of the leg: the clinical history. Br. Med. J. 1987; 294 (3): 1389–1391.
8. Яблоков Е.Г., Кириенко А.И., Богачев В.Ю. Хроническая венозная недостаточность. М.: Берег, 1999. 128 с.
9. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Шайдаков Е.В., Скрабовский В.И. Анатомо-физиологические особенности мышечно-венозных синусов голени. Ангиология и сосудистая хирургия 2000; 6 (1): 57–60.
10. Введенский А.Н., Стойко Ю.М., Шайдаков Е.В., Царев О.И. Детралекс-500 в послеоперационном периоде у больных с варикозной болезнью. Прогресс и проблемы в лечении заболеваний сердца и сосудов: Мат. юбил. конф., посв. 100-летию Санкт-Петербург. гос. мед. ун-та им. И.П. Павлова. СПб., 1997: 272.
11. Gailit J., Clark R.A.F. Wound repair in context of extracellular matrix. Current opinion in cell biology 1994; 6: 717–725.
12. Underhill C.G. The interaction of hyaluronate with the cell surface: the hyaluronate receptor and the core protein. The biology of hyaluronan. Chichester: Willey, 1989: 60–86.

#### ОСОБЛИВОСТІ ЛІКУВАННЯ ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК ПОСТІЙНОЮ ВАКУУМЕКСТРАКЦІЄЮ

*М.М. Велигоцький, О.І. Сіроштанов, Х.М. Маді*

Наведені дані по застосуванню нового методу лікування трофічних виразок нижніх кінцівок — постійної вакуумекстракції. Показана ефективність даного методу для лікування ускладнень варикозної хвороби, зниження термінів загоєння ран. Подані позитивні якості та особливості методу.

**Ключові слова:** трофічна виразка, вакуумекстракція, венозна недостатність.

#### PECULIARITIES OF TREATMENT OF TROPHIC ULCERS BY PERMANENT VACUUMEXTRACTION

*N.N. Veligotskiy, A.I. Seroshtanov, H.M. Madi*

Evidences for application of new method of treatment of trophic ulcers of inferior limbs — permanent vacuumextraction — are given. There was indicated the efficiency of this method to treatment complications of varicose diseases, period reduction of wound repair. The dignities and peculiarities of method are described.

**Key words:** trophic ulcer, vacuumextraction, venous insufficiency.

Поступила 23.07.2003

## ОРТОПЕДИЯ

### ИЗМЕНЕНИЯ МЕТАБОЛИЗМА СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ МИКРОЛЮМБАЛЬНОЙ ДИСКЭКТОМИИ У БОЛЬНЫХ С ПРОТРУЗИЯМИ И ГРЫЖАМИ МЕЖПОЗВОНОЧНЫХ ДИСКОВ

**В.А. Радченко, В.А. Туляков, О.В. Рябов**

*Институт патологии позвоночника и суставов им. профессора М.И. Ситенко  
АМН Украины, г. Харьков*

Изучены особенности метаболизма макромолекул матрикса соединительной ткани, изменение биохимических показателей соматического состояния у больных с протрузиями и грыжами поясничных межпозвоночных дисков, перенесших микролюмбальную дискэктомию, и корреляции указанных параметров с послеоперационными осложнениями. Результаты первого этапа биохимического исследования показателей обмена соединительной ткани у больных с протрузиями и грыжами дисков, до и после малоинвазивного оперативного вмешательства (микролюмбальной дискэктомии) позволяют с достаточной степенью точности прогнозировать возникновение вероятных осложнений, а также рекомендовать особые условия медикаментозной коррекции. Сделаны выводы о необходимости коррекции тактики оперативного вмешательства и медикаментозной терапии в зависимости от особенностей метаболического статуса пациентов.

**Ключевые слова:** грыжа диска, микролюмбальная дискэктомия, осложнения, метаболизм соединительной ткани.

Дегенерация ткани межпозвоночного диска является основным звеном патогенеза грыжи диска и всех сопутствующих нарушений, в частности неврологических. У большинства людей первичные процессы дегенерации диска начинают накапливаться уже после 20 лет жизни [1, 2].

Морфологической основой дисковой ткани служат клетки фибробластического ряда, окруженные около- и внеклеточным матриксом. С возрастом происходят изменения указанных клеток, их частичное преобразование в гипертрофированные хондроциты, что и определяет начало нарушения механической прочности диска, неизбежно приводящее в дальнейшем к формированию грыжевого выпячивания [3, 4].

Традиционным и ранее единственным методом лечения грыж поясничных межпозвоночных дисков являлось сравнительно объемное оперативное вмешательство — дискэктомия, которое не лишено таких недостатков, как достаточно расширенный оперативный доступ, необходимость ограничения подвижности больного и т. д. [5, 6]. Все указанное привело к необходимости применения нового ма-

лоинвазивного вмешательства — микролюмбальной дискэктомии (МЛДЭ), которая является выражением прогрессивного развития хирургии в данном направлении.

Преимуществами МЛДЭ является малый оперативный доступ, снижение дестабилизации позвоночно-двигательного сегмента, щадящее отношение к элементам позвоночного канала. Однако данный метод оперативного вмешательства также не лишен недостатков.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение метаболизма соединительной ткани, прогнозирование результатов и способы снижения вероятности развития осложнений после МЛДЭ у больных с протрузиями и грыжами поясничных межпозвоночных дисков.

**Материал и методы.** Проведено биохимическое обследование 120 пациентов с протрузиями и грыжами поясничных межпозвоночных дисков, которым показана МЛДЭ. Все больные находились на стационарном лечении в отделении вертебрологии Института патологии позвоночника и суставов им. профессора М.И. Ситенко АМН Украины в 1999–2003 гг.

В зависимости от клинических проявлений и осложнений в послеоперационном периоде пациенты были разделены на следующие группы: 1-я — 12 больных, у которых в послеоперационном периоде развился рубцовый стеноз позвоночного канала; 2-я — 14 пациентов с послеоперационной нестабильностью на оперированном и смежных уровнях; 3-я — 14 с рецидивом грыжи на ранее оперированном и смежных уровнях; 4-я — 29 с клинически значимым спондилоартрозом; 5-я — 6 с послеоперационным дисцитом; 6-я — 45 пациентов, у которых в ближайшем и отдаленном послеоперационном периодах осложнений не отмечалось. Пациентов, лечение которых прошло без осложнений, обследовали однократно, а пациентов с осложнившимся состоянием — при поступлении и после обнаружения осложнений. Группой сравнения (контрольной) служили 25 практически здоровых людей.

Выбор методов биохимического обследования основывался на необходимости получения максимально возможной информации о метаболизме, в первую очередь, соединительной ткани, а также о некоторых наиболее важных соматических параметрах. С этой целью определяли углеводно-белковые комплексы (гликопротеины) по методу О.П. Штейнберга и Я.И. Доценко [7], сиаловые кислоты — по Гессу [8], общие хондроитинсульфаты — по методу Ю.Ю. Лапса, Л.И. Слуцкого [9], энзиматические маркеры обмена веществ в соединительной ткани, в частности активность щелочной фосфатазы, — по методу Боданского [10]. Кроме того, проведено исследование показателей соматического статуса. С этой целью определяли содержание общего белка биуретовым методом, холестерина — по методу Илька, мочевины — диацетилглиоксильным методом,  $\beta$ -липопротеинов — по методу Бурштейна и Самай, билирубина — по методу Йендрашека [10]. Протеинограмму изучали с разделением фракций методом электрофореза на бумаге [10]. Минеральный обмен исследовали путем определения уровня кальция в сыворотке крови по методу Моизиса и Зака [11] и неорганического фосфора — по Фиске-Субарроу. Также определяли активность аминотрансфераз — аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) — по методу Райтмана-Френкеля [10, 12]. Проводили постановку тимоловой пробы по методу Shank и Hoagland и пробы Вельтмана [10]. Гаптоглобин определяли по реакции с гемоглобином [13]. Определение С-реактивного протеина проводили по инструкциям, прилагаемым к набору реактивов.

Статистическую обработку результатов проводили по методу Фишера-Стьюдента с определением значимости ряда, вычислением

коэффициента Стьюдента и вероятности различий между рядами. Различия между группами считались статистически достоверными при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Метаболический статус больных, у которых после МЛДЭ не наблюдалось осложнений, характеризовался умеренным повышением воспалительных показателей, в частности гликопротеинов и сиаловых кислот, что соответствует наличию у них хронического воспалительного процесса (таблица).

Значительно более выраженные изменения отмечены по показателям, характеризующим деструктивно-дистрофические процессы в соединительной ткани. Так, следует обратить внимание на резкое повышение содержания хондроитинсульфатов в сыворотке крови. Одновременно с этим наблюдалась активация метаболизма костной ткани, подтверждаемая достаточной высокой активностью щелочной фосфатазы. В ходе анализа результатов исследования соматических показателей выявлен ускоренный цитолиз гепатоцитов, о котором свидетельствует увеличение активности АлАТ. Судя по возросшему уровню  $\beta$ -липопротеинов в сыворотке крови, у больных рассматриваемой группы был несколько нарушен и обмен липидов и липоподобных соединений. Наблюдалось соответствующие отклонения в протеинограмме — превышение границ нормы по доле  $\beta$ -глобулинов, связываемое нами со значительным количеством лекарственных препаратов, принятых больными.

В целом можно указать на наличие у больных данной группы умеренных отклонений в общесоматическом статусе и в особенности в метаболизме соединительной ткани.

У больных, течение болезни которых впоследствии осложнилось рецидивом грыжи диска, отмечены столь же незначительные отклонения в метаболическом статусе. При этом манифестация повышения содержания хондроитинсульфатов у пациентов данной группы парадоксальным образом была даже менее выражена, чем у больных, у которых отсутствовали осложнения (таблица). У больных данной группы наблюдалась тенденция к повышению активности АлАТ по сравнению с нормой, что свидетельствует об ускоренном цитолизе гепатоцитов и нарушениях в функционировании печени. При повторном поступлении указанных больных отмечено резкое повышение содержания сиаловых кислот в сыворотке крови, подтверждающее активацию воспалительного процесса и усугубление состояния печени, характеризуемое повышением активности АлАТ и АсАТ. Вероятной причиной последних изменений является массивная медикаментозная терапия, назначен-



ная больным. Больные со спондилоартрозом, в отличие от группы сравнения, при первичном поступлении характеризовались меньшим количеством хондроитинсульфатов в сыворотке крови. В то же время активность щелочной фосфатазы у данных больных была повышена в столь высокой степени, чтобы можно было говорить о наличии у них спондилоартроза еще до проведения оперативного вмешательства. В целом биохимический рельеф соединительной ткани у пациентов с грыжей диска как до МЛДЭ, так и после нее, при развитии спондилоартроза, соответствовало классическому развитию остеоартроза крупных суставов в поздних стадиях. С учетом этого можно допустить, что относительно невысокий уровень хондроитинсульфатов в данном случае говорит не столько о малой распространенности и интенсивности заболевания, а скорее, о значительных изменениях в составе соединительной ткани межпозвоночных дисков. При этом может иметь место уменьшение содержания в ее межклеточном веществе гликозаминогликанов вообще и хондроитинсульфатов в частности. Вследствие этого количество макромолекул матрикса хрящевой ткани дисков ограничено, что накладывает отпечаток на уровень данного показателя. При повторном поступлении показатели воспалительного процесса у больных данной группы изменялись в умеренной степени, что говорит о том, что на момент оперативного вмешательства у них уже были сформированы предпосылки для скорого развития в последующем спондилоартротического осложнения. При развитии осложнений отмечено повышение содержания в сыворотке крови хондроитинсульфатов до уровня, отвечающего интенсивному разрушению матрикса хрящевой ткани. В то же время наблюдалось резкое повышение активности щелочной фосфатазы, которое, впрочем, в совокупности с ухудшением показателей, характеризующих функцию печени (АлАТ и АсАТ), может быть отнесено именно на счет негативного воздействия на печень назначенных лекарственных препаратов.

Иная картина биохимических показателей отмечена у больных с грыжей диска, течение болезни у которых впоследствии осложнилось послеоперационным воспалением диска — дисцитом. Неудивительно, что именно в этой группе больных еще до полного развития указанных осложнений были существенно повышены маркеры воспалительного процесса, в частности гликопротеины и особенно сиаловые кислоты, достаточно специфически отражающие остроту и интенсивность воспаления именно в опорно-двигательном аппарате. В то же время пациенты указанной группы

характеризовались мало отличающимся или практически не отличающимся от нормы уровнем хондроитинсульфатов в сыворотке крови. В условиях отсутствия доказанности развитых деструктивных процессов в суставном хряще можно считать, что хондроитинсульфаты высвобождаются из ткани дисков не более интенсивно, чем это происходит у людей, условно считающихся практически здоровыми. Показатели соматического статуса у больных данной группы были также более приближены к таковым у лиц контрольной группы, что говорит о достаточной специфичности патологического процесса в опорно-двигательном аппарате у пациентов рассматриваемой группы, т. е. о превалировании его воспалительной составляющей. Это заставляет внести изменения в программу фармакологической коррекции патологического состояния у пациентов, имеющих данные признаки еще до оперативного лечения, о чем будет сказано ниже. При повторном поступлении у больных данной группы отмечена дальнейшая активация воспалительного процесса, отраженная в еще большем повышении содержания в сыворотке крови сиаловых кислот, специфического маркера воспаления опорно-двигательного аппарата, а также гаптоглобина, количество которого коррелирует с интенсивностью острого воспаления. Показатели, относящиеся к характеризующим состоянию печени, также демонстрировали декомпенсаторные сдвиги, что подтверждается резким повышением результатов тимоловой пробы и содержания  $\beta$ -липопротеинов с выходом за пределы нормальных значений указанных величин.

Особую группу больных составляют пациенты, у которых после МЛДЭ в отдаленные сроки развилась нестабильность позвоночно-двигательного сегмента. Отличительной особенностью указанных больных является нормальный уровень всех исследованных параметров, кроме гликопротеинов, имеющих тенденцию к некоторому повышению. Обращает на себя внимание низкая активность щелочной фосфатазы, остающаяся, тем не менее, в пределах нормы. Очевидно, в случае осложнения в виде нестабильности имеет место снижение процессов формирования костной ткани. Следовательно, костная часть позвонков не вовлечена в данный патологический процесс. При повторном обращении у больных данной группы с уже развившимся осложнением отмечено практически полное отсутствие изменений по сравнению с результатами первичного обследования.

Метаболический статус больных, у которых после оперативного вмешательства развился рубцовый стеноз позвоночного канала,

## Некоторые биохимические показатели больных с протрузиями и грыжами поясничных

Показатель	Группы больных	
	1-я (n=12)	2-я (n=14)
Общий белок, г/л	72,88±2,57	75,00±1,65
	71,61±1,93*	73,59±1,49*
Гликопротеины, ед.	0,55±0,04*	0,50±0,02*
	0,49±0,03	0,53±0,02*
Кальций, ммоль/л	2,52±0,12	2,41±0,27
	2,41±0,05	2,38±0,02*
Сиаловые кислоты, ммоль/л	2,79±0,23*	2,07±0,18
	2,44±0,18*	2,12±0,19
Билирубин, мкмоль/л	17,88±1,78*	12,66±1,16
	12,00±2,42	13,8±2,8
Мочевина, ммоль/л	4,85±1,67	5,23±0,54
	4,00±0,55	4,4±0,6
Креатинин, мкмоль/л	90,5±14,5	81,2±10,9
	88,3±2,6	—
АлАТ, ммоль/л·ч	1,40±0,11*	0,77±0,27
	0,69±0,24	0,43±0,21
АсАТ, ммоль/л·ч	0,70±0,01	0,64±0,10
	0,80±0,19	0,58±0,16
Холестерин, ммоль/л	5,77±0,78	5,67±0,55
	6,40±1,50	—
Тимоловая проба, ед. SH	1,64±0,47*	1,86±0,37*
	2,90±0,57	2,30±0,85
Хондроитинсульфаты, г/л	0,214±0,05*	0,09±0,01
	0,152±0,03*	0,10±0,03
β-липопротеины, ед.	64,0±8,1*	44,4±3,3
	55,1±6,2*	54,6±6,7
Щелочная фосфатаза, ммоль/л·ч	1,27±0,13	0,8±0,1*
	2,29±0,13*	—
Альбумины, %	—	—
	50,67±1,85*	—
α <sub>1</sub> -глобулины, %	—	—
	6,90±1,17	—
α <sub>2</sub> -глобулины, %	—	—
	8,73±1,71	—
β-глобулины, %	—	—
	15,37±0,85*	—
γ-глобулины, %	—	—
	18,33±1,07*	—
Гаптоглобин, г/л	—	0,65±0,15*
	1,0±0,10	0,80±0,15
Проба Вельтмана, мл	7,5±0,5*	—
	0,30±0,01*	0,33±0,02*

Примечания: 1. \* p<0,05 при сравнении с показателем в контрольной группе. 2. Значение показателя

характеризовался близостью к таковому у пациентов, у которых после оперативного лече-

ния не наблюдалось указанных осложнений. Единственным отличием была более низкая

## межпозвоночных дисков до и после микролюмбальной дискэктомии

после МЛДЭ				Контрольная группа (n=25)
3-я (n=14)	4-я (n=29)	5-я (n=6)	6-я (n=45)	
74,52±1,16*	72,55±1,24*	73,32±3,27	75,45±1,50	78,1±1,4
75,73±1,68	76,45±1,53	72,0±1,4*		
0,51±0,03*	0,51±0,02*	0,47±0,05	0,52±0,02*	0,43±0,01
0,50±0,03*	0,53±0,02*	0,52±0,04*		
2,40±0,02*	2,39±0,02*	2,47±0,07	2,42±0,01*	2,51±0,04
2,45±0,04	2,40±0,02*	2,23±0,03*		
1,87±0,12	2,18±0,20	2,53±0,10*	2,39±0,11*	2,00±0,03
2,25±0,25	2,19±0,14	2,79±0,09*		
13,07±0,71	15,26±1,66	16,58±5,65	19,90±2,79*	12,6±1,9
17,05±5,52	—	—		
5,86±0,72	5,58±0,60	6,05±1,06	5,36±0,72	4,54±1,71
4,95±0,47	—	—		
101,3±12,7	67,5±5,5*	—	87,9±3,5	86,8±3,3
—	—	—		
0,89±0,20	0,50±0,03	—	1,01±0,14*	0,51±0,13
1,30±0,41	0,88±0,13*	—		
0,69±0,04	0,58±0,12	—	0,68±0,14	0,51±0,13
0,78±0,06*	0,76±0,09*	—		
6,06±0,60	4,75±0,29	5,25±0,81	6,28±0,26*	4,97±0,20
6,08±0,46*	—	—		
1,63±0,52*	2,57±0,44	1,10±0,34*	2,89±0,56	3,08±0,15
2,02±0,45*	6,50±1,25*	—		
0,16±0,03*	0,10±0,01*	0,120±0,004*	0,200±0,003*	0,076±0,004
0,12±0,02*	0,14±0,02*	0,10±0,03		
49,3±3,9	41,2±2,7	44,7±8,2	54,76±3,10*	42,12±1,70
59,5±7,5*	50,1±3,3*	60,3±3,0*		
1,08±0,17	1,42±0,11*	—	2,47±0,21*	1,05±0,01
—	3,18±0,14*	—		
—	—	—	53,88±1,73*	58,40±1,14
—	—	—	6,40±0,42	5,32±0,15
—	—	—	8,55±0,30*	7,92±0,10
—	—	—	12,53±0,75	12,40±0,19
—	—	—	18,65±1,59	15,75±0,27
—	1,27±0,24	0,9±0,10		
0,99±0,09	0,80±0,17	1,53±0,03*	—	0,95±0,04
—	7,33±0,49	7,5±0,5*		
0,36±0,03*	—	0,43±0,05	0,36±0,04	0,45±0,06

теля в числителе — при первичном поступлении больного, в знаменателе — при вторичном поступлении.

активность щелочной фосфатазы. Данные изменения в совокупности с высоким уровнем

хондроитинсульфатов говорят об активном деструктивном процессе в тканях диска, не

затрагивающем или мало затрагивающем костную ткань позвонков. Со временем при таком течении заболевания можно предположить скорое развитие спондилоартротических изменений. При повторном обследовании отмечено снижение интенсивности как воспалительных, так и деструктивных процессов, что подтверждается нормализацией содержания сиаловых кислот и хондроитинсульфатов, а также биохимических показателей, характеризующих состояние гепатоцитов. Так, активность АлАТ у больных данной группы при повторном обращении была снижена по сравнению с таковой при первичном обследовании и находилась в пределах нормы.

#### Выводы

Результаты первого этапа биохимического исследования показателей обмена соединительной ткани у больных с протрузиями и грыжами поясничных межпозвоночных дисков до и после микролюмбальной дискэктомии позволяют достаточно точно прогнозировать вероятные осложнения, а также рекомендовать особые условия медикаментозной коррекции.

Так, в случае высокого уровня сиаловых кислот у больных с грыжей диска велика вероятность развития воспалительных осложнений, в частности дисцита. У таких больных необходимо длительное применение НПВС в высокой дозе с первоначальным инъекционным путем применения и переходом затем на таблетированные лекарственные формы. В случае упорного течения возможно кратковременное использование кортикостероидных гормонов. Курс антибиотикотерапии у таких больных должен быть продлен и проводиться в более высоких дозах, чем обычно.

Значительное повышение активности щелочной фосфатазы на фоне умеренного уровня хондроитинсульфатов говорит о наличии у больных предпосылок развития спондилоарт-

роза, что требует введения в схему именно хондропротекторных препаратов и осторожного применения НПВС, активизирующих дистрофические процессы.

Высокий уровень хондроитинсульфатов при незначительно повышенной или нормальной активности щелочной фосфатазы является признаком возможной нестабильности, что может быть факультативным противопоказанием к микролюмбальной дискэктомии и показанием к более широкому оперативному вмешательству со стабилизацией соответствующих уровней позвоночных сегментов со стандартной медикаментозной терапией. Аналогичные действия целесообразно предпринять при нормальном уровне показателей обмена соединительной ткани на фоне нормального или незначительно повышенного содержания хондроитинсульфатов в сыворотке крови больных, что, по нашим оценкам, может предвещать высокую вероятность развития рецидива грыжи диска.

Признаками, характерными для дальнейшего развития рубцового стеноза позвоночного канала, являются высокий уровень хондроитинсульфатов при низкой или в пределах нормы активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови больных с протрузиями и грыжами межпозвоночных дисков.

Комплексный подход к лечению больных с протрузиями и грыжами поясничных межпозвоночных дисков требует медикаментозной коррекции соматического статуса с учетом массивной терапии основного заболевания.

Указанные рекомендации носят общий характер, построены на основе выявления групповых закономерностей и требуют для своего уточнения более объемных исследований с обоснованным расширением перечня показателей, характеризующих, в первую очередь, воспалительные и дистрофические процессы в соединительной ткани пациентов.

#### Список литературы

1. Baba H., Maezawa Y., Furusawa N. et al. Herniated cervical intervertebral discs: histological and immunohistochemical characteristics. *Eur. J. Histochem.* 1997; 41, 4: 261–270.
2. Bajek S., Bobinac D., Bajek G. et al. Muscle fiber type distribution in multifidus muscle in cases of lumbar disc herniation. *Acta Med. Okayama* 2000; 54, 6: 235–241.
3. Aigner T., Greskott K.R., Fairbank J.C. et al. Variation with age in the pattern of type X collagen expression in normal and scoliotic human intervertebral discs. *Calcif. Tissue. Int.* 1998; 63, 3: 263–268.
4. Berlemann U., Gries N.C., Moore R.J. et al. Calcium pyrophosphate dihydrate deposition in degenerate lumbar discs. *Eur. Spine J.* 1998; 7, 1: 45–49.
5. Tolonen J., Gronblad M., Virri J. et al. Basic fibroblast growth factor immunoreactivity in blood vessels and cells of disc herniations. *Spine* 1995; 1, 20 (3): 271–276.
6. Virri J., Gronblad M., Savikko J. et al. Prevalence, morphology and topography of blood vessels in herniated disc tissue. A comparative immunocytochemical study. *Ibid.* 1996; 15, 21 (16): 1856–1863.
7. Штейнберг С.Я., Доценко Я.Н. Новый метод определения гликопротеидов в сыворотке и плазме крови. *Врач. дело* 1962; 12: 43–45.
8. Френкель Л.А., Ланько А.И. Модификация микрометода определения сиаловых кислот в биологических тканях. Рационализаторские предложения и изобретения в медицине. К.: Здоров'я, 1978. 369 с.
9. Слуцкий Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. Рига: Медицина, 1968. 427 с.

10. Колб В.Г., Камышиников В.С. Справочник по клинической химии. Мн.: Беларусь, 1982. 366 с.
11. Тодоров Й. Комплексонометрическое определение кальция в сыворотке крови по методу Мойзиса и Зака. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. София: Медицина и физкультура, 1968: 775.
12. Приказ МЗ СССР № 290. Об унификации клинических лабораторных методов исследования. М., 1972. 207 с.
13. Методические рекомендации по клинической биохимии. Харьков, 1974. 290 с.

#### **ЗМІНИ МЕТАБОЛІЗМУ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ І ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ МІКРОЛЮМБАЛЬНОЇ ДИСКЕКТОМІЇ У ХВОРИХ З ПРОТРУЗІЯМИ ТА ГРИЖАМИ МІЖХРЕБТОВИХ ДИСКІВ**

***В.О. Радченко, В.О. Туляков, О.В. Рябов***

Вивчено особливості метаболізму макромолекул матриксу сполучної тканини, зміну біохімічних показників соматичного стану хворих з протрузіями та грижами поперекових міжхребтових дисків, що перенесли мікролюмбальну дискектомію, та кореляції зазначених параметрів з післяопераційними ускладненнями. Результати першого етапу біохімічних досліджень показників обміну сполучної тканини у хворих із грижею диска до і після малоінвазивного оперативного втручання (мікролюмбальної дискектомії) дозволяють з достатньо високим ступенем точності прогнозувати виникнення вірогідних ускладнень, а також рекомендувати особливі умови медикаментозної терапії. Зроблено висновки про необхідність корекції тактики оперативного втручання та медикаментозної терапії в залежності від особливостей метаболічного статусу хворих.

***Ключові слова:*** грижа диска, мікролюмбальна дискектомія, ускладнення, метаболізм сполучної тканини.

#### **THE CHANGES OF CONNECTIVE TISSUE METABOLISM AND PREDICTION OF MICRODISCECTOMY RESULTS IN PATIENTS WITH HERNIATED DISCS**

***V.A. Radchenko, V.A. Tuljakov, O.V. Ryabov***

Peculiarities of connective tissue matrices metabolism and the change the biochemical parameters of somatic condition in patients with herniated discs which underwent the microdiscectomy and to the correlation of these parameters with complications after operative have been studied. The results of the first part of biochemical research of connective tissue parameters in patients with herniated disc before and after small invasive operative treatment (microdiscectomy) permitted to predict the probably complication exactly and to recommend the conditions of medicament correction. The conclusions about the necessity correction of operative and drug therapy tactics in dependence of metabolic status peculiarities of patients with herniated disc made.

***Key words:*** herniated disc, microdiscectomy, complication, biochemistry, correlation.

*Поступила 30.09.2003*

## ТЕХНОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ УПРАВЛЯЕМОГО ОСТЕОСИНТЕЗА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТЕРЖНЕВЫХ АППАРАТОВ ВНЕШНЕЙ ФИКСАЦИИ

*С.А. Хмызов, А.А. Тихоненко, Г.В. Кикош*

*Институт патологии позвоночника и суставов им. профессора М.И. Ситенко  
АМН Украины, г. Харьков*

Использован опыт лечения деформаций и укорочения конечностей различного генеза с помощью стержневых аппаратов внешней фиксации у 480 пациентов. Выявлены особенности технологии оперативных вмешательств: необходимость разметить кожные проекции точек акупунктуры и проекции хода каналов; необходимость выполнять остеотомию над вершиной деформации (нельзя проводить остеотомию над патологическим очагом); необходимость использовать режим «тренировки» дистракционного регенерата перед демонтажем аппарата.

**Ключевые слова:** *внеочаговый компрессионно-дистракционный остеосинтез, аппарат внешней фиксации, укорочение, деформация, дефект костей конечностей.*

Использование аппаратов внешней фиксации (АВФ) для лечения укорочений, деформаций различного генеза, восполнения посттравматических и постостеомиелитических дефектов костей в настоящее время является наиболее оптимальным методом [1, 2].

Однако выполнение внеочагового компрессионно-дистракционного остеосинтеза при тяжелых деформациях костей сегментов верхних и нижних конечностей сопряжено с техническими трудностями, чревато опасностью развития осложнений. К основным осложнениям относятся: травматизация сосудисто-нервных образований во время проведения опорных элементов, вторичная нейропатия в периоде дистракции, гнойно-воспалительные осложнения различной тяжести. Кроме того, при введении в кость фиксирующих элементов (спиц, стержней) могут возникать патологические явления, связанные с повреждением проекций акупунктурных точек и хода меридианов [3]. Традиционные методы лечения этих осложнений малоэффективны, и заживление наступает только после удаления опорного элемента.

При применении молатеральных АВФ на базе стержней количественные и качественные показатели осложнений ниже, чем при использовании аппаратов на базе транссегментарно проведенных спиц. Это связано с меньшей травматизацией тканей стержнями, особенностями взаимодействия стержней с окружающими тканями, большей стабильностью фиксации костных фрагментов [4]. Многие авторы отмечают преимущества стержневых АВФ над традиционно используемыми спицевыми конструкциями [5, 6], предлагают ори-

гинальные конструкции и методики. В Институте патологии позвоночника и суставов им. профессора М.И. Ситенко стержневые АВФ широко применяются с 80-х годов XX ст.

Целью данной работы явилось исследование технологических особенностей применения молатеральных стержневых АВФ, используемых в Институте патологии позвоночника и суставов им. профессора М.И. Ситенко.

**Материал и методы.** За период с начала 80-х годов XX ст. в детской клинике Института патологии позвоночника и суставов им. профессора М.И. Ситенко компрессионно-дистракционный остеосинтез с применением стержневых АВФ использовался у 480 пациентов в возрасте от 2,5 до 19 лет с укорочением и деформациями конечностей различного генеза. Им было выполнено 743 оперативных вмешательства на 541 сегменте. За это время были выработаны технологические принципы использования стержневых АВФ.

**Особенности предоперационной подготовки.** В области предполагаемого оперативного доступа с применением стержневых АВФ маркером размечают кожные проекции точек акупунктуры и проекции хода каналов. Диаметр точки условно считают равным 1 см, поперечник каждого канала не более 1 см.

Учитывая, что при сложных, особенно врожденных, деформациях костей топография акупунктурных точек может быть индивидуальной, их поиск осуществляется с помощью аппаратов для электроакупунктуры в режиме «поиск точки». Используют аппараты «Элита», «Элита М», «Элита 4К», «Куртид».

После разметки проекций акупунктурных каналов производят обычную подготовку опе-

рационного поля, обезболивание, после этого — оперативное вмешательство. Стержни вводят, отступив 5–7 мм от зоны кожной проекции акупунктурных точек и меридианов.

**Особенности методики оперативного вмешательства.** Точки введения стержней выбирают согласно предоперационной разметке с учетом проекций акупунктурных точек и хода меридианов. В качестве шаблона используют аппарат в собранном виде. Над местом предполагаемого введения стержня кожу прокалывают скальпелем, вводят троакар, на вершине полукруглости кости, обращенной к плоскости введения стержней, троакар устанавливают в устойчивое положение. После этого стилет извлекают, а через оставшуюся в ране канюлю троакара (используемую в качестве защитника) сверлят канал под стержень. Заверливание канала, как и последующее введение стержня, выполняют перпендикулярно к продольной оси сегмента на уровне введения и параллельно смежным стержням (насколько это представляется возможным). Канал сверлят на низких (не более  $5 \text{ с}^{-1}$ ) оборотах дрели. Необходимо осуществлять остановки для предупреждения перегрева сверла и ожога стенок костного канала. Это необходимо для предупреждения остеолита в области стояния стержней и, как следствие, — потери стабильности в системе «кость — опорный элемент». Диаметр сверла не превышает конечного диаметра носовой части стержня (при диаметре стержня 6 мм диаметр сверла должен быть не более 3 мм, а при диаметре стержня 5 мм — менее 2,5 мм). Затем в костный канал вводят стержень, закрепленный в специальной рукоятке за резьбу хвостовой части. Введение стержня осуществляется плавно, без остановок для предупреждения его заклинивания в костном канале. Во время контакта носовой части стержня с контралатеральным кортикальным слоем ощущается заметное возрастание сопротивления дальнейшему введению. После этого для окончательной установки стержня необходимо выполнить два–три полных оборота рукоятки стержнедержателя, для того чтобы носовая часть стержня вышла за пределы контралатерального кортикального слоя на 1–2 мм. Необходимо отметить, что вследствие недостаточной глубины введения стержня (стержень не выходит за пределы контралатерального кортикального слоя) происходит расшатывание и, как следствие, — нарушение устойчивости стержня. Выход носовой части стержня более 4 мм за пределы контралатерального кортикального слоя приводит к опасности ранения сосудисто-нервных образований. При введении опорных элементов вблизи области росткового хряща необходимо соблюдать особую осторожность. Проведение

стержней через зоны роста костей и патологические очаги недопустимо.

Остеотомию выполняют на вершине деформации. Крайне нежелательно производить остеотомию на участке кости, пораженном диспластическим или доброкачественным опухолевым процессом. Остеотомию проводят двумя способами:

- открытым классическим способом;
- кортикотомией.

Преимущество кортикотомии заключается в меньшей травматизации мягких тканей и, как следствие, — в меньшей кровопотери, меньшей вероятности нарушения трофики костных фрагментов.

**Результаты и их обсуждение.** При анализе клинического материала отмечены следующие клинические ситуации. При поражении однокостных сегментов (плеча, бедра) происходит укорочение данного сегмента и деформация на одном или нескольких уровнях. В данном случае необходимо после предоперационной подготовки и разметки произвести введение стержней, остеотомию на вершине (или вершинах) деформации с последующим монтажом стержневого АВФ (Патент Украины 58274А. Пристрій для позаосередкового остеосинтезу. Опубл. 08.11.2002). Величина коррекции зависит от этиологии, величины деформации и возраста пациента. При удлинении более 30 % исходной длины существует опасность возникновения подвывиха или вывиха в смежных суставах. В этих случаях применяют вытяжение за аппарат, манжеточное вытяжение за голень, фиксацию смежного сегмента в аппарате.

Другая ситуация отмечается при деформации и укорочении двукостных сегментов (предплечья, голени). В силу биомеханической неравнозначности костей голени производят остеотомию (при необходимости — резекцию) малоберцовой кости, остеотомию большеберцовой кости на вершине (или вершинах) деформации с последующим монтажом стержневого АВФ только на большеберцовую кость. При необходимости применяют дополнительную фиксацию спицей головки малоберцовой кости или наружной лодыжки.

Укорочение и деформация какой-либо кости предплечья приводят к резкому нарушению функции всей верхней конечности и кисти.

Способы коррекции выбирали в зависимости от вариантов укорочения и деформации костей предплечья:

1. *Равномерное укорочение и деформация обеих костей предплечья.* В данном случае остеотомию выполняют на вершине деформации каждой кости предплечья. При наличии вершин деформации на двух и более уровнях

производят остеотомию на вершинах деформаций и их коррекцию. В дальнейшем проводят равномерную дистракцию и коррекцию каждой кости на необходимую величину.

**2. Укорочение одной кости предплечья и деформация другой.**

• *Укорочение локтевой кости с деформацией лучевой кости и вывихом ее головки.* В данном случае вначале аппарат монтируют на локтевую кость. Производят остеотомию на вершине (вершинах) деформации и дистракцию до момента пространственного соответствия головки лучевой кости головке латерального мыщелка плечевой кости. После этого производят монтаж аппарата на лучевую кость, остеотомию ее на вершине деформации, при необходимости — дистракцию. Раздельная фиксация позволяет проводить независимую коррекцию и удлинение костей. При необходимости два аппарата могут быть связаны в одну динамическую систему.

• *Укорочение лучевой кости с деформацией локтевой кости.* В данном случае аппарат сначала монтируют на лучевую кость, производят остеотомию (одну или несколько) на уровне вершины (вершин) деформации с последующей дистракцией на запланированную величину. При выравнивании длины костей предплечья производят монтаж аппарата и остеотомию локтевой кости с последующей симметричной дистракцией.

**3. Сегментарная резекция пораженного участка кости с последующим билокальным замещением.** При поражении одной кости предплечья патологическим очагом на эту кость монтируют трехсекционный стержневой аппарат, производят сегментарную резекцию кости. После этого выполняют остеотомию этой же кости на выбранном уровне (при наличии деформации — на ее вершине). Затем осуществляют перемещение костного фрагмента и билокальное замещение дефекта. При наличии деформации и укорочения второй кости монтаж аппарата, корригирующую остеотомию с последующим дистракционным остеосинтезом могут проводить параллельно.

**4. Удаление пораженного дистального эпифиза одной кости предплечья.** При тотальном поражении эпифиза одной кости предплечья производят его резекцию до уровня здоровой костной ткани. После этого на оставшуюся часть диафиза кости монтируют аппарат. Производят остеотомию и дистракционный остеосинтез до замещения резецированного эпифиза с небольшим переудлинением с учетом последующего роста сегмента.

#### **Послеоперационное ведение больных**

**1. Период дистракции.** Дистракция начинается после стихания болей на 3–10-е сутки в зависимости от этиологии, характера контак-

та фрагментов на контрольной послеоперационной рентгенограмме и возраста больного (чем меньше возраст, тем раньше начинается дистракция). В зависимости от возраста выбирают и начальный темп дистракции (1–1,5 мм/сут в 4–6 приемов). Постепенно темп дистракции уменьшается; при больших величинах удлинения (более 30 % исходной длины сегмента) перед окончанием дистракции скорость ее снижается до 0,5 мм/сут, либо делается пауза 1–2 дня в неделю.

Режим перевязок в области стержней обычный. При наличии значительного массива мягких тканей в области стержней в процессе дистракции образуются каналы, по которым может отходить серьезное отделяемое. В этих случаях перевязки производят с гипертоническими растворами.

Для облегчения переносимости дистракции используют иглорефлексотерапию, способствующую снятию миотонических реакций и купированию воспалительных явлений. Гиперкоррекцию и переудлинение костей проводят в зависимости от этиологических факторов, величины поражения зон роста, возраста пациента.

**2. Особенности периода фиксации.** По окончании периода дистракции больные могут быть выписаны на амбулаторное лечение. Им назначают режим постепенного увеличения нагрузки на оперированную конечность по оси. Проводят активную разработку движений в смежных суставах. При возникновении воспалительного инфильтрата в области стержней назначают курс физиотерапии (УВЧ, КУФ).

Длительность периода зависит от величины достигнутого удлинения и скорости созревания дистракционного регенерата. В целях стимуляции созревания регенерата используют магнитотерапию, продольный электрофорез с микроэлементами, ультразвуковую терапию, медикаментозную стимуляцию репаративного регенерата.

Незадолго до снятия аппарата используют режим «тренировки» дистракционного регенерата: смена режима компрессии и дистракции по 0,5–0,7 мм 2 раза в неделю. Затем в течение 10–14 дней снимают фиксирующее усилие на направляющих штангах путем раскручивания гаек при сохраняющейся полной нагрузке. Если в этот период не появляются боли на уровне дистракционного регенерата или деформация на этом уровне, то направляющие резьбовые штанги удаляют. Через 4–5 сут аппарат демонтируют.

**3. Особенности демонтажа АВФ.** Демонтаж аппарата производят под внутривенной анестезией. Демонтируют систему внешних опор, стержни удаляют, выкручивают из кос-



ти. Накладывают повязки на отверстия в местах введения стержней, при необходимости сегмент фиксируют съемным ортезом или гипсовой лонгетной повязкой для окончательной перестройки регенерата. Использование ортеза позволяет проводить интенсивную разработку в смежных суставах и предотвращает переломы дистракционного регенерата при чрезмерном силовом воздействии (падении на оперированную конечность).

При коррекции деформаций и укорочения конечностей с применением стержневых АВФ получены следующие результаты: средняя величина удлинения — 34 % начальной длины сегмента (максимальная — 56 %, минимальная — 22 %); средняя величина угловой коррекции — 38°; среднее значение лечебного индекса — 28 дней/см (минимальная — 24 дня/см, максимальная — 41 день/см).

### Список литературы

1. Бурин М.Д., Гузенко С.О., Деликатный О.В. и др. Применение аппаратов внешней фиксации в детской ортопедии и травматологии. Вісн. ортопедії, травматології та протезування 2001; 1: 83–85.
2. Илизаров Г.А. Некоторые теоретические и клинические аспекты чрескостного остеосинтеза с позиций открытых нами общебиологических закономерностей. Эксперим.-теор. и клин. аспекты чрескостного остеосинтеза: Тез. докл. Курган, 1986: 7–12.
3. Новикова Е.Б. Профилактика и лечение некоторых осложнений при применении аппаратов наружной костной фиксации с использованием методов рефлексотерапии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1981. 16 с.
4. Соломин Л.Н., Евсеева С.А., Пусева М.Е. Сравнительная оценка жесткости остеосинтеза локтевой кости различными типами чрескостных аппаратов. Гений ортопедии 1999; 3: 41–44.
5. Корж А.А., Рынденко В.Г., Осипов Б.А. и др. Применение стержневых аппаратов внешней фиксации в травматологии и ортопедии. X съезд травматологов-ортопедов Украины: Тез. докл. Одесса, 1987; 2: 15–16.
6. Хмызов С.А. Удлинение и коррекция деформаций бедра у детей и подростков компрессионно-дистракционным аппаратом на основе стержней: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1993. 17 с.

### ТЕХНОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ КЕРОВАНОГО ОСТЕОСИНТЕЗУ З ВИКОРИСТАННЯМ СТЕРЖНЕВИХ АПАРАТІВ ЗОВНІШНЬОЇ ФІКСАЦІЇ

С.О. Хмызов, О.А. Тихоненко, Г.В. Кікош

Використано досвід лікування деформацій та скорочення кінцівок різного генезу із застосуванням стержневих апаратів зовнішньої фіксації у 480 пацієнтів. Вивчено особливості технології оперативних втручань: необхідність відмічати шкірні проєкції акупунктурних точок та проєкції ходу каналів; необхідність виконувати остеотомію над вершиною деформації (неможливо виконувати остеотомію над патологічним вогнищем); необхідність застосовувати режим «тренування» дистракційного регенерату перед демонтажем апарату.

**Ключові слова:** позаосередковий компресійно-дистракційний остеосинтез, апарат зовнішньої фіксації, скорочення, деформація, дефект кісток кінцівок.

### TECHNOLOGICAL PECULIARITIES OF BONE TRANSPORT WITH USE OF ROD APPARATUS

S.A. Chmyzov, A.A. Tichonenko, G.V. Kykosh

The experience of treatment of 480 patients with shortening and deformations of extremities has been described. Peculiarities of operative treatments were studied: the mark of acupuncture points and meridians is necessary for treatment; the level of the osteotomy must be over the top of deformation; the treading of the distraction regenerate must be performed before the remove the apparatus.

**Key words:** bone transport, rod apparatus, shortening and deformations of extremities.

Поступила 23.09.2003

## К ВОПРОСУ О НЕСТАБИЛЬНОСТИ НОЖКИ БЕСЦЕМЕНТНОГО ЭНДОПРОТЕЗА ТАЗОБЕДРЕННОГО СУСТАВА

*Д.Е. Петренко*

*Институт патологии позвоночника и суставов им. профессора М.И. Ситенко  
АМН Украины, г. Харьков*

Представлено клиническое исследование 26 больных с нестабильностью компонентов бесцементного эндопротеза тазобедренного сустава. Установлено, что в ряде случаев причиной нестабильности ножки является недостаточный по величине контакт между имплантатом и стенками канала бедренной кости.

**Ключевые слова:** ранняя асептическая нестабильность, ножка эндопротеза, первичная стабилизация.

Современный мировой уровень оказания помощи больным с патологией тазобедренного сустава характеризуется широким применением и эффективным использованием эндопротезов. Эндопротезирование является оперативным вмешательством, методика которого достаточно хорошо освоена в техническом плане [1]. Однако, несмотря на значительные достижения в данной области, возникают осложнения, среди которых чаще всего (в 10–15 % случаев) имеет место ранняя асептическая нестабильность ножки имплантата, возникающая в первые 5 лет после операции [2]. Судить о важности этой проблемы можно хотя бы по тому факту, что в клинике патологии суставов Института патологии позвоночника и суставов им. профессора М.И. Ситенко АМН Украины (ИППС) 40,4 % всех ревизионных операций производится в связи с ранней асептической нестабильностью компонентов эндопротеза [3].

Ранняя асептическая нестабильность ножки имплантата возникает вследствие факторов [4, 5], указанных на рис. 1.

Из анализа литературы следует, что выявлению и профилактике большинства причин

возникновения нестабильности уделяется значительное внимание [6–8]. Однако до сих пор в достаточной мере не исследовано, насколько распространенной причиной в развитии нестабильности является недостаточный контакт между внешней поверхностью имплантата и стенками канала бедренной кости.

Целью настоящего исследования явилось установить значимость недостаточного контакта между ножкой эндопротеза и стенками канала бедренной кости как этиологического фактора ранней асептической нестабильности ножки бесцементного эндопротеза.

**Материал и методы.** Проведен ретроспективный анализ историй болезней 26 пациентов с нестабильностью эндопротеза, которые находились на лечении в клинике патологии суставов ИППС в период с 2000 по 2003 г. В табл. 1 представлено распределение больных исследуемой группы по возрасту и полу, а в табл. 2 — по срокам развития нестабильности имплантата.

Из исследуемой группы были отобраны пациенты, у которых возникла нестабильность ножки эндопротеза или обоих компо-

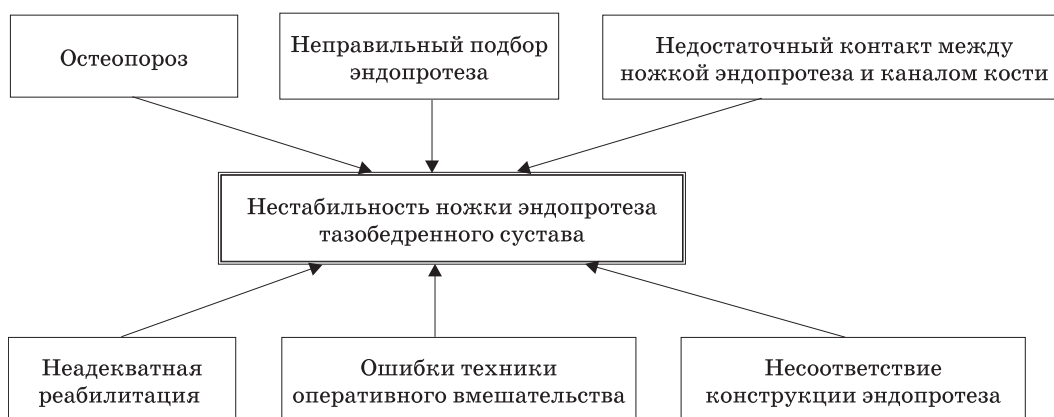


Рис. 1. Принципиальная схема факторов, вызывающих нестабильность ножки бесцементного эндопротеза тазобедренного сустава

Таблица 1. Распределение больных с нестабильностью эндопротеза по возрасту и полу

Пол	Возраст, годы				Всего
	до 40	41–50	51–60	более 60	
Мужчины	2	–	1	1	4
Женщины	4	5	8	5	22
Всего	6	5	9	6	26

Таблица 2. Распределение больных в зависимости от сроков развития нестабильности компонентов эндопротеза

Компонент	Срок развития нестабильности	
	до 5 лет	более 5 лет
Чашка	4	2
Ножка	3	–
Оба компонента	12	5
Всего	19	7

нентов в первые 5 лет после оперативного вмешательства (15 пациентов).

Проведено ретроспективное исследование степени контакта между ножкой эндопротеза и каналом бедренной кости у этих больных согласно известной методике [8], которая заключается в создании компьютерной модели канала бедренной кости пациента и «виртуальном» сопоставлении последней с моделью ножки эндопротеза.

Специально разработанная компьютерная программа определяла степень контакта между ножкой и костным каналом.

**Результаты и их обсуждение.** Из 26 пациентов с нестабильностью компонентов эндопротеза у 19 (73 %) развилась ранняя асептическая нестабильность, у 15 из них (57 % всех больных) — нестабильность ножки или обоих компонентов эндопротеза.

Из этих 15 больных у 6 (40 %) пациентов степень контакта между внешней поверхностью имплантата и стенками канала бедренной кости составила менее 60 % (среднее значение контакта — 45,6 %), у остальных пациентов этот показатель составил более 60 % (в среднем 75 %). При этом операция бесцементного эндопротезирования первым 6 пациентам была выполнена по показаниям. У 2 (11 %) пациентов нестабильность развилась в результате перелома бедренной кости, возникшего вследствие адекватной по силе травмы. Еще у 2 (11 %) пациентов нестабильность возникла в результате развития остеопороза и неадекватно построенных реабилитационных мероприятий (ранней нагрузки). Пяти (30 %) пациентам операция бесцементного эндопротезирования была выполнена не по показаниям, т. е. необходимо было применение цементной фиксации.

Приведем клинический пример.

Больной П., 36 лет, поступил в клинику патологии суставов ИППС 25.10.00 с жалобами на боль и нарушение опороспособности левой нижней конечности. Из анамнеза заболевания известно, что в 1996 г. у больного был переломовывих левого тазобедренного сустава. В начале проводилось консервативное лечение, а по истечении 6 мес в другой клинике произведено тотальное эндопротезирование левого тазобедренного сустава эндопротезом ХНИИОТ. Тем не менее боль в этом суставе возникла сразу после полного нагружения конечности.

При анализе послеоперационных рентгенограмм установлено, что величина контакта между ножкой и каналом бедренной кости составила 40 %. Индекс Romagnoli — 3 балла.

Объективно определялось резкое снижение амплитуды движений в левом тазобедренном суставе до 60°, укорочение левой нижней конечности на 4 см. Передвигается с помощью дополнительной опоры (костыли).

На рентгенограммах тазобедренного сустава определяются признаки нестабильности обоих компонентов эндопротеза: зона остеолитизации вокруг обоих компонентов эндопротеза, миграция ножки в дистальном направлении, протрузия чашки (рис. 2, а).

На основании проведенного клинорентгенологического обследования установ-

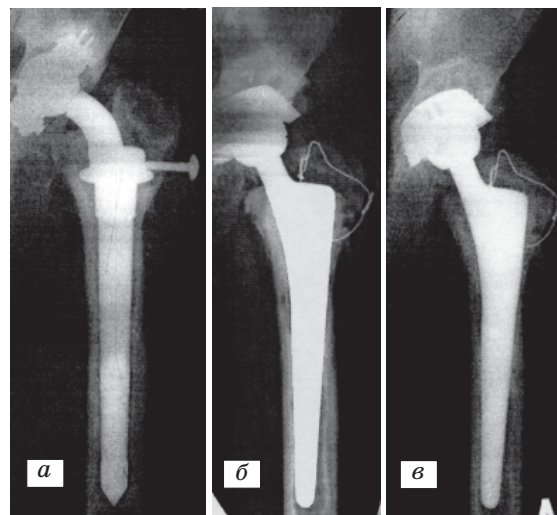


Рис. 2. Рентгенограммы больного П. с нестабильностью эндопротеза (а); после реэндопротезирования (б); через 6 мес после реэндопротезирования (в)

лен диагноз «переломовывих левого тазобедренного сустава, состояние после эндопротезирования эндопротезом ХНИИОТ; нестабильность обоих компонентов эндопротеза».

Установлены показания, и 09.11.01 проведена операция: замена эндопротеза на протез Инмед, с костной аллопластикой полостных дефектов проксимальной части бедренной кости и центрального дефекта впадины (рис. 2, б).

При анализе послеоперационных рентгенограмм установлено, что значение контакта между имплантатом и стенками канала бедренной кости составляет 80 %.

На контрольном осмотре через 1 год больной жалоб не предъявлял, передвигался самостоятельно без дополнительной опоры. Амплитуда движений в левом тазобедренном суставе 100°. На рентгенограмме признаков нестабильности не выявлено (рис. 2, в).

Из приведенного клинического примера следует, что, несмотря на проведение эндопротезирования больного по показаниям, в результате неправильного подбора типоразмера

эндопротеза не было достигнуто достаточного контакта между ножкой и каналом бедренной кости. Именно это обстоятельство сыграло роль в развитии ранней асептической нестабильности имплантата.

#### Выводы

Ранняя асептическая нестабильность эндопротеза тазобедренного сустава является одним из основных осложнений эндопротезирования. Наряду с такими причинами, как остеопороз, нарушение техники операции, неправильно осуществляемые реабилитационные мероприятия и т. д., немаловажную роль играет недостаточный по величине контакт между внешней поверхностью имплантата и стенками канала бедренной кости.

В 40 % случаев ранняя асептическая нестабильность ножки была вызвана этим фактором. В связи с этим, на наш взгляд, является необходимым применение методики предоперационного определения возможной величины контакта ножки эндопротеза со стенками канала бедренной кости.

#### Список литературы

1. Корж А.А., Танькут В.А. Эндопротезирование тазобедренного сустава: Актуальность и перспективы. Ортопедия, травматология и протезирование 1995; 4: 4–8.
2. Рыбачук О.И. Ошибки и осложнения при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава. Там же. 1997; 2: 13–19.
3. Филиппенко В.А., Танькут В.А., Бансал Алок. Ревизионное эндопротезирование тазобедренного сустава. Мат. 13-го з'їзду ортопедів та травматологів України. Донецьк, 2001: 128–130.
4. Рыбачук О.И., Кукуруза Л.П., Торчинський В.П., Сулима О.М. Тотальне ревізійне эндопротезування кульшового суглоба з приводу ранньої асептичної нестабільності. Так само: 121–123.
5. Шерепо К.М. Асептическая нестабильность при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава: Экспериментально-морфологические, биомеханические и клинико-статические исследования: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 1990. 48 с.
6. Корж О.О., Танькут В.О., Філіпенко В.А. Эндопротезування суглобів як етап розвитку ортопедичної артрології. Укр. наук.-практ. конф. «Эндопротезування суглобів: Показання, техніка, помилки». К.; Дніпропетровськ, 1997: 21–23.
7. Лоскутов А.Е., Никифоров И.А. Эндопротезирование тазобедренного сустава. Состояние проблемы и тенденции развития. Ортопедия, травматология и протезирование 2002; 1: 94–101.
8. Филиппенко В.А., Танькут В.А., Жигун А.И., Петренко Д.Е., Конарева Н.Н. Система подбора оптимальной конструкции эндопротеза тазобедренного сустава. Мат. VII съезда травматологов-ортопедов Республики Беларусь. Мн., 2000: 363–364.

#### ДО ПИТАННЯ ПРО НЕСТАБІЛЬНІСТЬ НІЖКИ БЕЗЦЕМЕНТНОГО ЕНДОПРОТЕЗА ТАЗОСТЕГНОВОГО СУГЛОБА

*Д.Є. Петренко*

Представлено клінічне дослідження 26 хворих з нестабільністю компонентів безцементного эндопротеза тазостегнового суглоба. Встановлено, що у низці випадків причиною нестабільності є недостатній за своєю величиною контакт між імплантатом та стінками каналу стегнової кістки.

**Ключові слова:** *рання асептична нестабільність, ніжка эндопротеза, первинна стабілізація.*

#### DESTABILITY OF STEM OF CEMENTLESS HIP ENDOPROSTHESIS OF COXOFEMORAL JOINT

*D.Ye. Petrenko*

Clinical investigation of 26 patients with destability of cementless hip endoprosthesis of coxofemoral joint is presented. So we defined that in some cases destability appears due to insufficient contact between implant and bone tissue of the femur.

**Key words:** *early aseptic destability, stem of hip endoprosthesis, primary stabilisation.*

*Поступила 10.04.2003*

## АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

### РЕОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ КРОВІ У ВАГІТНИХ ВИСОКОГО РИЗИКУ ТА ЇХНІХ НОВОНАРОДЖЕНИХ І ЗНАЧЕННЯ ЦИХ ПОКАЗНИКІВ ДЛЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ДІАГНОСТИКИ АНТЕ- ТА ІНТРАНАТАЛЬНОГО ХАРАКТЕРУ ГІПОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ ЦНС ПЛОДУ

*О.В. Мерцалова, В.В. Лазуренко, О.М. Феськов, Е.В. Горбатовська*

*Харківський державний медичний університет*

Описан характер порушень мікроциркуляції, зокрема змін реологічних властивостей крові, у вагітних високого ризику з гіпоксичними ураженнями ЦНС плоду. Встановлено, що виявлені порушення реологічних властивостей крові (підвищена в'язкість, збільшення показника гематокриту) призводять до виникнення гемоконцентрації, ступінь якої збільшується в міру прогресування ступеня тяжкості гіпоксичного ураження ЦНС плоду. Гемореологічні зміни призводять до уповільнення кровотоку у даних вагітних і внаслідок цього до розвитку хронічної гіпоксії плоду. Детальний аналіз розвитку порушень реологічних властивостей крові у вагітних високого ризику та їхніх новонароджених може суттєво доповнити низку диференційно-діагностичних критеріїв анте- та інтранатальних гіпоксичних уражень плоду і новонароджених.

**Ключові слова:** мікроциркуляція, реологічні властивості крові, вагітність високого ризику, гіпоксичні ураження ЦНС плоду.

На всіх етапах розвитку клінічної та соціальної медицини проблема перинатальних уражень ЦНС плоду і новонароджених посідає чільне місце, оскільки саме вони є однією з найчастіших причин перинатальної смертності та інвалідності з дитинства [1]. У сучасному акушерстві вважається за доведений той факт, що провідною причиною перинатальних уражень ЦНС є гіпоксія. Внутрішньоутробною гіпоксією плоду вважаються такі стани, які розвиваються внаслідок хронічного або гострого порушення кровообігу у системі мати-плацента-плід у вагітних високого ризику. При цьому під вагітністю високого ризику розуміють таку вагітність, коли увесь період внутрішньоутробного розвитку плоду триває на тлі мультифакторіальних негативних впливів. Однією з важливих причин внутрішньоутробної гіпоксії плоду у вагітних високого ризику є патологічні зміни у системі мікроциркуляції [2], основною патогенетичною ланкою яких є зміни реологічних властивостей крові. Однак, незважаючи на значущість проблеми, особливості реологічних властивостей крові вагітних високого ризику

з різними варіантами гіпоксичних уражень ЦНС плоду та їхніх новонароджених є недостатньо вивченими. У той же час такі дані можуть сприяти не тільки уточненню патогенезу гіпоксичних уражень ЦНС плоду і профілактичних схем лікування вагітних високого ризику, але й розробці нових диференційно-діагностичних критеріїв анте- та інтранатального ураження ЦНС плоду.

У зв'язку з цим метою даного дослідження було вивчити характер змін реологічних показників крові у вагітних високого ризику з гіпоксичними ураженнями ЦНС плоду різного ступеня тяжкості та їхніх новонароджених, уточнити їхню роль і значення у патогенезі формування перинатальних гіпоксичних уражень ЦНС, а також розробити диференційно-діагностичні критерії характеру (анте- або інтранатального) походження церебральних уражень.

**Матеріал і методи.** Обстежено 69 вагітних високого ризику в III триместрі вагітності та їхніх новонароджених у перші 3 дні після народження. Цілою низкою біохімічних досліджень у обстежених вагітних було діагностова-

но внутрішньоутробну гіпоксію плоду. Методом магнітно-резонансної томографії був виявлений такий характер гіпоксичних уражень ЦНС плоду: функціональний — 31 випадок, ішемічний — 25, геморагічний — 13. При доплерометричних дослідженнях патології кровообігу у системі мати-плацента-плід встановлено такі ступені тяжкості виявлених гіпоксичних уражень ЦНС плоду: функціональні — ураження легкого ступеня, ішемічні — середнього ступеня тяжкості, геморагічні — тяжкого ступеня.

Реологічні властивості крові оцінювали шляхом визначення в'язкості крові та гематокриту. В'язкість крові визначали після центрифугування за допомогою стандартної шкали центрифуги («Radiometr», Данія). Як контроль досліджено 50 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності та їхніх новонароджених. При цьому у даній групі дослідження проведені з урахуванням наявності або відсутності ускладнень пологів.

**Результати.** У обстежених вагітних високого ризику відмічаються такі ускладнення: вік більше 30 років, наявність артеріальної гіпертензії, цукрового діабету, наявність в анамнезі гінекологічних захворювань, загрози переривання та невиношування вагітності, синдром затримки розвитку плоду, гестоз різного ступеня тяжкості.

У табл. 1 наведено характеристику реологічних властивостей крові у обстежених вагітних з урахуванням ступеня тяжкості гіпоксичних уражень ЦНС плоду, що були діагностовані.

Наведені у табл. 1 дані свідчать про збільшення показників гематокриту і в'язкості крові у обстежених вагітних, причому ступінь вираженості цих змін корелював зі ступенем тяжкості ураження ЦНС плоду. Привертає

увагу залежність в'язкості крові від величини гематокриту. У табл. 2 наведено характеристику реологічних властивостей крові у новонароджених обстежених вагітних.

Отримані дані свідчать про односпрямованість змін реологічних властивостей крові у вагітних високого ризику та їхніх новонароджених. Ці зміни також корелювали зі ступенем тяжкості гіпоксичного ураження ЦНС плоду. Привертає увагу той факт, що у контрольній групі вагітних з фізіологічним перебігом вагітності, але з ускладненнями пологів також відмічалися зміни реологічних властивостей крові новонароджених, які можна було зіставити з такими у групі новонароджених з ураженнями ЦНС легкого та середнього ступенів тяжкості. З урахуванням того, що у даних жінок не було діагностовано хронічної антенатальної гіпоксії, зміни, які були виявлені, можуть вказувати на їхній інтранатальний характер.

**Обговорення.** Отримані дані дозволяють вважати, що зміни реологічних властивостей крові у вагітних високого ризику призводять до розвитку порушень кровотоку у системі мікроциркуляції, що зумовлює метаболічні та дистрофічні зміни у тканинах плодів, ацидоз, який супроводжується порушенням в'язкості й вмісту гематокриту. Останнє, у свою чергу, призводить до подальшого порушення мікроциркуляції та стану обмінних процесів у життєво важливих органах і тканинах плоду, зумовлюючи тим самим розвиток різних варіантів гіпоксичних уражень ЦНС. Існування подібного порочного кола несприятливо відбивається і на процесах адаптації новонароджених до внутрішньоутробного життя. Таким чином, лікувально-профілактичні заходи, що спрямовані на зниження частоти розвитку гіпоксичних уражень ЦНС плоду

*Таблиця 1. Характеристика реологічних властивостей крові у обстежених вагітних в залежності від ступеня тяжкості діагностованих гіпоксичних уражень ЦНС плоду*

Показник реологічних властивостей крові	Гіпоксичне ураження ЦНС плоду			Контрольна група (n=50)
	легке (n=31)	середньотяжке (n=25)	тяжке (n=13)	
Гематокрит, %	31,5±2,4	37,0±1,9	39,00±0,73	30,0±4,8
В'язкість крові, сП	7,0±2,6	12,0±2,2	16,0±1,5	5,0±2,1

*Примітка.* Тут і в табл. 2  $p < 0,05$  при порівнянні показників різних груп.

*Таблиця 2. Характеристика реологічних властивостей крові у новонароджених від обстежених вагітних*

Показник реологічних властивостей крові	Ураження ЦНС новонароджених			Контрольна група при пологах	
	легке (n=31)	середньотяжке (n=25)	тяжке (n=13)	ускладнених (n=20)	без ускладнень (n=30)
Гематокрит, %	49,6±0,6	42,4±0,9	36,3±0,4	50,1±0,3	58,3±0,7
В'язкість крові, сП	35,2±0,7	41,3±0,8	47,2±1,3	34,2±1,0	22,2±1,1

у вагітних високого ризику, повинні містити у собі комплекс заходів, який усував би у них порушення реологічних властивостей крові, що може призвести до поліпшення матково-плацентарного кровообігу і внаслідок цього позитивно впливати на мікроциркуляцію плоду. Односпрямованість змін реологічних властивостей крові у вагітних високого ризику та їхніх новонароджених стала основою для розробки нового способу диференційної діагностики анте- та інтранатального характеру церебральних уражень плоду і новонароджених шляхом визначення показника в'язкості крові у здорових вагітних з високим ризиком розвитку перинатальних гіпоксичних уражень ЦНС плоду та у їхніх новонароджених. При збільшенні показників в'язкості крові і у вагітної, і у новонародженого діагностують антенатальні церебральні ураження ЦНС, а при нормальних показниках в'язкості крові у вагітної та їх підвищенні лише у новонародженого — інтранатальні ураження ЦНС [3].

#### Список літератури

1. Грищенко В.И. Современные методы диагностики и лечения поздних токсикозов беременных. М.: Медицина, 1997. 254 с.
2. Савельева Г.М., Джигелегова Г.Д., Шалина Р.И. Гемореология в акушерстве. М.: Медицина, 1986. 238 с.
3. Патент України 27095. Спосіб диференційної діагностики анте- і інтранатального церебральних ушкоджень у плода і новонародженого. Мерцалова О.В. Опубл. 28.02.2000, бюл. 1. 3 с.

#### РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА КРОВИ У БЕРЕМЕННЫХ ВЫСОКОГО РИСКА И ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ И ЗНАЧЕНИЕ ЭТИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ АНТЕ- И ИНТРАНАТАЛЬНОГО ХАРАКТЕРА ГИПОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЦНС ПЛОДА

*О.В. Мерцалова, В.В. Лазуренко, А.М. Феськов, Э.В. Горбатовская*

Описан характер нарушений микроциркуляции, в частности измененных реологических свойств крови, у беременных высокого риска с гипоксическими поражениями ЦНС плода. Установлено, что выявленные нарушения реологических свойств крови (повышенная вязкость, увеличение показателя гематокрита) приводят к возникновению гемоконцентрации, степень которой увеличивается по мере прогрессирования степени тяжести гипоксического поражения ЦНС плода. Гемореологические изменения приводят к замедлению кровотока у этих беременных и вследствие этого к развитию хронической гипоксии плода. Детальный анализ развития нарушений реологических свойств крови у беременных высокого риска и их новорожденных может существенно дополнить ряд дифференциально-диагностических критериев анте- и интранатальных гипоксических поражений плода и новорожденных.

**Ключевые слова:** микроциркуляция, реологические свойства крови, беременность высокого риска, гипоксические поражения ЦНС плода.

#### BLOOD RHEOLOGICAL PROPERTIES IN HIGH-RISK PREGNANT WOMEN AND THEIR NEW-BORN CHILDREN AND IMPORTANCE OF THESE PARAMETERS FOR THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ANTE- AND INTRANATAL CHARACTER OF FETAL CNS HYPOXIC INJURY

*O.V. Mertsalova, V.V. Lazurenko, O.M. Fes'kov, E.V. Gorbatovska*

The character of microcirculatory impairments, among which changes of blood rheological properties played an important role, in high-risk pregnant women with fetal CNS hypoxic injuries was described. Impairments of blood rheological properties found out (increased viscosity, an elevation of hematocrit) resulted in appearance of hemoconcentration. Its level increased in proportion with progression of a heaviness level of the fetal CNS hypoxic injury. These hemorheological changes led to slowing down of blood flow in the pregnant women, thus promoting a development of chronic fetal hypoxia. A detailed analysis of development of impairment of the blood rheological properties in high-risk pregnant women and their new-born children might be a significant supplement to differential diagnostic criteria for ante- and intranatal hypoxic injuries of fetus and new-born children.

**Key words:** microcirculation, blood rheological properties, high-risk pregnancy, fetal CNS hypoxic injuries.

Поступила 14.04.2003

## АССОЦИАЦИИ АЛЛЕЛЕЙ ЛОКУСА HLA-B С ОСОБЕННОСТЯМИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И ПОСЛЕРОДОВОГО ПЕРИОДА

*Д.Е. Барковский*

*Запорожский государственный медицинский университет*

Выделены прогностически значимые аллели локуса HLA-B для диагностики осложнений беременности, родов и послеродового периода. Относительно благоприятный прогноз для течения беременности и родов сочетается с наличием у женщины аллелей HLA-B13, 40, 41, тогда как патологическое течение беременности и родов ассоциировано с наличием аллелей HLA-B5, 7, 8, 14, 16, 22, 27, 35. Такие аллели локуса HLA-B, как HLA-B12, 13, 18, 21, 40, 41, имеют противоположно направленное прогностическое значение.

**Ключевые слова:** *главный комплекс гистосовместимости, HLA-система, физиологическая и патологическая беременность, роды, послеродовой период.*

Профилактическое направление отечественного акушерства с развитием современных технологий требует постоянного совершенствования на основе поиска более точных критериев риска возникновения патологии беременности, родов и послеродового периода. Оптимизация ранее обозначенных в руководствах, монографиях и методических рекомендациях факторов риска акушерской и перинатальной патологии должна базироваться на использовании методик, позволяющих на молекулярном уровне с высокой степенью вероятности еще до возникновения беременности прогнозировать возможный риск развития акушерской патологии. По нашему мнению, данному требованию отвечает определение наличия у женщины аллелей локусов HLA-системы, ассоциированных с акушерской патологией.

При анализе частоты распределения HLA-антигенов у беременных и их плодов при физиологической и осложненной гестозом 2-й половины беременности, проведенном М.А. Тарасовой [1], выявлено доминирование частоты антигенов HLA-B7, 17, 27 при наличии гестоза, что, по мнению автора, свидетельствует о значении генетических факторов в патогенезе данного осложнения беременности путем регуляции иммунологических взаимоотношений между организмом матери и плода генами HLA-системы или тесно сцепленными с ними другими генами. Автор предполагает, что у беременных с наличием ассоциации гестоза 2-й половины беременности с антигенами HLA-системы имеется недостаточность иммунорегуляторных факторов, способствующих развитию иммунологических механизмов позднего гестоза. В работах [2, 3] показана ассоциация аллелей I класса HLA-системы с преэкламп-

сией и задержкой внутриутробного развития плода. Интерес исследователей к «классическим» локусам I класса HLA-системы, каким является локус HLA-B, не был столь значительным [1–6]. Основные исследования направлены на поиск взаимосвязей между характером акушерской патологии и «неклассическими» локусами I класса HLA-системы (HLA-G, HLA-E), а также аллелями локусов II класса HLA-системы, которые регулируют силу иммунного ответа, участвуют в координации межклеточных взаимоотношений иммунокомпетентных клеток, в презентации чужеродного антигена при его распознавании [7–13]. Учитывая эти сведения, актуальной является проблема детального изучения взаимосвязи аллелей локуса HLA-B женщины с течением беременности, родов и послеродового периода.

На данном этапе нами определена цель исследования — установить наличие у беременных ассоциаций между различными аллелями локуса HLA-B и особенностями клинического течения беременности, родов и послеродового периода.

**Материал и методы.** Частота распределения аллелей локусов HLA-B изучена у 294 первобеременных, в том числе: с физиологической беременностью, при патологическом течении в целом, а также при наиболее распространенных и/или тяжелых видах патологии беременности и родов, которые являются основными этиопатогенетическими факторами перинатальной заболеваемости и смертности. Отбор беременных проводили методом случайной выборки с 1-го триместра беременности без учета наличия экстрагенитальной и гинекологической патологии при условии пролонгирования беременности до конца 2-го триместра.



Определение антигенов HLA-B выполняли с помощью лимфоцитотоксического теста с использованием гистотипирующей панели HLA-A, B38 (Республиканский центр иммунологического типирования тканей, Межрегиональный центр иммуногенетики и гистотипирующих реагентов «Гисанс», Санкт-Петербург, Россия).

Для сравнительного анализа результатов исследования и разработки прогностических критериев степени риска акушерской патологии использовали математические и статистические методы, которые положены в основу современных принципов доказательной медицины (непараметрические методы анализа:  $\chi$ -квадрат, точный метод Фишера — и корреляционный анализ: вычисление коэффициентов Spearman (R) и Kendall ( $\tau$ ); вычисление относительного риска (RR) и разности рисков (FFD); величины специфичности и чувствительности диагностической значимости определения аллелей локуса HLA-B). Статистически достоверными считали различия при  $p < 0,05$ .

**Результаты и их обсуждение.** Патологическое течение беременности диагностировано у 20,2 % женщин с аллелью HLA-B16 ( $p < 0,01$ ) при наличии положительной корреляции ( $R=0,15$ ,  $p < 0,01$ ;  $\tau=0,15$ ,  $p < 0,001$ ) и  $RR=1,18$  ( $p < 0,01$ ). Разность рисков возникновения патологии беременности при наличии аллеля HLA-B16 составила 36,8 % ( $p < 0,01$ ) при низкой специфичности (18,2 %,  $p < 0,01$ ) и чувствительности метода (3,8 %,  $p < 0,01$ ). Специфичность (81,8 %,  $p < 0,01$ ) и достоверность (96,2 %,  $p < 0,01$ ) взаимосвязи между отсутствием физиологического течения беременности и наличием аллеля HLA-B16 (у 4,3 % женщин) прогностически значимые.

Между этим же аллелем локуса HLA-B и наличием экстрагенитальной патологии установлена взаимосвязь, которая выражается величиной корреляции 0,12 ( $p < 0,01$ ), значением относительного риска 1,55 ( $p < 0,05$ ) при разности рисков 15,7 % ( $p < 0,05$ ). Прогностическая значимость указанных взаимоотношений определяется специфичностью в 75,2 % ( $p < 0,05$ ) и чувствительностью в 61,5 % ( $p < 0,05$ ).

Частота невынашивания беременности в анализируемой группе клинического наблюдения не зависела от аллелей локуса HLA-B. Тем не менее определены взаимосвязи между аллелями локуса HLA-B и отдельными клиническими формами невынашивания беременности: угрозой прерывания беременности в 1-м и 2-м триместрах, угрозой преждевременных родов. Наличие аллелей HLA-B8, 14 сопровождается повышенным риском возникновения угрозы прерывания беременности в 1-м триместре гестации ( $RR=1,8$ ,  $p < 0,05$ ;

$FFD=22,6$  %,  $p < 0,05$ ). Противоположная зависимость обнаружена между данной патологией беременности и аллелями HLA-B12, 21, при наличии которых вероятность риска возникновения угрозы прерывания беременности в 1-м триместре снижается на 24,3 % ( $p < 0,01$ ). Специфичность диагностики данной патологии составила 66,1 % ( $p < 0,01$ ), а чувствительность — 84,4 % ( $p < 0,01$ ). Взаимосвязь между риском развития угрозы прерывания беременности во 2-м триместре и локусом HLA-B установлена для аллеля HLA-B18, при наличии которого риск возникновения данной патологии увеличивается на 27,4 % ( $p < 0,01$ ), коэффициент относительного риска составил 2,49 ( $p < 0,01$ ) при специфичности 87,2 % ( $p < 0,01$ ) и чувствительности 68,2 % ( $p < 0,01$ ). Наличие аллелей HLA-B13, 40, 41 у беременной сопровождается снижением риска возникновения угрозы прерывания беременности во 2-м триместре на 21,6 % ( $p < 0,05$ ), а при наличии аллелей HLA-B5, 35 — уменьшением риска угрозы преждевременных родов на 33,9 % ( $p < 0,01$ ).

При анализе данных установлена взаимосвязь между клиническими симптомами гестоза 1-й половины беременности и аллелями локуса HLA-B: HLA-B5, 35 и HLA-B12, 21, которые имеют взаимно противоположное направление воздействия. Для беременных с наличием аллелей HLA-B5, 35 характерно повышение риска возникновения раннего гестоза на 24,5 % ( $p < 0,01$ ) ( $RR=2,2$ ,  $p < 0,01$ ), тогда как у женщин с аллелями HLA-B12, 21 риск данного осложнения беременности снижен на 22,5 % ( $p < 0,05$ ).

Общая частота развития гестоза 2-й половины беременности не имела достоверных взаимосвязей с аллелями локуса HLA-B. Вместе с этим они были констатированы при анализе по отдельным клиническим формам позднего гестоза. Отеки беременных диагностированы у 35,7 % обследованных с наличием аллелей HLA-B12, 21 ( $p < 0,001$ ) и только у 16,2 % обследованных с отсутствием указанных аллелей. Сила корреляции составила 0,21 ( $p < 0,001$ ) при величине  $RR=2,0$  ( $p < 0,001$ ) и  $FFD=25,4$  % ( $p < 0,001$ ). Одновременно с этим аналогичные взаимосвязи выявлены между наличием аллелей HLA-B12, 21 у пациентки и диагностикой доклинической формы гестоза 2-й половины беременности — прегестоза ( $RR=1,26$ ,  $p < 0,05$ ;  $FDD=21,2$  %,  $p < 0,05$ ). Дополнительным фактором риска развития прегестоза также является наличие у женщины аллеля HLA-B16, что сопровождается повышением риска его возникновения на 19,5 % ( $p < 0,05$ ) при величине относительного риска 1,24 ( $p < 0,05$ ). В ходе анализа взаимосвязей между аллелями HLA-B и частотой пре-

эклампсии выявлена взаимосвязь только с общей частотой преэклампсии в группе клинического наблюдения при их отсутствии с частотой преэклампсии в зависимости от степени ее тяжести. Наличие аллелей HLA-B7, 22, 27 у беременных повышает риск развития преэклампсии на 19,3 % ( $p < 0,05$ ) при величине относительного риска 1,92 ( $p < 0,05$ ), силе корреляции 0,14 ( $p < 0,001$ ), специфичности 88,0 % ( $p < 0,05$ ) и чувствительности диагностического метода 76,9 % ( $p < 0,05$ ).

Частота анемии беременных и степень ее тяжести изменяется в зависимости от наличия аллелей HLA-B: прямо направленно — при аллелях HLA-B5, 16, 35; обратно направленно — при аллелях HLA-B13, 40, 41. У беременных с аллелями HLA-B5, 35 установлено увеличение риска развития анемии беременных на 19,2 % ( $p < 0,05$ ) и ее 1-й степени тяжести — на 23,7 % ( $p < 0,01$ ). Протективное влияние на частоту анализируемого осложнения беременности оказывает наличие у женщины аллелей HLA-B13, 40, 41, при котором риск развития анемии беременных снижается на 19,2 % ( $p < 0,01$ ) и риск ее прогрессирования до 2-й степени тяжести — на 28,0 % ( $p < 0,05$ ).

Клинические симптомы хронической фетоплацентарной недостаточности диагностированы у 37,8 % беременных с наличием аллелей HLA-B13, 40, 41 ( $p < 0,001$ ) и 21,1 % беременных при отсутствии указанных аллелей. Относительный риск клинической манифестации хронической фетоплацентарной недостаточности при наличии аллелей HLA-B13, 40, 41 составил 1,33 ( $p < 0,001$ ), разность рисков — 20,1 % ( $p < 0,001$ ). Срок беременности для клинической диагностики хронической фетоплацентарной недостаточности взаимосвязан с локусом HLA-B: при наличии аллеля HLA-B18 риск клинической манифестации после 36 нед беременности увеличивается на 19,2 % ( $p < 0,05$ ), относительный риск составляет 1,6 ( $p < 0,05$ ) при наличии корреляции 0,14 ( $p < 0,001$ ), специфичности 68,8 % ( $p < 0,05$ ) и чувствительности 50,0 % ( $p < 0,05$ ).

У беременных с аллелями HLA-B13, 40, 41 вероятность родоразрешения через естественные родовые пути снижена на 20,8 % ( $p < 0,01$ ) при достоверной, но вместе с тем и низкой специфичности и чувствительности диагностики указанных аллелей для прогнозирования родов *per vias naturalis*. Протективное влияние на частоту возникновения аномалий родовой деятельности выявлено у беременных с наличием аллелей HLA-B12, 21: снижение риска возникновения указанной группы акушерских осложнений на 17,9 % ( $p < 0,05$ ) при величине  $RR=0,56$  ( $p < 0,05$ ), специфичности и чувствительности определения данного аллеля 72,2 и 84,4 % соответственно ( $p < 0,05$ ).

При наличии аллелей HLA-B12, 21 на 21,2 % ( $p < 0,01$ ) повышается риск несвоевременного отхождения околоплодных вод и на 20,8 % ( $p < 0,01$ ) — риск их преждевременного излития. Одновременно с этим выявлены аллели локуса HLA-B, при наличии которых наблюдается снижение риска несвоевременного отхождения околоплодных вод (при HLA-B13, 40, 41 — на 21,0 % ( $p < 0,01$ ); при HLA-B18 — на 19,0 % ( $p < 0,01$ )), их преждевременного отхождения (при наличии аллеля HLA-B18 — на 26,7 % ( $p < 0,05$ )) и раннего излития (при наличии аллелей HLA-B13, 40, 41 — на 31,0 % ( $p < 0,01$ )).

Наличие у женщины аллелей HLA-B13, 40, 41, при которых на 19,2 % ( $p < 0,01$ ) снижается риск развития анемии беременных и на 28,0 % ( $p < 0,05$ ) — риск ее прогрессирования до 2-й степени тяжести, сопровождается также снижением риска возникновения анемии в послеродовом периоде на 21,9 % ( $p < 0,001$ ) при величине корреляции  $R=\tau=-0,21$  ( $p < 0,001$ ) и  $RR=0,68$  ( $p < 0,001$ ).

Частота послеродовых гнойно-септических заболеваний превалировала у женщин с наличием аллелей HLA-B12, 21 (66,7 %,  $p < 0,001$ ) по сравнению с родильницами без наличия указанных аллелей (20,8 %). Риск возникновения гнойно-септических заболеваний составил 7,19 ( $p < 0,01$ ), разность рисков — 46,6 % ( $p < 0,01$ ); величина коэффициента корреляции достигла 0,16 ( $p < 0,001$ ). При этом отмечена высокая специфичность определения аллелей HLA-B12, 21 для прогнозирования развития гнойно-септических заболеваний (99,1 %,  $p < 0,01$ ) и соответствующая ей чувствительность метода (93,8 %,  $p < 0,01$ ).

#### Выводы

Выделив прогностически значимые аллели локуса HLA-B для диагностики осложнений беременности, родов и послеродового периода, установлено, что относительно благоприятный прогноз для течения беременности и родов сочетается с наличием у женщины аллелей HLA-B13, 40, 41, тогда как патологическое течение беременности и родов ассоциировано с наличием аллелей HLA-B5, 7, 8, 14, 16, 22, 27, 35. Такие аллели локуса HLA-B, как HLA-B12, 13, 18, 21, 40, 41, имеют противоположно направленное прогностическое значение.

Таким образом, фенотипирование по локусу HLA-B позволило определить наличие прогностического риска по возникновению акушерской патологии. Характерной чертой локуса HLA-B является отсутствие аллелей, ассоциированных с физиологическим течением беременности и/или с изолированным снижением риска развития того или иного

осложнения беременности, родов и послеродового периода. Большинство аллелей локуса HLA-B имеют противоположно направленное прогностическое значение по риску возникновения акушерской патологии, при котором

аллель локуса HLA-B одновременно ассоциирован и с повышением риска развития некоторых акушерских осложнений, и со снижением риска формирования иных акушерских осложнений.

### Список литературы

1. Тарасова М.А. О влиянии HLA-антигенов матери и плода на течение беременности. Вопросы охраны материнства и детства 1985; 11: 10–12.
2. Weir P.E., Oats J.N., Holdsworth R., Cross R. Histocompatibility antigens and intrauterine fetal growth retardation. Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. 1985; 25, 2: 108–110.
3. Kilpatrick D.C., Liston W.A., Jazwinska E.C., Smart G.E. Histocompatibility studies in preeclampsia. Tissue Antigens 1987; 29, 5: 232–236.
4. Chang M.Y., Soong Y.K., Huang C.C. Comparison of histocompatibility between couples with idiopathic recurrent spontaneous abortion and normal multipara. J. Formos. Med. Assoc. 1991; 90, 2: 153–159.
5. Pischel R. Occurrence of HLA-A, B, C antibodies in first, second, and third pregnancies (follow-up studies of 161 pregnancies). Folia Haematol. Int. Mag. Klin. Morphol. Blutforsch. 1988; 115, 6: 903–912.
6. Pollack M.S., Trimarchi H.M., Riley D.J. et al. Shared cadaver donor-husband HLA class I mismatches as a risk factor for renal graft rejection in previously pregnant women. Hum. Immunol. 1999; 60, 11: 1150–1155.
7. Сулейманова Н.С., Зарецкая Н.В., Тимофеев С.А. и др. Роль антигенов гистосовместимости при физиологической и патологической беременности. Акушерство и гинекология 2001; 5: 3–5.
8. Шабалдин А.В., Казакова Л.М., Глушков А.Н., Логинова Л.А., Черно С.В., Симонова Т.А. Влияние иммунных взаимодействий по антигенам в системе мать–плод на развитие беременности. Педиатрия 1998; 5: 4–7.
9. Emmer P.M., Steegers E.A., Kerstens H.M. et al. Altered phenotype of HLA-G expressing trophoblast and decidual natural killer cells in pathological pregnancies. Hum. Reprod. 2002; 17, 4: 1072–1080.
10. Ferber K.M., Keller E., Albert E.D., Ziegler A.G. Predictive value of human leukocyte antigen class II typing for the development of islet autoantibodies and insulin-dependent diabetes postpartum in women with gestational diabetes. J. Clin. Endocrinol. Metab. 1999; 84, 7: 2342–2348.
11. Fuji T., Hamai Y., Kozuma S. et al. Effects of sairei-to and tokishakuyaku-san on cytokine release from peripheral blood mononuclear cells upon recognition of HLA-G protein in the treatment of recurrent abortion. Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 1999; 21, 4: 261–264.
12. Hoff C., Peavy K., Giattina K. et al. Maternal-fetal HLA-DR relationships and pregnancy-induced hypertension. Obstet. Gynecol. 1992; 80, 6: 1007–1012.
13. Kilpatrick D.C., Liston W.A., Gibson F., Livingstone J. Association between susceptibility to preeclampsia within families and HLA DR4. Lancet 1989; 2, 8671: 1063–1065.

### АССОЦІАЦІЇ АЛЕЛЕЙ ЛОКУСУ HLA-B З ОСОБЛИВОСТЯМИ КЛІНІЧНОГО ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ І ПІСЛЯПОЛОГОВОГО ПЕРІОДУ

*Д.Є. Барковський*

Виділено прогностично значущі алелі локусу HLA-B для діагностики ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду. Сполучення у жінки алелей HLA-B13, 40, 41 формують відносно сприятливий прогноз для перебігу вагітності та пологів, в той час як наявність алелей HLA-B5, 7, 8, 14, 16, 22, 27, 35 асоціюється з патологічним перебігом вагітності та пологів. Такі алелі, як HLA-B12, 13, 18, 21, 40, 41, мають протилежно спрямоване прогностичне значення.

**Ключові слова:** головний комплекс гістосумісності, HLA-система, фізіологічна та патологічна вагітність, пологи, післяпологовий період.

### ASSOCIATIONS OF ALLELES OF A LOCUS HLA-B WITH PECULIARITIES OF CLINICAL COURSE OF PREGNANCY, LABOR AND PUERPERAL PERIOD

*D. Ye. Barkovskiy*

The total of the indicated outcomes is the abjection of significant alleles of prognosis of a locus HLA-B for diagnostics of complications of pregnancy, labor and puerperal period. Rather favorable prognosis for streaming pregnancy and labor is combined with availability for the woman of alleles HLA-B13, 40, 41, where as the pathological streaming of pregnancy and labor associated with availability of alleles HLA-B5, 7, 8, 14, 16, 22, 27, 35. Series of alleles of a locus HLA-B have the inversely directed prognostic value: HLA-B12, 13, 18, 21, 40, 41.

**Key words:** major histocompatibility complex, Human Leukocyte Antigen (HLA) system, physiological and pathological pregnancy, labor, puerperal period.

Поступила 13.10.2003

## ДОППЛЕРОМЕТРИЧЕСКАЯ И УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА СОСТОЯНИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСА ПРИ МАТЕРИНСКОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

*С.В. Коровай*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Приведены результаты доплерометрического и ультразвукового обследования 32 беременных с цитомегаловирусной инфекцией, 32 — с сочетанной герпетической и цитомегаловирусной инфекцией по сравнению с показателями контрольной группы. Выявлены нарушения плодово-плацентарного и плодового кровотоков, начиная с 32–33-й недели гестации, более выраженные при сочетанной вирусной инфекции. Ультразвуковыми маркерами являлись внутриутробная задержка развития плода, нарушение сроков созревания плаценты, гипо- и гипертрофия, много- и маловодие, кальцификаты, кисты. **Ключевые слова:** доплерометрическое и ультразвуковое исследования, цитомегаловирусная, герпетическая инфекции, плацента.

Важнейшей проблемой акушерства и перинатологии является борьба с вирусными инфекциями, частота которых неуклонно возрастает.

Цитомегаловирус (ЦМВ) широко распространен в человеческой популяции и способен пожизненно персистировать в организме человека [1]. На фоне иммуносупрессии при беременности без каких-либо клинических проявлений у матери ЦМВ может активизироваться, попасть в плаценту и плод и вызвать их поражение с невынашиванием, мертворождением, рождением детей с патологическими симптомами [2]. Клинические наблюдения показывают, что у женщин с осложненным течением беременности и выявлением маркеров ЦМВ инфекции (ЦМВИ) могут рождаться как здоровые дети, так и дети с тяжелым поражением органов и систем [3]. Так как риск трансплацентарной передачи ЦМВ при виремии у матери достаточно высок [4], беременные с ЦМВИ должны быть выделены в особую категорию, требующую тщательного клинического, лабораторного и функционального мониторинга.

Ультразвуковая диагностика состояния плода, плаценты и околоплодных вод позволяет заподозрить внутриутробное инфицирование и контролировать терапию [5]. В ходе доплерометрических исследований плодово-плацентарного (ППК) и плодового (ПК) кровотоков при ЦМВИ выявляют признаки внутриутробного страдания плода, что в некоторых случаях диктует необходимость срочного родоразрешения беременных [6]. Сведения о состоянии ППК и ПК у женщин с ЦМВ отрывочны, а данные плацентометрии противоречивы [7].

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния ППК и ПК, а также основ-

ных ультразвуковых параметров плода, плаценты и околоплодных вод у беременных с лабораторными маркерами ЦМВИ.

**Материал и методы.** Под нашим наблюдением находилось 96 беременных. Первую группу составили 32 женщины, у которых определяли маркеры только ЦМВИ (анти-ЦМВ IgG, положительная ПЦР при исследовании трех биологических субстратов, наличие клеток «совиный глаз» в вагинальной слизи; у 6 беременных этой группы определяли наличие IgM). Во II группу вошли 32 беременные с сочетанием герпетической и ЦМВ инфекций с положительной ПЦР, определяющей наличие обоих вирусов; у 5 беременных обнаружен анти-ЦМВ IgM. Контрольную группу составили 32 беременные, у которых определяли только анти-ЦМВ и анти-ВПГ IgG.

Комплексное (ультразвуковое и доплерометрическое) исследование выполнено на ультразвуковом приборе «Esaote S.p.A. AU4 IDEA» (Италия). Ультразвуковые исследования проводились по стандартной методике, с оценкой основных фетометрических параметров и соответствия их установленному сроку беременности, степени зрелости и эхографических особенностей плаценты, количества и качества околоплодных вод. Допплерометрическое исследование с определением систоло-диастолического отношения (СДО), индекса резистентности (ИР) и пульсационного индекса (ПИ) включало в себя оценку ППК и ПК. О состоянии ППК судили по доплерометрическим индексам, характеризующим кровоток в артериях пуповины (АП), о характере ПК — по кровотоку в среднемозговой артерии (СМА) плода. Для более полной характеристики соотношения ППК и ПК использовали церебро-

плацентарный коэффициент (ЦПК), который вычисляли как отношение ПИ в СМА к ПИ в АП. Ультразвуковое исследование проводили в сроки 16–17, 24–25, 32–33 и 37–38 нед гестации, доплерометрические — с 24–25-й недели беременности.

**Результаты и их обсуждение.** Процент акушерской патологии в I и II группах обследованных был несравненно более высоким, чем в контрольной группе. Так, угроза прерывания беременности в первом триместре отмечена у 25 % беременных I группы, у 28,1 % — II и у 15,6 % — контрольной группы, угроза прерывания беременности во втором триместре — у 43,9; 43,8 и 25 % соответственно, угроза преждевременных родов с одинаковой частотой (25 %) встречалась в первых двух группах беременных, в контроле этот показатель составил 18,7 %. Преждевременные роды произошли у 8 женщин I группы, у 9 — II и у 1 — контрольной группы. Процесс родов характеризовался преждевременным излитием околоплодных вод у 21,9 % женщин I группы, у 31,2 % — II, у 15,6 % — контрольной группы, ранним излитием околоплодных вод у 15,6; 12,5 и 21,9 % соответственно. Если у женщин контрольной группы не встречалось случаев предлежания плаценты, то в I и II группах предлежание плаценты отмечалось у 1 и 3 беременных соответственно. Оперативное родоразрешение потребовалось 31,2 % женщин I группы, 34,3 % — II и 6,25 % — контрольной группы. Достаточно высоким был процент внутриутробной гипоксии плода — в 31,2; 65,1 и 21,9 % соответственно.

Внутриутробная ЦМВИ была диагностирована у 4 детей, рожденных от матерей I группы, сочетание врожденной ЦМВИ и герпеса — у 3 детей II группы. Необходимо отметить, что новорожденные с ЦМВИ имели по 3–4 патологических симптома. Преобладала неврологическая симптоматика (пре- и перинатальное ишемически-гипоксическое поражение ЦНС, менингоэнцефалит, кисты головного мозга), у 3 детей отмечалась внутриутробная пневмония. У 3 детей II группы состояние было еще более тяжелым, у 1 новорожденного характеризовалось внутрижелудочковым кровоизлиянием, у 2 детей — отеком мозга и перинатальным поражением ЦНС.

Даже в тех случаях, когда не было зафиксировано обострения ЦМВИ и (или) герпеса, рождение здоровых детей отмечено у 15,6 % женщин I и II групп, в то время как в контрольной группе здоровые дети родились у 87,5 % женщин.

Критериями патологического ППК являлись: несоответствие СДО, ИР, ПИ контрольным значениям, извращенная динамика данных показателей во время беременности, на-

личие низкого или нулевого диастолического компонента в АП. При оценке кровотока в СМА плода патологическим считали снижение сосудистой резистентности как признак централизации кровообращения, а нормализацию показателей ПК на фоне критического снижения кровотока в АП — как эффект «вторичной нормализации», свидетельствующий о критическом состоянии плода.

При исследовании ППК и ПК в 24–25 нед гестации были выявлены статистически недостоверные различия в виде некоторого повышения сосудистой резистентности в АП у обследованных I и II групп по сравнению с контролем. В то же время ЦПК отличался от контрольных значений примерно в 1,2 раза.

В 32–33 нед беременности в целом у пациенток I группы имелись значительные отличия от контроля. У женщин с ЦМВИ отмечалось достаточно значимое снижение диастолического компонента в АП, вследствие чего СДО превысило 3,8, соответственно, возросли ИР и ПИ. У 2 беременных диастолический кровоток в АП отсутствовал. В этой ситуации ввиду невозможности исчисления СДО оперировали ИР и ПИ, которые значительно превышали контрольные значения. У 4 беременных с нарушениями ППК отмечался эффект централизации кровообращения с весомым снижением сосудистой резистентности в СМА плода. На основании резко выраженной гипоксии плода ввиду декомпенсированной гемодинамической плацентарной недостаточности срочное родоразрешение путем операции кесарева сечения было проведено 2 беременным в сроке 32–33 нед, позволившее получить маловесных, но живых плодов, что при сохранении беременности вряд ли было возможным. ЦПК у данных беременных отличался от контрольного в 1,8 раза.

Что касается женщин с сочетанной ЦМВИ и герпетической инфекциями, то ситуация с ППК и ПК в 32–33 нед беременности была еще более неблагоприятной. Так, у 3 обследованных имелось резкое снижение кровотока в АП с отсутствием диастолического компонента, у 5 — повышение СДО от 3,8 и выше вследствие сниженного диастолического кровотока в АП. У всех этих беременных фиксировалось значительное снижение сосудистой резистентности в СМА плода. С учетом выраженной плацентарной недостаточности с внутриутробной гипоксией плода решение о срочном родоразрешении было принято в отношении 3 женщин. Так как медикаментозная стимуляция родовой деятельности в таких случаях не показана [8], беременные были родоразрешены оперативным путем.

Необходимо отметить, что показатели ППК и ПК у беременных I и II групп были не-

однородными. Так, изолированное нарушение ППК отмечено у 2 женщин I группы и у 3 — II, сочетанное нарушение ППК и ПК — у 4 и 8 беременных соответственно. У остальных беременных индексы, характеризующие ППК и ПК, существенно не отличались от контрольных цифр. У женщин с критическим состоянием кровотока в АП и СМА ЦПК превышал контрольные значения в 1,6–1,9 раза.

До 37–38 нед беременность доносили 24 женщины I группы и 23 — II. В контрольной группе у одной беременной в сроке 36 нед отмечалось преждевременное излитие околоплодных вод с первичной слабостью родовой деятельности и нарастающей гипоксией плода, что послужило показанием к проведению операции кесарева сечения.

При исследовании кровотока в АП в данные сроки гестации у беременных I и II групп отмечались различные варианты. Наряду с показателями, соответствующими нормативным (18 и 11 женщин соответственно), у 4 беременных I группы и у 7 — II фиксировалось значительное возрастание сосудистой резистентности, при этом у 4 обследованных диастолический кровоток имел нулевые значения. У 8 женщин зафиксированы признаки централизации кровообращения с резким увеличением диастолического компонента в СМА плода, что привело к росту ЦПК, который превысил нормативные значения в 1,6–1,9 раза. У одной беременной с наличием анти-ЦМВ IgM отмечалась нормализация СДО, ИР и ПИ в СМА плода при критическом снижении кровотока в АП. Данное состояние было расценено как «вторичная» нормализация, характеризующая критическое состояние мозгового кровообращения, что послужило показанием к срочному родоразрешению. В такой ситуации факт уменьшения ранее высокого ЦПК следует рассматривать как неблагоприятный прогностический признак.

При проведении ультразвукового исследования выявлено, что основными нарушениями со стороны плода являлась задержка внутриутробного развития (ЗВУР). Так, асимметричная форма ЗВУР I степени с отставанием фетометрических показателей от гестационной нормы на 2 нед была выявлена у 6 беременных I группы и у 7 — II; ЗВУР II степени — у 2 и 3 женщин соответственно; асимметричная форма ЗВУР III степени — у одной беременной I группы, которая родила ребенка с врожденной ЦМВИ. Внутриутробной задержки развития плода в контрольной группе не отмечалось. Этим фетометрическим данным соответствовало снижение ППК начиная с 32–33-й недели беременности и статистически значимое возрастание ЦПК.

Более характерным для беременных с ЦМВИ было многоводие, которое определя-

лось у 25 % обследованных, в то время как много- и маловодие встречались примерно с одинаковой частотой при сочетанной ЦМВ и герпетической инфекциях.

Плацентографическим признаком, отмечаемым с равной частотой у женщин с вирусными инфекциями обеих групп, было неравномерное повышение эхогенности хориальной пластинки, которое наиболее четко фиксировалось с 24–25-й недели беременности.

Преждевременное созревание плаценты отмечено у 56,2 % беременных I группы и у 59,3 % — II, в то время как данный феномен отмечался у лиц контрольной группы в 25 % случаев. Преждевременное созревание плаценты у 21,9 % женщин I группы сочеталось с гипоплазией органа. Гиперплазия плаценты при ЦМВИ наблюдалась либо у женщин, которые родили полновесных, доношенных плодов с минимальными патологическими отклонениями, и сочеталась с увеличением межворсинчатых пространств, либо у беременных с наличием IgM, и тогда утолщение плаценты можно было трактовать как отек органа.

Для обследованных с вирусной инфекцией были характерны кисты в виде четко очерченных эконегативных образований, кальциноз плаценты, инфаркты, участки ее отслойки.

Полученные данные подтверждают важную роль ультразвуковых методов исследования в оценке состояния фетоплацентарного комплекса у беременных с вирусными инфекциями. При вирусных заболеваниях матери возникает первичное поражение плодовой части плаценты и нарушение ППК [8], при этом возникновение и степень тяжести плацентарной недостаточности зависят от вирулентности возбудителя, способности преодолевать плацентарный барьер, продолжительности действия инфекции, иммунного статуса матери и срока беременности. ЦМВ вызывает отек плодовой части плаценты, сдавление и тромбоз плодовых сосудов, нарушение кровотока в концевых ворсинах хориона с редукцией сосудистого русла, их склерозирование [9, 10]. Отражением внутриутробного страдания плода при ЦМВИ является изменение параметров его гемодинамики.

Вирусная инфекция приводит к частому развитию ЗВУР [11]. Результаты нашего исследования согласуются с данными W.A. Mihatsch et al., Л.И. Титченко с соавт. [12, 13] о корреляции значительного увеличения сосудистого сопротивления в АП с низкой массой плодов, ЗВУР и количеством перинатальных осложнений у плодов [14]. Изменение показателей доплерометрии имеет неопределимое значение в диагностике гипоксии плода до развития ее клинических проявлений [15]. При критических значениях ППК и ПК необходи-

мость в срочном родоразрешении в нашем исследовании возникла в 6 случаях, что позволило предотвратить антенатальную гибель плодов. Усиление мозгового кровотока плода является отражением преимущественного кровоснабжения головного мозга в условиях гипоксии, что на фоне увеличенной сосудистой проницаемости может рассматриваться как одна из причин церебральных поражений у детей в перинатальном периоде [16]. Нормализация параметров мозгового кровотока на фоне критических значений ППК с уменьшением ЦПК, отмеченное у одной больной, расценивалась как эффект «вторичной нормализации» и являлась отражением периваскулярного отека, сдавления мозговых сосудов, что впоследствии было подтверждено клинически.

Плацентометрические данные при материнской ЦМВИ не являются строго специфичными для этого вида инфекции. Однако часто встречающееся при ЦМВИ нарушение сроков созревания плаценты, гипер- или гипоплазия органа [17], кальциноз, инфаркты, плацентарные перегородки и стигмы дисэмбриогенеза [18], равно как и симптомы «инфекции околоплодных вод» в виде много- и маловодия [3], свидетельствуют о вирусном поражении плода. Мы согласны с мнением Б.В. Цхай с соавт. [7] о том, что особенности эхографической картины и доплерографии при внутриутробной инфекции носят не только и не столько специфичный характер, сколько отра-

жают тяжесть поражения плаценты и плода, симптомом которого наряду с органическими изменениями являются и функциональные нарушения.

#### Выводы

1. При беременности, осложненной цитомегаловирусной инфекцией, отмечается значительное ухудшение плодово-плацентарного и плодового кровотоков, что в некоторых случаях определяет развитие задержки внутриутробного развития плода, преждевременные роды, рождение детей с гипоксически-ишемическими и геморрагическими поражениями ЦНС.

2. Допплерометрический контроль состояния плодово-плацентарного и плодового кровотоков при беременности, осложненной вирусными инфекциями, позволяет вовремя выявить критическую сосудистую плацентарную недостаточность и ишемию мозга плода, что диктует необходимость срочного родоразрешения.

3. При обнаружении изменения сроков созревания плаценты, гипер- и гипоплазии органа, появления выраженного кальциноза, кист, участков отслойки, расширения межворсинчатых пространств, отставания роста плода от гестационной нормы, мало- и многоводия, всякий раз необходимо думать о вирусной материнско-плодовой инфекции, что обуславливает потребность тщательного обследования беременных с постоянным лабораторным и функциональным мониторингом.

#### Список литературы

1. Тютюнник В.Л., Орджоникидзе Н.В., Зыряева Н.А. Перинатальные аспекты цитомегаловирусной инфекции: Обзор. Акушерство и гинекология 2002; 1: 9–11.
2. Марков И.С. Современная лабораторная диагностика TORCH-инфекций у женщин детородного возраста, беременных и детей. Сообщение 2. Лабораторная диагностика цитомегаловирусной (CMV) инфекции. Здоровье женщины 2001; 2: 83–90.
3. Островская О.В., Когут Е.П., Сысолетина Е.П., Власова М.А., Ян Д.Х., Максимчук Л.В., Владимирова Н.Ю. Пренатальная диагностика цитомегаловирусной инфекции. Клиническая лабораторная диагностика 2001; 2: 20–23.
4. Орехов К.В., Голубева М.В. Врожденная цитомегаловирусная инфекция; Внутриутробные инфекции и патологии новорожденных; Под ред. К.В. Орехова. М.: Медпрактика-М., 2002: 61–81.
5. Жадан И.А. Подходы к изучению причинной взаимосвязи материнско-плодовой инфекции и наследственной патологии. Ультразвук. перинатальная диагностика 2000; 13: 68–71.
6. Макаренко Э.Н. Особенности течения беременности и исход родов у женщин с цитомегаловирусной инфекцией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ставрополь, 1999. 22 с.
7. Цхай В.Б., Волков Н.А., Голубцов П.С. Возможности ультразвуковых методов исследования (эхографии, кардиотокографии, доплерографии) в диагностике внутриутробного инфицирования. Ультразвук. диагностика в акушерстве, гинекологии, педиатрии 2000; 2: 89–93.
8. Агеева М.И. Допплерометрические исследования в акушерской практике. М.: Видар-М, 2000. 112 с.
9. Майсурадзе Л.Г. Особенности течения и исходов беременности и родов у женщин при обострении латентных форм ассоциированных герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекций: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Барнаул, 2002. 22 с.
10. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинико-морфологических сопоставлений). СПб.: Элби-СПб., 2002. 352 с.
11. Царегородцева Е.Е. Внутриутробное инфицирование у беременных с ВЗРП. Проблемы беременности 2001; 3: 38–41.
12. Mihatsch W.A., Pohlandt F., Franz A.R., Flock F. Early feeding in very low-birth-weight infants with intrauterine growth retardation and increased umbilical artery resistance. J. Pediatr., Gastroenterol. Nutr. 2002; 35, 2: 144–148.

13. *Титченко Л.И., Власова Е.Е., Чечнева М.А.* Значение доплерометрического изучения маточно-плодово-плацентарного кровообращения в оценке внутриутробного страдания плода. Вестн. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов 2000; 1: 18–21.

14. *Soregaroli M., Bonera R., Danti L. et al.* Prognostic role of umbilical artery Doppler velocimetry in growth-restricted fetuses. J. Matern. Fetal Neonatal. Med. 2002; 11, 3: 199–203.

15. *Aranjosi J., Zatik J., Juhasz A.G. et al.* A Doppler-ultrahangvizsgalat helye a magzati hypoxia igazolasaban. Orv. Hetil. 2002; 143, 43: 2427–2433.

16. *Савельева Г.М., Сичинава А.Г., Панина О.Б., Курцер М.А.* Актуальные проблемы перинатологии. Междунар. мед. журн. 1998; 4, 1: 6–9.

17. *Тетерін В.В., Гребініченко Г.О.* Стан внутрішньоутробного плода у вагітних з цитомегаловірусною інфекцією. Проблеми акушерства и гинекологии 2001; 3: 89–92.

18. *Евтушенко И.Д.* Клинико-патологические особенности течения беременности у женщин с различными формами цитомегаловирусной инфекции: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Томск, 1997. 34 с.

#### ДОПЛЕРОМЕТРИЧНА ТА УЛЬТРАЗВУКОВА ДІАГНОСТИКА СТАНУ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ ПРИ МАТЕРИНСЬКІЙ ЦИТОМЕГАЛОВІРУСНІЙ ІНФЕКЦІЇ

*С.В. Коровай*

Наведено результати доплерометричного та ультразвукового обстеження 32 вагітних з цитомегаловірусною інфекцією, 32 — із сумісною герпетичною та цитомегаловірусною інфекцією в порівнянні з показниками контрольної групи. Виявлені порушення плодово-плацентарного та плодового кровотоку, починаючи з 32–33-го тижня гестації, більш виражені при сумісній вірусній інфекції. Ультразвуковими маркерами були внутрішньоутробна затримка розвитку плоду, порушення строків дозрівання плаценти, її гіпо- та гіпертрофія, мало- та багатоводдя, кальцифікати, кісти.

**Ключові слова:** доплерометричне та ультразвукове дослідження, цитомегаловірусна, герпетична інфекції, плацента.

#### DOPPLEROMETRIC AND ULTRASOUND DIAGNOSIS OF THE STATE OF FETOPLACENTAL COMPLEX DURING MATERNAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

*S.V. Korovai*

Results of dopplerometric and ultrasound examination of 32 pregnant women with cytomegalovirus infection, 32 pregnant women with combined cytomegalovirus and herpetic infection in comparison with indexes of control group are reported. Disturbances of fetal-placental and fetal blood flow are more expressed in combined virus infection and these disturbances are revealed from 32–33 gestation weeks. Ultrasound markers were intrauterine growth retardation, abnormality maturation period of placenta, its hyper- and hypotrophia, oligoamnios or hydramnios, calcificats, cysts.

**Key words:** dopplerometric and ultrasound research, cytomegalovirus, herpetic infection, placenta.

Поступила 23.09.2003

## ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОЙ ОВАРИОЭКТОМИИ

*З.М. Дубоссарская, Ю.А. Дубоссарская*

*Днепропетровская государственная медицинская академия  
Днепропетровский медицинский институт народной медицины*

Доказана клиническая эффективность включения бетасерка в комплексную терапию у больных с синдромом тотальной овариоэктомии и тотальной гистерэктомии, особенно при цереброваскулярных расстройствах различного генеза. Особый акцент сделан на индивидуализацию заместительной гормональной терапии с учетом нозологической формы заболевания, приведшего к оперативному лечению, наличия экстрагенитальной патологии, степени выраженности постовариоэктомиического синдрома.

**Ключевые слова:** синдром тотальной овариоэктомии, заместительная гормональная терапия, бетасерк.

В последние годы отмечен рост сочетанных доброкачественных заболеваний гениталий (лейомиомы матки и генитального эндометриоза, гиперпластических процессов эндо-

метрия и предраковых заболеваний шейки матки на фоне вторичных поликистозных яичников), требующих оперативного лечения [1, 2]. При этом наблюдается развитие пост-



овариоэктомического синдрома (СТПО), который имеет разностороннюю клиническую манифестацию: от ранних нейровегетативных, сосудистых до поздних обменно-метаболически-эндокринных нарушений, требующих индивидуального подхода к реабилитации этого увеличивающегося контингента гинекологических больных [3].

Опубликованы глубокие исследования, посвященные эволюции заместительной гормональной терапии (ЗГТ) [4], а также профилактики цереброваскулярных и менопаузальных нарушений [2], однако в доступной литературе мы не встречали данных, касающихся оптимизации лечебной тактики у женщин, перенесших тотальную овариоэктомию в репродуктивном и пременопаузальном возрасте, в анамнезе страдавших вегетативной дисфункцией, хронической цереброваскулярной недостаточностью, что явилось основанием для проведения нашего исследования.

Принимая во внимание тот факт, что наиболее частой причиной смертности у женщин пременопаузального возраста является патология головного мозга и сердечно-сосудистой системы, группа экспертов ВОЗ рассматривает менопаузу (естественную или хирургическую) как главную причинно-следственную связь возникновения патологии сердечно-сосудистой системы у женщин [5]. Именно в период менопаузы сосудистая патология определяет «женское» лицо смертности в 5–6 раз чаще, чем рак эндометрия и молочной железы [3].

Целью нашего исследования явилась оптимизация лечебной тактики у женщин с синдромом тотальной овариоэктомии и цереброваскулярными расстройствами путем применения препарата «Бетасерк» в комплексной терапии, включающей в себя ЗГТ.

Бетасерк был впервые зарегистрирован в 1970 г. как препарат для лечения болезни Меньера. Бетагистин дигидрохлорид — бетасерк — является гистаминоподобным веществом. Он разработан на основании клинических наблюдений, согласно которым внутривенное введение гистамина было эффективно для устранения головокружений и вегетативных проявлений [6].

В литературе имеются сообщения о том, что под влиянием бетасерка увеличивается прекапиллярный кровоток, значительно улучшается мозговая кровотока у больных пожилого возраста с вертебробазилярной артериальной недостаточностью, улучшается микроциркуляция, подавляется активность фермента диаминооксидазы, что препятствует распаду эндогенного гистамина [7].

**Материал и методы.** Изучена динамика клинической картины, функциональных параметров на фоне терапии препаратом «Бета-

серк» в сочетании с индивидуальным назначением ЗГТ у больных с хирургической менопаузой при отсутствии противопоказаний к ЗГТ, согласно Европейской согласительной конференции по менопаузе (1996 г.).

Критерии включения в исследование — оварио- и гистерэктомию у женщин репродуктивного и пременопаузального возраста, вегетососудистые и цереброваскулярные нарушения, вестибулярные дисфункции различного генеза (головокружения), выявленные при обследовании невропатологом и отоларингологом.

В связи с тем что тяжелые последствия, возникающие при СТПО, связаны с быстрым выключением гормональной функции яичников, патогенетически обосновано устранение дефицита эстрогенов путем назначения ЗГТ. Нами применена трансдермальная система — эстрожель как монотерапия или сочетание эстрожеля с утрожестаном (по 200 мг на ночь) при наличии эндометриоза в непрерывном режиме, с тем чтобы избежать «менструальноподобной реакции» в оставшихся эндометриоидных гетеротопиях. При индивидуализации выбора ЗГТ крайне важен учет состояния молочных желез и их реакция на ЗГТ. Поскольку на фоне приема комбинированной ЗГТ в качестве основного побочного эффекта возможно нагрубание и болезненность молочных желез, в 35 % случаев применяли параллельно гомеопатические препараты (мастодинон-Н, мастогран). Все больные принимали бетасерк перорально в виде таблеток в суточной дозе 24–48 мг, разделенной на 3 приема, в течение одного месяца.

Критерии исключения из исследования — наличие онкологических заболеваний, язвенная болезнь желудка, феохромоцитомы, бронхиальная астма, аллергические реакции, индивидуальная непереносимость препарата «Бетасерк».

Под нашим наблюдением находилось 15 больных с хирургической менопаузой в репродуктивном возрасте после экстирпации матки с придатками по поводу острого гнойного сальпингоофорита, гнойного метроэндометрита, разлитого перитонита (I группа). Вторая группа была представлена 25 больными, перенесшими экстирпацию матки с придатками в возрасте 49–52 лет по поводу аденомиоза (18 женщин), узловой лейомиомы матки и наружного эндометриоза (7 больных). Третью группу составили 10 женщин, перенесших экстирпацию матки с придатками по поводу полипоза эндометрия.

Больные I и II групп получали бетасерк и ЗГТ, а больные III группы получали только гомеопатические препараты (климактоплан) и системную энзимотерапию (вобэнзим) без ЗГТ и бетасерка.

Время после операции составляло от 1 мес до 2 лет. До начала исследования и через 6, 12 мес на фоне терапии проводилось обследование, согласно стандартного протокола в соответствии с приказом МОЗ Украины от 28.12.2002 № 503.

Оценивали общее состояние пациентки, измеряли АД, проводили общеклинические обследования, запись ЭКГ, РЭГ, ЭЭГ, доплерографию сосудов головного мозга, оценивали индекс Куппермана в модификации Уваровой, индекс массы тела, биохимические маркеры: коагулограмму, сахар крови, при необходимости — гликемический профиль. Проводили ультразвуковое исследование щитовидной и молочных желез, маммографию, денситометрию.

В целях исследования состояния мозгового кровообращения использовали метод транскраниальной ультразвуковой доплерографии.

Тщательно изучали данные патогистологического исследования удаленных органов, сопоставляя их с клиническим диагнозом.

Статистическую обработку полученных данных проводили методом вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента, корреляционного и регрессивного анализа.

**Результаты и их обсуждение.** При анализе данных анамнеза и клинического обследования больных выявлено, что 75,2 % женщин перенесли различные экстрагенитальные заболевания как в детском, так и в репродуктивном возрасте. Обращено внимание на наличие высокого инфекционного индекса в детстве (64,3 %), патологии гепатобилиарной системы (43,8 %) и органов мочевого выделения (41,7 %).

При анализе репродуктивной функции отмечено, что одну или более беременностей имели 81,6 % женщин, причем у 31,8 % пациенток в анамнезе была привычная потеря плода. Бесплодие наблюдалось в 18,4 % случаев, при этом женщины достаточно длительно принимали антибактериальные и гормональные препараты. Эктопическая (трубная) беременность отмечена у 17 % больных (от общего количества беременностей).

Изменения на ЭЭГ свидетельствовали о нарушении взаимодействия коры головного мозга и активизирующих стволовых систем на разных уровнях. Нарушение ЦНС подтверждалось наличием у этих больных неврологических расстройств. На вовлечение нисходящих активизирующих структур указывало нарушение сна и бессонница, на изменение деятельности гипоталамической регуляции вегетативной функции — вегетативные кризы, лабильность сосудистой системы, а также дру-

гих структур лимбико-ретикулярного комплекса, связанных с эмоциональными проявлениями у 83,7 % пациентов.

У больных с легким СПТО обычно наблюдалось незначительное снижение амплитуды доминирующего  $\alpha$ -ритма и возникновение медленных  $\Theta$ -волн. У больных с СПТО средней степени тяжести и частотой приливов от 10 до 20 в сутки происходило более выраженное (почти в 3 раза) снижение амплитуды  $\alpha$ -ритма, увеличение количества медленных волн и сдвиг в сторону быстрых частот, в результате чего уменьшалось относительное количество  $\alpha$ -волн.

У больных с тяжелым СПТО (частота приливов более 20 за сутки) наблюдалось резкое снижение количества  $\alpha$ -волн и амплитуды по всему спектру частот, а также рост  $\alpha$ -активности, вследствие чего ЭЭГ становилась плоской. У этих пациенток реакция на функциональные пробы, как правило, отсутствовала.

Различное вовлечение подкорковых структур головного мозга в патологический процесс, очевидно, определено преморбидными особенностями женщин, перенесших хирургическую кастрацию, особенно у тех, у кого невропатологом были определены внутречерепные гипертензии, обусловленные вертебробазиллярной недостаточностью как следствием шейного остеохондроза.

О положительной динамике состояния сосудистого русла на фоне приема ЗГТ с бетасерком свидетельствуют результаты доплерографии сосудов головного мозга. При вычислении индекса пульсации на основании определения максимальной систолической и конечной диастолической частот выявлено его выраженное снижение через 6 мес после гистерооариоэктомии у женщин, которые не принимали препараты ЗГТ (III группа). Данная тенденция определялась во всех отделах каротидного русла и свидетельствовала о снижении эластичности сосудов. У пациенток, получавших ЗГТ (I и II группы), индекс пульсации практически не изменялся и был достоверно выше, чем у женщин, не получавших терапии ( $p < 0,05$ ).

Повышение индекса циркуляторного сопротивления в экстракраниальных отделах каротидного русла наблюдалось у женщин, которые не принимали ЗГТ (III группа), тогда как у пациенток, получавших ЗГТ с бетасерком, было отмечено его выраженное снижение. Полученные данные свидетельствуют об увеличении сосудистого сопротивления у женщин с хирургической менопаузой и об его достоверном снижении ( $p < 0,01$ ) через 6, 12 мес после операции на фоне приема экзогенных эстрогенов с бетасерком.

Отмечена следующая положительная динамика проявлений ведущих симптомов СТПО у больных, принимавших бетасерк:

Ведущий симптом	До лечения	После лечения
Головокружение	35 (100 %)	12 (34,8 %)
Субъективный ушной шум	18 (53,2 %)	9 (26,1 %)
Шум в голове	10 (29 %)	6 (17,4 %)
Повышенная утомляемость	32 (91,8 %)	10 (29 %)
Снижение внимания	30 (87 %)	10 (29 %)
Снижение памяти	31 (89,9 %)	8 (32,2 %)

Современная медицина располагает достаточно широким выбором хороших препаратов

для заместительной гормональной терапии, а главное — диагностическими возможностями для отслеживания как положительных, так и отрицательных эффектов лечения. Индивидуализация подбора заместительной гормональной терапии является средством повышения приверженности пациенток к длительному приему заместительной гормональной терапии.

Таким образом, для оптимизации результатов комплексного лечения женщин с хирургической менопаузой, особенно с начальными изменениями церебральной гемодинамики, использование препарата «Бетасерк» дает более выраженный и продолжительный положительный эффект, что манифестируется улучшением клинических и доплерометрических показателей.

### Список литературы

1. Вихляева Б.М. Руководство по эндокринной гинекологии. М.: МИА, 1997. 765 с.
2. Алиханова З.М. Патофизиология системных изменений у женщин репродуктивного возраста после тотальной овариоэктомии. Акушерство и гинекология 1996; 1: 11–44.
3. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Аскольская С.И. Гистерэктомия и здоровье женщины. М.: Медицина, 1998: 121–270.
4. Wood C., Maher P., Hill D., Selwood T. Hysterectomy: time of change. Med. J. Aust. 1992; 157: 631–633.
5. Новак Ф. Оперативная гинекология; Пер. с англ. М.: Медицина, 1989. 591 с.
6. Адаменко Р., Головченко Ю., Рябиченко Т. Бетасерк в лечении больных, перенесших инсульт. Ліки України 2003; 4 (69): 33–34.
7. Вейн А.М. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение. М.: МИА, 2000: 100–170.

### ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ З ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНИМИ РОЗЛАДАМИ ПІСЛЯ ТОТАЛЬНОЇ ОВАРІОЕКТОМІЇ

**З.М. Дубоссарська, Ю.О. Дубоссарська**

Доведена клінічна ефективність включення бетасерку в комплексну терапію хворих з синдромом тотальної овариоэктомії та тотальної гістеректомії, особливо при цереброваскулярних розладах різного генезу. Особливий акцент зроблено на індивідуалізацію замісної гормональної терапії з урахуванням нозологічних форм захворювань, які призводять до оперативного лікування, наявності екстрагенітальної патології, ступеня вираженості післяовариоэктомічного синдрому.

**Ключові слова:** синдром тотальної овариоэктомії, замісна гормональна терапія, бетасерк.

### OPTIMIZATION OF COMPLEX THERAPY OF PATIENTS WITH CEREBROVASCULAR DISORDERS AFTER TOTAL OVARIECTOMY

**Z.M. Doubossarskaya, Yu.A. Doubossarskaya**

Clinical effectiveness addition of the drug «Betaserk» to complex therapy of patients with syndrome of total ovariectomy and panhysterectomy, especially with cerebrovascular disorders of different genesis we proved. It was emphasized on individualization of hormonal replace therapy with consideration of nosologic form of disease, which caused operation, heaving of extragenital pathology, degree of development of postovariectomy syndrome.

**Key words:** syndrome of total ovariectomy, hormonal replace therapy, Betaserk.

Поступила 21.08.2003

# СТОМАТОЛОГИЯ

## ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ СЕКРЕТОРНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА А И ФИБРОНЕКТИНА В СЛЮНЕ БОЛЬНЫХ ГЛАНДУЛЯРНЫМ ХЕЙЛИТОМ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ

*И.Г. Романенко*

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

Изучена динамика содержания секреторного иммуноглобулина А и фибронектина в слюне у 32 больных glandулярным хейлитом. Выявлено, что до лечения оба показателя снижены, в процессе лечения мазью регистрируется постепенное повышение концентрации секреторного иммуноглобулина А и фибронектина в слюне. Установлено, что применение разработанной нами мази приводит к значительному увеличению уровня данных величин, что служит показателем нормализации местной неспецифической резистентности у данной категории больных.

**Ключевые слова:** хейлит, секреторный иммуноглобулин А, фибронектин, лечение.

Проблема лечения хейлита, несмотря на разнообразие применяемых средств и методов, остается до конца неразрешенной, что обуславливает необходимость поиска новых препаратов патогенетической терапии [1–4].

Цель настоящего исследования — изучить динамику содержания секреторного иммуноглобулина А и фибронектина в слюне у больных glandулярным хейлитом в процессе лечения разработанной нами мазью.

**Материал и методы.** Под наблюдением находилось 32 больных glandулярным хейлитом. Пациенты основной группы (17 человек) получали местное лечение мазью следующего состава: вазелин — 10 г, тималин — 100 мг, гепарин — 5000 ЕД, мирамистин 0,5 % — 1,0 [5]. Контрольную группу составили 15 человек, которым для корректности исследования вместо мази наносили вазелин.

Курс лечения длился 10 дней. Лечебную мазь и вазелин наносили тонким слоем на нижнюю губу многократно в течение суток, для того чтобы создать постоянно высокую концентрацию лекарственных средств.

Концентрацию фибронектина определяли с помощью твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем для определения фибронектина производства НИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова с последующей регистрацией оптической плотности раствора на многоканальном спектрофотометре «Multi-scan».

Секреторный иммуноглобулин А в слюне определяли методом радиальной иммунодиффузии в агаровом геле. Полученные результаты пересчитывали на единицу белка, определенного в слюне общепринятым методом Lowry [6]. Концентрацию секреторного иммуноглобулина А вычисляли на единицу белка по Lowry.

При изучении содержания секреторного иммуноглобулина А у обследованных больных получены следующие данные (табл. 1).

У больных glandулярным хейлитом наблюдается статистически достоверное снижение содержания секреторного иммуноглобулина А в слюне до лечения и его повышение на 12-й день наблюдений, тогда как в контрольной группе этих изменений не отмечалось. На 20-й день исследований происходит повышение содержания секреторного иммуноглобулина А относительно исходной величины как в опытной, так и в контрольной группах, однако у больных, получавших лечение, концентрация секреторного иммуноглобулина А статистически достоверно выше, нежели в контрольной группе.

При изучении концентрации фибронектина в слюне больных glandулярным хейлитом выявлены следующие данные (табл. 2).

При клиническом наблюдении установлено, что в результате применения мази у больных glandулярным хейлитом уже на 5–6-е сутки происходило уменьшение отечности

Таблица 1. Сравнительная оценка влияния мази на концентрацию секреторного иммуноглобулина А в слюне больных glandулярным хейлитом в молодом возрасте, ( $M \pm t$ ) г/л на ед. белка

Этап обследования	Клинические группы		
	опытная (n=17)	контрольная (n=15)	здоровых доноров (n=25)
До лечения	2,11±0,02; p <sub>1</sub> <0,05	2,09±0,03; p <sub>1</sub> <0,02; p <sub>5</sub> >0,5	2,82±0,32
6-й день	2,19±0,04; p <sub>1</sub> <0,1; p <sub>2</sub> <0,1	2,15±0,04; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> <0,5; p <sub>5</sub> <0,5	—
12-й день	2,33±0,04; p <sub>1</sub> <0,2; p <sub>3</sub> <0,01	2,18±0,04; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>3</sub> <0,1; p <sub>5</sub> <0,01	—
20-й день	2,63±0,06; p <sub>1</sub> >0,5; p <sub>4</sub> <0,001	2,44±0,05; p <sub>1</sub> <0,5; p <sub>4</sub> <0,001; p <sub>5</sub> <0,02	—

Примечание. Здесь и в табл. 2 достоверность при сравнении показателей: p<sub>1</sub> — с нормой; p<sub>2</sub> — до лечения и на 6-й день наблюдения; p<sub>3</sub> — до лечения и на 12-й день наблюдения; p<sub>4</sub> — до лечения и на 20-й день наблюдения; p<sub>5</sub> — контрольной и опытной групп.

Таблица 2. Сравнительная характеристика влияния местного лечения мазью на концентрацию фибронектина в слюне больных glandулярным хейлитом, ( $M \pm t$ ) мкг/мл на ед. белка

Этап обследования	Клинические группы		
	опытная (n=17)	контрольная (n=15)	здоровых доноров (n=25)
До лечения	105,3±1,4; p <sub>1</sub> <0,05	104,4±1,5; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>5</sub> >0,5	128,5±11,3
6-й день	110,1±1,2; p <sub>1</sub> <0,1; p <sub>2</sub> <0,01	105,3±1,3; p <sub>1</sub> <0,05; p <sub>2</sub> >0,5; p <sub>5</sub> <0,01	—
12-й день	119,6±1,7; p <sub>1</sub> >0,5; p <sub>3</sub> <0,001	107,3±1,3; p <sub>1</sub> <0,1; p <sub>3</sub> <0,2; p <sub>5</sub> <0,001	—
20-й день	121,1±2,2; p <sub>1</sub> >0,5; p <sub>4</sub> <0,001	115,4±1,7; p <sub>1</sub> <0,2; p <sub>4</sub> <0,001; p <sub>5</sub> <0,05	—

и размягчение ткани губы в области патологического процесса, тогда как у больных контрольной группы подобные позитивные изменения в эти сроки не наблюдались.

На 10–12-й день у больных glandулярным хейлитом, получавших лечение мазью, констатирована полная ремиссия заболевания, тогда как у больных контрольной группы данных признаков не отмечалось.

У больных glandулярным хейлитом до лечения наблюдалось снижение уровня фибронектина в слюне. У больных хейлитом, получавших лечение мазью, регистрируется постепенное повышение уровня фибронектина: начиная с 6-го дня наблюдения его концентрация составляет (110,1±1,2) мкг/мл; к 12-му дню — (119,6±1,7) мкг/мл; к 20-му — (121,1±

2,2) мкг/мл. У больных хейлитом, не получавших лечения, также отмечается положительная динамика роста уровня фибронектина, но она не столь выражена, как в опытной группе. На 20-й день наблюдений концентрация фибронектина составляла (121,1±2,2) мкг/мл, тогда как у больных контрольной группы — (115,4±1,7) мкг/мл.

#### Вывод

Применение разработанной нами мази для лечения glandулярного хейлита в период обострения приводит к значительному увеличению уровня секреторного иммуноглобулина А и фибронектина в слюне, что служит показателем нормализации местной неспецифической резистентности у данной категории больных.

#### Список литературы

1. Горленко Г.М. Клініко-імунологічний перебіг glandулярного хейліту. Вісн. Вінниц. держ. мед. ун-ту. 1999; 1: 65–66.
2. Максимова О.П. Лечение хейлита у детей и взрослых. Клин. стоматология 2001; 1: 18–21.
3. Образцов Ю.Л., Горбатова Л.Н. Функциональная активность малых слюнных желез губ при аллергическом хейлите. Стоматология 1999; 3: 15–18.

4. Романенко И.Г. Иммуные механизмы патогенеза glandулярного хейлита. Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Тр. КрГМУ им. С.И. Георгиевского. Симферополь, 1996; 132, 1: 164–167.

5. Патент України 30826А 6А 61С 5/14 А61К 39/00. Спосіб лікування хейліту. Романенко І.Г.

6. Романенко И.Г. Содержание фибронектина в слюне у больных хейлитами, протекающими в том числе на фоне сахарного диабета I и II типов. Вісн. проблем біології і медицини. Полтава–Харків, 1998: 28–32.

#### ДИНАМІКА ВМІСТУ СЕКРЕТОРНОГО ІМУНОГЛОБУЛІНУ А ТА ФІБРОНЕКТИНУ В СЛІНІ ХВОРИХ НА ГЛАНДУЛЯРНИЙ ХЕЙЛІТ У ПРОЦЕСІ ЛІКУВАННЯ

*І.Г. Романенко*

Вивчено динаміку вмісту секреторного імуноглобуліну А і фібронектину в сліні у 32 хворих на glandулярний хейліт. Виявлено, що до лікування обидва показники були знижені, в процесі лікування мазью реєструється поступове збільшення концентрації секреторного імуноглобуліну А і фібронектину в сліні. Встановлено, що застосування розробленої нами мазі призводить до значного збільшення рівня даних величин, що є показником нормалізації місцевої неспецифічної резистентності у даної категорії хворих.

*Ключові слова:* хейліт, секреторний імуноглобулін А, фібронектин, лікування.

#### DYNAMICS OF CONTENT OF SECRETOR IMMUNOGLOBULIN A AND FIBRONECTIN IN SALIVA OF PATIENTS WITH CHILITIS GRANDULARIS IN THE PROCESS OF TREATMENT

*I.G. Romanenko*

Dynamics of content of secretor immunoglobulin A and fibronectin in saliva has been studied at 32 patients with chilitis grandularis. Both indexes was decreased before treatment, the gradual increase of concentrations of secretor immunoglobulin A and fibronectin was registered during treatment. It was determined, that application of liniment, was elaborated by us, brings to considerable growth of the level of these values, that is served by index of normalization of local unspecific resistance in this category of patients.

*Key words:* chilitis, secretor immunoglobulin A, fibronectin, treatment.

Поступила 21.04.2003

## РОЛЬ МИКРОБНОГО ФАКТОРА В ПАТОГЕНЕЗЕ ХРОНИЧЕСКИХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ СЛЮННЫХ ЖЕЛЕЗ

*И.Г. Лесовая, А.Л. Иващенко*

*Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Представлена информация о качественно-количественных показателях микробной флоры главных выводных протоков больших слюнных желез, определяемой у больных хроническими сиалоаденитами и относительно здоровых лиц. Результаты исследований показывают степень влияния различных видов микроорганизмов на развитие патологического процесса в слюнных железах.

*Ключевые слова:* хронический сиалоаденит, микрофлора, патогенез, слюнные железы.

Существуют многочисленные научные исследования в области происхождения хронических воспалительных заболеваний слюнных желез (ХВЗСЖ). Однако некоторые аспекты данной проблемы остаются малоизученными. Сформулированы различные концепции этиологии хронических сиалоаденитов (ХСА), согласно которым ведущее место в возникновении указанной патологии занимают наследственный, экологический, вирусный, бактериальный факторы, нарушение нервной и гуморальной регуляций. Современные исследования убедительно указывают на ведущую роль в возникновении ХСА тропных

к железистой ткани вирусов мумпус и цитомегалии [1–3].

Полученные нами результаты объясняют опубликованные ранее работы о бактериальном патогенезе ХВЗСЖ. Согласно представленным в литературе данным, бактериальная инфекция при ХСА имеет вторичный характер и возникает на фоне количественно-качественного изменения слюны. Кроме того, исследователи отмечали наличие различных соматических заболеваний у обследованных, что подтверждает системность расстройств, снижение иммунорезистентности больных ХСА и обеспечение заинтересованности микрофлоры [4–6].

Как известно, микробный пейзаж ротоглотки представлен условно-патогенными аэробными и анаэробными микроорганизмами. Приобретение ими патогенных свойств возможно в результате снижения иммунорезистентности макроорганизма общего и местного характера [2, 7, 8].

При анализе данных литературы о влиянии микробной флоры на патогенез ХВЗСЖ установлена давность проведенных исследований и их ограниченная глубина. Отсутствует информация о количественных характеристиках и качестве, в том числе анаэробной микрофлоры, составляющей основную долю микробного пейзажа ротоглотки [9]. Как указывают данные ретроспективного исследования, ведущей в лечении больных ХСА является антибиотикотерапия. Однако методики лечения имеют низкую эффективность, способствуют хронизации заболевания и развитию осложнений [3].

Целью настоящего исследования явилось изучение качественно-количественного состава микрофлоры главных выводных протоков околоушных и поднижнечелюстных слюнных желез у пациентов с ХВЗСЖ.

**Материал и методы.** Обследованы две группы пациентов. Основную группу составили 26 больных различными формами ХВЗСЖ с подострым или обострившимся течением в возрасте от 16 до 72 лет. Диагноз устанавливали на основании традиционных клинических и специальных методов обследования. В контрольную группу вошли 20 здоровых человек в возрасте от 20 до 23 лет из контингента курсантов военного вуза.

У пациентов обеих групп микробиологически исследовали секрет из главных выводных протоков околоушных и поднижнечелюстных слюнных желез. Забор материала производили с помощью иглы-канюли и стерильного одноразового шприца после соответствующей антисептической обработки полости рта раствором фурацилина (1:5000) и устьев выводных протоков 1 % раствором йода. У больных забор материала для исследования производили дважды: при поступлении и в день выписки из стационара. Микробиологические исследования выполняли по общепринятым методикам в условиях микробиологической лаборатории. Определение анаэробной микрофлоры осуществляли с использованием анаэростана. При этом строго соблюдали условия забора и транспортировки исследуемого материала [8, 10].

Для удобства статистической обработки полученных результатов учитывали удельный

вес (%) частоты случаев определения того или иного вида микроорганизмов и их количества, превышающего критические значения. Полученные данные сравнивали с известными данными литературы о микробном пейзаже, вегетирующем в ротоглотке. Известно, что для каждого вида условно-патогенных микроорганизмов существует предельно допустимое количество микробных тел на 1 г биоптата, так называемое критическое число. Превышение критического числа указывает на переход микрофлоры из условно-патогенной в патогенную. Исходя из данных литературы, для каждого вида микроорганизмов критическое число является индивидуальным [9].

**Результаты и их обсуждение.** В процессе анализа полученных результатов микробиологических исследований\* выявлена идентичность показателей как для околоушных, так и для поднижнечелюстных слюнных желез по всем исследуемым параметрам. В связи с этим приведены общие для больших слюнных желез показатели.

Результаты микробиологического исследования секрета из главных выводных протоков больших слюнных желез пациентов контрольной и основной групп, а также известные данные о микрофлоре ротоглотки приведены в таблице.

Исходя из известных данных о микробном пейзаже ротоглотки, обнаруженный спектр микробной флоры из главных протоков слюнных желез был несколько ограничен. При сравнительной оценке результатов исследования, полученных в контрольной и основной группах обследуемых, отмечали наличие одних и тех же микроорганизмов. Необходимо отметить, что у здоровых пациентов редко наблюдали выявление и превышение критических чисел стомато- и стрептококков. Несмотря на то, что стафилококки определяли у многих лиц контрольной группы, частота случаев, превышающих критическое число, была низкой. У здоровых часто обнаруживали пневмококки и нейсерии. Причем частота случаев выявления их количества выше критических чисел была значительной. У обследованных больных микробная обсемененность была выражена больше, чем в группе контроля. При этом в секрете из главных выводных протоков слюнных желез в единичных случаях определяли гемофилы. Заслуживает внимания тот факт, что у обследованных основной группы выявленные концентрации облигатных анаэробов — пептострептококков — 102–103 на 1 г секрета были ниже критического числа, установленного для ротоглотки. Учитывая

\* Выражаем глубокую признательность за консультативную помощь и проведение микробиологических исследований доктору медицинских наук профессору С.В. Бирюковой и коллективу кафедры клинической микробиологии и иммунологии ХМАПО.

*Удельный вес частоты случаев определения вида микрофлоры и ее количества, превышающего критические значения, в секрете главных выводных протоков больших слюнных желез здоровых лиц и больных хроническими сialoadенитами, ( $M \pm m$ ) %*

Вид микроорганизмов	Критич. число микроорганизмов для ротоглотки	Контрольная группа (n=20)		Основная группа (n=26)	
		всего	превышает критич. число	всего	превышает критич. число
Энтерококки	$10^6-10^7$	5,0±3,5	2,5±2,5	<b>38,5±6,8<sup>@</sup></b>	<b>17,3±5,3<sup>#</sup></b>
Микрококки	$10^6-10^7$	5,0±3,5	0	<b>19,2±5,5<sup>#</sup></b>	0
Стафилококки	$10^4-10^5$	70,0±7,3	27,5±7,1	73,1±6,2	13,5±4,8*
Нейсерии	$10^6-10^7$	80,0±6,4	25,0±6,9	63,5±6,7*	36,5±6,7
Гемофилы	$10^5-10^6$	0	0	3,8±2,7	0
Стоматоккокки	$10^6-10^7$	30,0±7,3	10,0±4,8	<b>76,9±5,9<sup>@</sup></b>	<b>51,9±7,0<sup>@</sup></b>
Стрептококки	$10^6-10^7$	25,0±6,9	15,0±5,7	30,8±6,5	<b>30,8±6,5*</b>
Кандида	$10^2-10^3$	0	0	<b>23,1±5,9<sup>@</sup></b>	<b>23,1±5,9<sup>@</sup></b>
Пневмококки	$10^6-10^7$	80,0±6,4	72,5±7,1	50,0±7,0 <sup>@</sup>	48,1±7,0 <sup>#</sup>
Пептострептококки	$10^6-10^7$	0	0	<b>93,8±6,3<sup>@</sup></b>	0

*Примечания:* 1. Достоверность при сравнении показателя у здоровых и больных ХСА: \*  $p < 0,01$ ; #  $p < 0,05$ ; @  $p < 0,1$ . 2. Жирным шрифтом выделены значения больше контрольных; курсивом — меньше контрольных.

отсутствие данных литературы о выявлении указанного вида микроорганизмов в протоках слюнных желез и его отсутствие при нашем обследовании пациентов контрольной группы, можно предположить, что указанные концентрации пептострептококков для протоков слюнных желез являются критическими.

В ходе сравнительного анализа результатов, полученных в контрольной и основной группах, определяли тенденции в изменении качественного и количественного состава микробной флоры. В отличие от здоровых, у болеющих ХСА преобладала частота случаев выявления энтеро-, микро- и стоматоккокков. При этом констатация количественного роста энтеро- и стоматоккокков была выше критических значений и наблюдалась не у всех пациентов, микрококки определили в количествах, ниже критических. В сравнении со здоровыми у больных возрастает частота случаев с высокой микробной концентрацией стомато- и стрептококков. Следует отметить, что часто определяемые у здоровых пневмококки и нейсерии выше критических значений у больных имеют тенденцию к уменьшению частоты их определения. Полученные результаты косвенно указывают на разную степень влияния микроорганизмов на формирование патологического процесса. Можно предположить, что обнаруженные у здоровых лиц иногда в количествах, превышающих критические, стафило-, стрепто-, пневмококки и нейсерии можно оценивать как результат воспалительных явлений в ротоглотке, не связанных с заболеваниями слюнных желез. При этом наблю-

дали уменьшение случаев определения пневмококков и нейсериий у больных ХСА. Оценив полученные результаты, установлена очевидность возрастающей роли грибов рода кандида, энтеро-, микро-, стомато- и пептострептококков в патогенезе хронического воспаления в слюнных железах.

#### **Выводы**

Проведенные микробиологические исследования секрета из протоков больших слюнных желез относительно здоровых пациентов указывают на то, что микробный пейзаж главных выводных протоков в сравнении с вегетирующей микробной флорой ротоглотки является более ограниченным.

В патогенезе хронических воспалительных заболеваний слюнных желез роль грибов рода кандида, энтеро-, микро-, стомато- и пептострептококков увеличивается.

Данные микробиологического обследования секрета из протоков больших слюнных желез больных хроническими сialoadенитами свидетельствуют об увеличении количественных показателей отдельных видов микроорганизмов, а также констатируют присутствие облигатных анаэробов, что отличается от показателей у здоровых лиц.

Полученные количественные характеристики анаэробной флоры из протоков больных хроническими сialoadенитами не превышают их критических значений для ротоглотки, что не исключает их патогенного воздействия.

Полученные результаты подтверждают мнение о вторичной роли микробной флоры в развитии хронических воспалительных забо-



леваний слюнных желез. Отсутствие резкого повышения количественных показателей микрофлоры у больных можно объяснить сохранением компенсаторных бактерицидных

механизмов слюнных желез в условиях их хронического воспаления, что необходимо учитывать при планировании лечебных мероприятий.

### Список литературы

1. Солнцев А.М., Колесов В.С., Колесова Н.А. Заболевания слюнных желез. К.: Здоров'я, 1991. 312 с.
2. Тимофеев А.А. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. К.: Червона Рута — Турс, 1997; 2. 356 с.
3. Лісова І.Г. Хронічні запальні захворювання слинних залоз (етіологія, патогенез, діагностика, лікування): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. К., 2002. 34 с.
4. Ивасенко П.И., Баженов Е.Е., Никандров А.М., Гнешева В.М., Тивилева Т.Н. Состояние микрофлоры полости рта и органов пищеварения у больных хроническим неспецифическим паротитом. Новые методы лечения и профилактики основных стоматологических заболеваний: Сб. науч. тр. Омск: Омский гос. мед. ин-т, 1984: 73–76.
5. Керейко И.Е., Дзюба А.И., Хасанова Г.Б. Микрофлора протоков, активность лизоцима и фагоцитоз при неспецифическом воспалительном процессе в подчелюстных слюнных железах. Хирургическая и ортопедическая стоматология: Сб. науч. тр. К.: Здоров'я, 1981; 11: 18–20.
6. Ткаченко П.И. Патогенетические аспекты терапии паренхиматозного паротита у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Калинин, 1987. 24 с.
7. Бірюкова С.В. Взаимодействие нормальной микрофлоры с макроорганизмом. Клинико-антибиотикотерапия 2000; 2: 8–11.
8. Дяченко В.Ф., Бірюкова С.В., Старобінець З.Г. та ін. Лабораторна діагностика гнійно-запальних захворювань, обумовлених аспорогенними анаеробними мікроорганізмами. Харків, 2000. 36 с.
9. Колотилова Л.В., Акинина Т.М., Зарганян О.П. и др. Нормальный микроценоз носоглотки. Информ. письмо. К., 1986.
10. Приказ от 22.04.85 № 535. Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений. М.: МЗ СССР, 1985. 126 с.

### РОЛЬ МІКРОБНОГО ФАКТОРА В ПАТОГЕНЕЗІ ХРОНІЧНИХ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ СЛИННИХ ЗАЛОЗ

*І.Г. Лісова, О.Л. Іващенко*

Надана інформація про якісно-кількісні показники мікробної флори головних вивідних протоків великих слинних залоз, яку виявляють у хворих на хронічні сіалоаденіти та відносно здорових осіб. Результати досліджень показують ступінь впливу різних видів мікроорганізмів на розвиток патологічного процесу в слинних залозах.

**Ключові слова:** хронічний сіалоаденіт, мікрофлора, патогенез, слинні залози.

### MICROORGANISMS IN PATHOGENESIS OF CHRONIC INFLAMMATORY DISEASES OF SALIVARY GLANDS

*I. Lesovaya, A. Ivaschenko*

Performed scientific investigation indicated the presence of microorganisms in the ducts of salivary glands. The results of researches show a degree of influence of different microorganisms on development of the pathological process in salivary glands.

**Key words:** chronic sialadenitis, microorganisms, pathogenesis, salivary glands.

Поступила 22.07.2003

# МОРФОМЕТРИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ АНАТОМИЧЕСКОЙ ИЗМЕНЧИВОСТИ РЕЗЦОВ ЧЕЛОВЕКА (СООБЩЕНИЕ 1)

*А.С. Масловский*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Представленные морфометрические данные резцов человека исследованы на 160 зубах с точки зрения полового диморфизма, верхней и нижней челюсти и формы черепа.

**Ключевые слова:** *коронка, латеральный и дистальный резцы, индивидуальная анатомическая изменчивость резцов.*

Вопросы строения зубочелюстной системы с давних времен привлекали внимание исследователей. Анатомии зубов, как отдельных, так и в совокупности, посвящено огромное количество работ [1–5].

Эта проблема представляет интерес как с чисто теоретической точки зрения, так и с функциональной в плане прикладного значения при оказании стоматологической помощи. Вопросы индивидуальной изменчивости зубов актуальны также в судебно-медицинском значении для установления личности в криминальных случаях, при массовых катастрофах [6, 7] и в историческом плане [8].

В доступной литературе есть единичные работы, посвященные строению коронок передних зубов, а эти данные особенно важны в косметическом плане при их ортопедическом лечении [9, 10]. В этих исследованиях мы не нашли характеристики размеров и формы передних зубов с точки зрения полового, возрастного диморфизма, нет четких данных о связи строения зубов с формой лица, нёба, перенесенных заболеваний и т. д.

В связи с этим целью данной работы явилось изучение морфометрических особенностей коронок передних зубов (резцов) человека с учетом некоторых перечисленных факторов.

**Материал и методы.** Изучены оттиски 20 пар челюстей, полученных у молодых людей 22–23 лет обоюбого пола. На каждом переднем зубе с помощью микрометра проводили измерения ширины коронки на режущем крае, ширины коронки у клинической шейки зуба, дистальной и мезиальной высоты коронки. Определяли дистальный и мезиальный углы у режущего края. Всего изучено 160 зубов.

**Результаты и их обсуждение.** Как известно, на одной челюсти имеется четыре резца: два центральных и два боковых (медиальные и латеральные). Коронка верхних централь-

ных резцов имеет чаще всего форму долота. Губная поверхность обычно выгнута, язычная — несколько вогнута. На сагиттальном разрезе коронка имеет вид треугольника, направленного вершиной к режущему краю, основанием к десне, при этом, как правило, выражен переднезадний изгиб. Мезиальная и латеральная поверхности зубов располагаются не отвесно, а слегка сдвигаются к шейке зуба, поэтому всегда виден промежуток между зубами, который может быть щелевидной или v-образной формы.

Язычная поверхность резцов неравномерно вогнутая. На боковых поверхностях имеются валики, которые, соединяясь вместе не часто, образуют бугорок на язычной стороне основания коронки. Форма бугорка различная — он может быть выражен как бугорок, а может иметь на своей поверхности ямку.

Центральные, или медиальные, верхние резцы наиболее крупные. Форма коронки у этих зубов в вестибулярной норме чаще всего имеет вид трапеции, основание которой в некоторых случаях бывает у шейки зуба, а в других — у режущего края. Вместе с тем нам встречались прямоугольная и овоидная форма. Дистальный угол коронки тупой и округлый, медиальный — чаще всего заострен. Латеральный, или боковой, резец верхней челюсти в отличие от медиального имеет меньший размер коронки, и последняя чаще всего имеет форму конуса, основанием которого является режущий край.

Центральные, или медиальные, нижние резцы значительно меньше по своим размерам, чем верхние. В вестибулярной норме напоминают вытянутый прямоугольник, изредка — трапецию. Латеральный, или боковой, резец нижней челюсти крупнее медиального. В вестибулярной норме встречается треугольная, трапециевидная и овоидная формы коронки.

На нашем материале математически достоверных различий зубов у людей разного пола, с различной формой черепа и костного неба не

величины полученных нами параметров (таблица). Индивидуальная вариабельность представленных параметров выявляется. Однако ее

*Индивидуальные анатомические параметры резцов человека*

Параметр	Пол	Зубы верхние				Зубы нижние			
		1		2		1		2	
		п	л	п	л	п	л	п	л
Ширина коронки, мм на режущем крае	Муж.	8,1	8,0	5,5	5,6	5,0	5,7	5,5	5,0
	Жен.	7,7	8,0	6,0	6,0	5,0	5,1	5,5	5,5
	Муж.	7,5	7,5	6,0	5,1	4,5	5,0	5,0	5,0
	Жен.	7,5	7,8	5,7	6,3	4,1	4,1	5,1	5,0
Высота коронки, мм мезиальная	Муж.	6,0	6,0	5,0	5,7	5,0	4,7	5,0	5,2
	Жен.	5,0	5,0	4,0	4,0	4,7	4,7	4,0	4,0
	Муж.	5,8	6,0	5,0	5,0	4,0	5,0	5,0	4,0
	Жен.	4,4	5,0	4,5	4,0	4,0	5,0	4,0	4,0
Угол на режущем крае мезиальный	Муж.	93	90	89	90	89	90	90	90
	Жен.	100	80	87	90	80	87	99	90
	Муж.	92	91	95	95	92	86	90	87
	Жен.	90	91	95	92	86	90	91	91
латеральный	Муж.	92	91	95	95	92	86	90	87
	Жен.	90	91	95	92	86	90	91	91

выявлено. Поскольку это сообщение является первым, мы приводим абсолютные средние

зависимость от указанных факторов мы надемся определить по мере накопления данных.

**Список литературы**

1. Быков В.Л. Гистология и эмбриология органов полости рта человека. СПб., 1999: 247.
2. Ash M.M. Wheeler's Dental Anatomy, Physiology and Occlusion; 6th ed. Philadelphia e. a.: W.B. Saunders Co., 1984.
3. Гемонов В.В. Вопросы морфогенеза зубов человека в процессе их эмбрионального развития. Стоматология 1999; 1: 12–15.
4. Дельцова О.И., Чайковский Ю.Б., Геращенко С.Б. Гистология та ембріогенез органів ротової порожнини. Івано-Франківськ, 1994: 94.
5. Дмитриенко С.В., Краюшкин А.И., Сапин М.Р. Анатомия зубов человека. М.: Медицина, 2000: 195.
6. 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.
7. Пашина Г.А. Современное состояние идентификации личности по стоматологическому статусу. Там же. 1996; 39, 4: 52–54.
8. Пашина Г.А., Тучик Е.С., Чернявская З.П. Судебно-стоматологическая экспертиза зубочелюстного аппарата останков 9 человек Екатеринбургского захоронения. Там же. 1998; 41, 5: 44–49.
9. Ветчинкин А.В. Основы эстетического построения зубов. Клиническая имплантация и стоматология 2001; 3–4 (17–18): 89–91.
10. Косырева Т.Ф. Эстетика лица и ее анализ. М., 1996: 24.

**МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ІНДИВІДУАЛЬНОЇ АНАТОМІЧНОЇ МІНЛИВОСТІ РІЗЦІВ ЛЮДИНИ (ПОВІДОМЛЕННЯ 1)**

*О.С. Масловський*

Подані морфометричні дані різців людини досліджені на 160 зубах з точки зору статевого диморфізму, верхньої та нижньої щелеп і форми черепа.

**Ключові слова:** *коронка, латеральний і дистальний різці, індивідуальна анатомічна мінливість різців.*

**MORPHOMETRY CHARACTERISTICS OF INDIVIDUAL ANATOMIC VARIABILITY OF INCISORS OF THE MAN (MESSAGE 1)**

*A.S. Maslovsky*

Submitted morphometry data of incisors of the man are investigated at 160 teeth in view of sexual dimorphism, top and bottom jaw and form of a skull.

**Key words:** *crown of a tooth, lateral and distal incisors, individual anatomic variability of incisors.*

*Поступила 16.10.2003*

## ГИГИЕНА

ВОЗДЕЙСТВИЕ ДЛИТЕЛЬНОЙ ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЙ  
НАГРУЗКИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ  
КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ У СТУДЕНТОВ-МЕДИКОВ

*В.Г. Самохвалов, Л.В. Чернобай, Л.А. Жубрикова, В.Г. Любецкая*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Представлено комплексное исследование деятельности сердечно-сосудистой системы, системы дыхания в условиях длительной психоэмоциональной нагрузки, которая формируется у студентов-медиков в процессе обучения в вузе. Установлено, что у студентов контрольной группы реакции сердечно-сосудистой системы разделяются на три типа как в состоянии покоя, так и при физической нагрузке. К концу первого года обучения отчетливо выделяется группа студентов, у которых реакции сердечно-сосудистой и дыхательной систем характеризуются признаками функциональной нестабильности. В этой группе студентов наблюдается рассогласование изменений в деятельности сердца и дыхания, что рассматривается как неблагоприятный прогностический показатель, свидетельствующий о слабости адаптационных резервов.

**Ключевые слова:** психоэмоциональное напряжение, кардиореспираторная система, индекс сопряжения.

В настоящее время важное значение приобрела проблема исследования физиологических основ устойчивости к эмоциональному стрессу и разработка теоретически обоснованных способов ее повышения. Эмоциональные стрессы возникают у человека в результате действия социальных, психологических, экологических факторов и во многом определяются исходной реактивностью организма в сочетании с его функциональными резервами. Многие исследователи рассматривают процесс обучения, особенно в высшем учебном заведении, как длительный психоэмоциональный стресс [1, 2]. Современный учебный процесс, связанный со значительной психофизиологической и психоэмоциональной нагрузкой, с необходимостью овладения большим объемом новых знаний и практических навыков требует интеллектуального напряжения, постоянной концентрации внимания, что приводит к формированию стресс-реакции. Это выдвигает на первый план необходимость дальнейшего изучения проблемы формирования эмоционального стресса и предупреждения стрессорных повреждений.

В связи с этим возникает потребность в объективной оценке состояния организма и разных функциональных систем как в состоя-

нии покоя, так и в условиях функциональных нагрузок, что позволило бы изучать индивидуальную устойчивость к эмоциональным и другим стрессорным влияниям, прогнозировать возможные последствия реакции на них и разрабатывать рекомендации по повышению устойчивости на такие воздействия.

Перспективным путем изучения функционального состояния организма является комплексная оценка его систем. Наше исследование построено на сопоставлении параметров деятельности разных функциональных систем организма при длительном психоэмоциональном напряжении у студентов-медиков в динамике обучения человека (I, II и III курсы) в целях выявления возможных критериев устойчивости к психоэмоциональному напряжению или предрасположенности к возникновению дисрегуляторных нарушений. Для комплексной оценки этих показателей была разработана индивидуальная карта обследуемого, в которую вносили не только параметры исследуемых функциональных систем, но и антропометрические данные обследуемых для оценки их соматического развития. Обследовали студентов-юношей сходных возрастных групп, физическое состояние которых позволяло отнести их

к группе здоровых лиц. Общее функциональное состояние организма испытуемых оценивали как в условиях покоя, так и в условиях дозированной физической нагрузки. Применение такой функциональной пробы позволяет выявить индивидуальную устойчивость к нагрузкам, прогнозировать возможные последствия реакции организма на него и разрабатывать рекомендации по повышению индивидуальной устойчивости.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось рассмотрение только характеристик функциональных показателей сердечно-сосудистой и дыхательной систем, а также их межсистемных взаимоотношений в условиях психоэмоциональной нагрузки динамического характера по приведенной схеме у студентов-медиков после 1-го года обучения.

**Материал и методы.** Контрольную группу испытуемых составили 55 студентов, которые поступили на I курс медицинского университета. Экспериментальная группа — 50 студентов I курса.

Для оценки состояния сердечно-сосудистой системы обследованных в состоянии покоя в положении сидя регистрировали показатели: частоту пульса (ЧП) пальпаторно, систолическое и диастолическое давление (СД, ДД) по Н.С. Короткову. На основании регистрации этих показателей рассчитывали: пульсовое давление (ПД), среднее динамическое давление ( $P_{\text{ср}}$ ), общее периферическое сопротивление (ОПСС), систолический объем (СО), минутный объем крови (МОК) и некоторые другие по общепринятым формулам [3].

Для оценки состояния системы дыхания определяли: частоту дыхания (ЧД), дыхательный объем (ДО) и другие показатели вентиляции с использованием спирографии. Кроме того, использовали пробы с задержкой дыхания: на вдохе — пробу Штанге, на выдохе — пробу Генча — как функциональные показатели устойчивости к гипоксии [4].

Анализ межсистемных взаимоотношений сердечно-сосудистой и респираторной систем проводили на основе расчета индекса сопряжения (ИС) как отношения ЧСС и ЧД. Этот показатель, по мнению авторов [5], характеризует прочность межсистемной интеграции в организме.

Определение всех показателей, предусмотренных схемой исследования, проводили для каждого испытуемого в состоянии относительного покоя и сразу после окончания физической нагрузки (рис. 1).

Физическую нагрузку создавали во время работы на велометре с постоянной мощностью 200 Вт и частотой вращения педалей — 60 Гц.

**Результаты.** Обследование студентов как контрольной, так и экспериментальной груп-

пы позволило выявить различные типы реакции сердечно-сосудистой системы на предъявленную физическую нагрузку. Первый (I) тип реакции характеризовался увеличением СД на 20 мм рт. ст.; второй (II) — увеличением СД более чем на 20 мм рт. ст.; третий (III) отличался от первых двух отсутствием изменений СД или даже его уменьшением. В контрольной группе испытуемых распределение по типу реакции было следующим: 20 % имели I тип реакции; 71 % — II и 9 % — III (рис. 2). Соответственно характеру этих изменений условно обозначили I тип реакции — «нормально реагирующие», II — «чрезмерно реагирующие» и III — «слабо реагирующие». Необходимо отметить, что в состоянии покоя у «нормально реагирующих» и «слабо реагирующих» испытуемых существенных различий в параметрах кардиоваскулярной системы не выявлено. Однако у студентов, отнесенных к «чрезмерно реагирующим», выявлена большая ЧСС (90 уд./мин по сравнению с 70 уд./мин у студентов двух других групп) на фоне более низких величин СД и ПД (соответственно 110 и 25 мм рт. ст. по сравнению со 126 и 44,5 мм рт. ст. у студентов остальных групп). При этом величина СО как показатель сердечного выброса у студентов этих групп не различается.

Индекс сопряжения у «чрезмерно реагирующих» и «нормально реагирующих» и испытуемых контрольной группы в условиях физической нагрузки сходен с таковым в состоянии покоя (4,37 и 4,67 соответственно). По-видимому, у испытуемых этих групп увеличение активности сердечно-сосудистой системы сопровождается и адекватной активацией системы дыхания. «Слабо реагирующие» испытуемые контрольной группы в исходном состоянии имели низкий показатель ИС (3,48) по сравнению с другими испытуемыми, что свидетельствует о достаточно слабой межсистемной интеграции у них. Однако в условиях физической нагрузки показатель ИС значительно возрастает (до 4,8), что указывает на резервные возможности увеличения функционального взаимодействия для данных систем.

К концу первого года обучения у студентов экспериментальной группы распределение по типу ответной реакции на физическую нагрузку было следующим: I тип реакции составляет 22 %, II — 62 %, возрастает до 16 % группа, характеризующаяся как III тип реакции, т. е. «слабо реагирующие».

У студентов данной экспериментальной группы изменения в кардиореспираторной системе являются наиболее выраженными как в состоянии покоя, так и под действием физической нагрузки. Так, в состоянии покоя у «слабо реагирующих» студентов этой группы по-

ИНДИВИДУАЛЬНАЯ КАРТА ОБСЛЕДОВАНИЯ	
Дата исследования	
АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ	
Пол	
Возраст	
Масса тела	
Объем грудной клетки	
Дата рождения	
ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ	
СД, мм рт. ст.	
ДД, мм рт. ст.	
$P_{cp.} (ДД + 1/3 ПД), мм рт. ст.$	
ПД (СД - ДД), мм рт. ст.	
$CO = 100 + 0,5 ПД - 0,6 АД - 0,6 \text{ возр. в годах}, мл$	
МОК = CO x ЧСС, л	
ЧСС, уд./мин	
$R (\text{периферич. сосуд. сопрот.}) = P_{cp.}/V (\text{усл. ед.}) V = \text{объемный кровоток } (CO \times ЧСС):60, мл/с$	
ХРС (хронический резерв сердца) = $ЧСС_{max} - ЧСС_{исх.}, уд./мин$	
ИРС (инотропный резерв сердца) = $АД_{max} - АД_{исх.}$	
ПОКАЗАТЕЛИ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ	
Спирография	
ЧД, ед./мин	
ДО, мл	
РО вдоха, мл	
РО выдоха, мл	
ЖЕЛ, л	
МВЛ, л/мин	
$ДЖЕЛ (0,052 \times \text{рост (см)} - 0,029 \times \text{возраст} - 3,2 (\text{л муж}))$	
$(0,049 \times \text{рост (см)} - 0,019 \times \text{возраст} - 3,9 (\text{л муж}))$	
Проба Штанге (на входе), с	
Проба Генче (на выходе), с	
Пневмотахометрия: ПТМ вд., л/с	
ПТМ выд., л/с	
Проба Шломка (прирост поперечного сечения гр. клетки)	
ИС(ис) = ЧСС/ЧД	
ВНД КОМПЬЮТЕРНАЯ ПРОГРАММА «MENTOR»	
Память: 1) звуковая (бал.) абс. + % откл.	
2) зрительная (бал.) абс. + % откл.	
Скорость реакции, с	
ПИМ (с) + % откл.	
ПРИМ (предел регл. частота мельканий (Гц) абс + % откл.	

Рис. 1. Бланк индивидуальной карты обследования

вышено СД в среднем до 140 мм рт. ст., ДД характеризовалось нестабильностью, СО возрос почти в 2 раза, при этом частота пульса осталась прежней, а ЧД увеличилась в 1,5 раза.

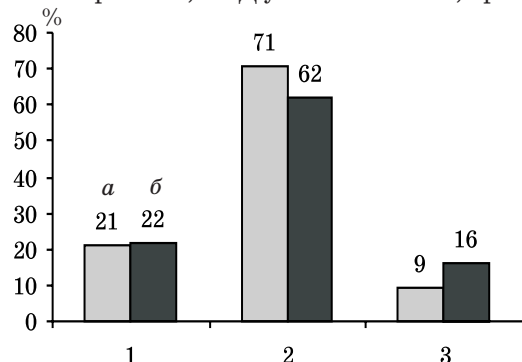


Рис. 2. Распределение по группам на основе ответной реакции на физическую нагрузку у «нормально реагирующих» (1), «чрезмерно реагирующих» (2) и «слабо реагирующих» (3) студентов контрольной (а) и экспериментальной (б) групп

**Обсуждение.** В норме изменения кровяного давления при физической нагрузке характеризуются повышением СД. Извращение этой реакции — незначительные изменения или даже падение кровяного давления после физической нагрузки свидетельствуют о несостоятельности регуляторных механизмов, обеспечивающих адекватное распределение крови в организме, что делает выполнение мышечной работы затруднительным. В то же время чрезмерное повышение кровяного давления также свидетельствует о неблагоприятной ситуации, которая создается чрезмерным увеличением работы сердца, сужением сосудов в нефункционирующих системах и недостаточным увеличением кровоснабжения работающей мускулатуры. Применение расчетного показателя ИС позволяет оценить характер взаимодействия сердечно-сосудистой и респираторной систем. В контрольной группе испытуемых в условиях физической нагрузки выявлены все перечисленные типы реакций, однако ИС не изменяется, что можно рассматривать как показатель достаточно прочного взаимодополняющего взаимодействия этих систем (рис. 3). Уже к концу первого года обучения увеличивается количество студентов, отнесенных к «слабо реагирующим» (рис. 4), ИС у них низкий как в условиях покоя, так и при физической нагрузке. По-видимому, постоянное психоэмоциональное напряжение у этих студентов особенно остро отражается на показателях кардиореспираторной системы к концу первого года обучения, в период подготовки студентов к экзаменационной сессии. Таким студентам можно рекомендовать прием витаминов, глю-

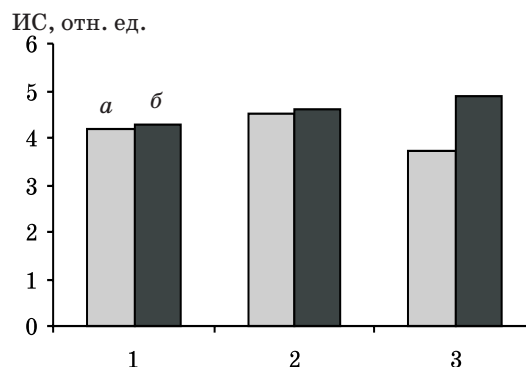


Рис. 3. Показатели ИС у «нормально реагирующих» (1), «чрезмерно реагирующих» (2) и «слабо реагирующих» (3) студентов контрольной группы в состоянии покоя (а) и физической нагрузки (б)

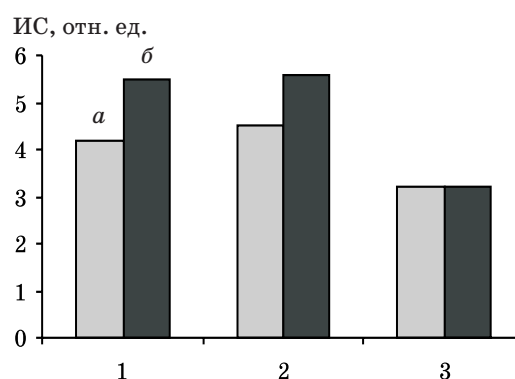


Рис. 4. Показатели ИС у «нормально реагирующих» (1), «чрезмерно реагирующих» (2) и «слабо реагирующих» (3) студентов экспериментальной группы в состоянии покоя (а) и физической нагрузки (б)

козы и минеральных элементов в качестве необходимых добавок накануне экзаменационной сессии, которые обуславливают корригирующее влияние на активность кардиореспираторной системы.

#### Выводы

1. При исследовании особенностей функциональных изменений кардиореспираторной системы выявлены три основных типологических варианта реагирования на физическую нагрузку как до начала занятий в вузе, так и в процессе обучения под влиянием длительного психоэмоционального напряжения: I — «нормально реагирующие», II — «чрезмерно реагирующие», III — «слабо реагирующие».

2. К концу первого года обучения увеличивается количество студентов, у которых отмечается неблагоприятная реакция сердечно-сосудистой системы на физическую нагрузку, увеличивается степень рассогласования реакций кардиореспираторной системы в целом, что рассматривается как признак несостоятельности механизмов регуляции и низких адаптационных возможностей организма.

**Список литературы**

1. *Ведяев Ф.П., Самохвалов В.Г.* Реалистическое моделирование эмоциональных стрессов — важная проблема социальной физиологии. Нейрогуморальная регуляция в патологии: Сб. науч. тр. ХМИ. Харьков, 1994: 36–39.
2. *Макаренко М.В., Лизогуб В.С., Юхименко Л.И.* Серцевий ритм у студентів з різними індивідуально-типологічними властивостями вищої нервової діяльності за умов емоційного стресу. Фізіол. журн. 2002; 49, 1: 28–33.
3. *Брин В.Б., Зонис Б.Я.* Физиология системного кровообращения. Формулы и расчеты. Ростов: Изд-во Рост. ун-та, 1984. 88 с.
4. *Анурова И.А., Григорьева Т.И.* Возрастные и половые особенности удержания в памяти зрительно-пространственного образа у детей дошкольного возраста. Физиология человека 1996; 1: 50–54.
5. *Судаков К.В., Тараканова О.П., Юматов Е.А.* Кросскорреляционный вегетативный критерий эмоционального стресса. Физиология человека 1995; 21, 3: 87–95.

**ДІЯ ТРИВАЛОГО ПСИХОЕМОЦІЙНОГО НАВАНТАЖЕННЯ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН КАРДІОРЕСПІРАТОРНОЇ СИСТЕМИ У СТУДЕНТІВ-МЕДИКІВ**

***В.Г. Самохвалов, Л.В. Чернобай, Л.О. Жубрікова, В.Г. Любецька***

Представлено комплексне дослідження серцево-судинної системи, системи дихання в умовах тривалого психоемоційного навантаження, яке формується у студентів-медиків у процесі навчання у вищому навчальному закладі. Встановлено, що студентів контрольної групи реакції серцево-судинної системи поділяються на три типи як у стані спокою, так і у стані фізичного навантаження. Наприкінці першого року навчання чітко виділяється група студентів, у яких реакція серцево-судинної системи і системи дихання характеризується ознаками функціональної нестабільності. У цієї групи студентів спостерігається неузгодження змін у діяльності серця і дихання, що розглядається як несприятливий прогностичний показник, що свідчить про слабкість адаптаційних резервів.

***Ключові слова:*** психоемоційне напруження, кардіореспіраторна система, індекс сполучення.

**THE INFLUENCE OF PROLONGED PSYCHOEMOTIONAL LOADINGS OVER FUNCTIONAL STATE OF CARDIORESPIRATORY SYSTEM OF MEDICAL STUDENTS**

***V.G. Samohvalov, L.V. Chernobai, L.A. Gubrikova, V.G. Lyubetska***

Complex research of the activity of cardio-vascular system and respiratory system under condition of prolonged psychoemotional loadings, which is formed at medical students during the process of their studying at university, was submitted. It was established, that students of the control group's reaction of cardio-vascular system is divided into 3 types both in a state of rest and during physical loadings. By the end of the first year of studying the group of students, whose cardio-vascular system and respiratory system reactions are characterised by the symptoms of functional instability, indicates itself very distinctly. In this group of students mismatch in changes of cardiac and respiratory activity is observed, which is regarded as an unfavorable prognostic parameter indicative of weakness of adaptational reserves.

***Key words:*** psychoemotional tension, cardiorespiratory system, index of conjugation.

*Поступила 17.06.2003*



## ВОПРОСЫ ПРЕПОДАВАНИЯ

### ТРАДИЦИИ ХАРЬКОВСКОЙ ВЫСШЕЙ МЕДИЦИНСКОЙ ШКОЛЫ — ГАРАНТИЯ КАЧЕСТВА НАУЧНО-МЕТОДИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ПОДГОТОВКИ ВРАЧЕЙ В УСЛОВИЯХ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РЕФОРМЫ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

*А.Я. Цыганенко, М.В. Кривонос*

*Харьковский государственный медицинский университет*

Все ближе и ближе знаменательная дата — 17 января 2005 года — дата 200-летия Харьковского государственного медицинского университета.

Двести лет существует высшее медицинское образование в Украине. И значительная часть достижений и успехов отечественной медицины и образования связана с харьковской высшей медицинской школой. Именно здесь, в Харькове, был заложен фундамент украинской медицинской науки и педагогики, созданы известные не только в Украине медицинские научно-педагогические школы, которыми сегодня мы вправе заслуженно гордиться.

Десятилетиями активной творческой деятельности наших предшественников формировались традиции нашей высшей медицинской школы.

Традиции — это определенные ценности, передаваемые из поколения в поколение. Они несут с собой регламентированность, определенные каноны, репродуктивные технологии, механизмы, которые поддерживают существующий порядок вещей.

Основная базовая функция традиций заключается в сохранении существующего порядка устоявшейся системы, в ее воспроизводстве и поддержании в устойчивом, стабильном состоянии.

Традиции могут постепенно угасать, а иногда и вообще утрачиваться, что в первую очередь связано с изменениями социально-экономических условий жизни общества, особенно при социальных потрясениях и высоких темпах научно-технического развития.

Медицину и педагогику часто упрекают в консерватизме, сохранении застойных методов и приемов в обучении. Действительно, консервативные устои медицинского образо-

вания долгое время оставались неизменными, в результате чего реально сложилась ситуация некоторого отставания развития уровня подготовленности медицинских кадров от современных требований, потребностей и запросов общества.

В настоящее время Украина, как и все другие постсоветские страны, проходит путь осознания необходимости серьезных перемен в области образования. Одним из шагов, направленных на дальнейшую реформу в области образования, стало принятие в 2001 году Национальной доктрины развития образования в Украине, определяющей направления развития отечественного образования на ближайшие годы.

Задача реформирования образования на государственном уровне четко сформулирована министром образования и науки Украины В.Г. Кременем: «Наша с вами задача — так модернизировать образование, чтобы как можно полнее передать будущим поколениям культурное наследие и позитивный опыт предшественников. Вместе с этим необходимо решительно отгородить их от того, что отжило».

По существу речь идет о внесении в обучение так называемых «инноваций» взамен отживших традиций.

Высшее образование всегда испытывало на себе множество инновационных изменений. Не всегда они были удачны, во многом, возможно, из-за того, что инициаторы внедрения конкретных инноваций редко заботились о последовательности, системности данного процесса, вследствие чего нововведения иногда противоречили друг другу, не приносили ожидаемого эффекта. В связи с этим сегодня мы нуждаемся не в педагогических экспериментах, основанных на слепом копировании

зарубежного опыта, как это было сделано в отношении бакалаврата и 5-летнего учебного плана, а в разумной, последовательной, выверенной на основе опыта поколений стратегии инновационного развития образования.

Инновация — это не всегда только лишь нечто новое, переносимое в определенную социальную среду. Главная содержательная особенность инноваций связана с конкретным социальным изменением, которое произойдет в том случае, если данная инновация будет внедрена.

Инновация не обязательно может быть чем-то абсолютно новым, ранее неизвестным или не применявшимся. Крайне редко встречаются абсолютно новые и ранее неизвестные идеи, концепции и технологии.

Гораздо больше тех, которые могут считаться адаптированными, расширенными, переоформленными, приобретающими особую актуальность в конкретной среде в конкретный период и в конкретных условиях. Вот тогда инновация способна привнести некоторые новые элементы и вызовет определенные социальные изменения, в чем и заключается ее сущностное, содержательное значение.

Любые инновации нуждаются в тщательном организационном, научно-методическом, управленческом, кадровом обеспечении. Инновации требуют к себе осторожного, осмотрительного подхода: если инновация привносится в среду вуза искусственно, без учета особенностей сложившихся традиций, потребности в инновации, то такая инновация способна только навредить развитию университета.

В процессе внедрения инновации сталкиваются с традициями высшего образования вообще и вуза в частности. Это не случайно, так как традиции стремятся поддержать существующий порядок вещей, тогда как для инноваций характерны такие свойства, как открытость новому, поиск, нестандартная направленность мышления и действия, способность к творческому преобразованию действительности. В противоположность традициям функция инноваций направлена не на сохранение существующего социального порядка, а на внесение изменений в сложившиеся социальные связи и отношения, их активное развитие.

Сегодняшнее высшее медицинское образование с полным правом можно назвать инновационным, так как социальные изменения, ставшие следствием инновационных процессов, здесь довольно значительные.

В настоящее время реализуются, прежде всего, инновации в управлении и организации образования, инновации в образовательных технологиях, а также в содержательной стороне образования. Мы все ощущаем на себе такие нововведения, как рейтинг вузов, лицен-

зионные экзамены, новые учебные планы, самостоятельную работу студентов и др.

Возникает закономерный вопрос о необходимости реализации в конкретной образовательной политике университета как традиций, так и инноваций. Это достаточно сложно сделать, особенно в содержании образования.

К примеру, переход на университетское образование в медицине связан, прежде всего, с его гуманизацией и гуманитаризацией. Ставится задача личностного развития студента. Но как объединить в рамках учебного процесса традиционное предметное содержание и инновационное значение высшего образования, предполагающее приоритетное сегодня «раскрытие» личности?

С необходимостью единения традиций и инноваций встает задача подготовки педагогических кадров, пересмотра акцентов в учебно-воспитательной работе и другие вопросы, требующие своего неотложного решения.

На данном этапе изменения социально-экономических условий жизни общества накладывают отпечаток на моральные установки, взгляды и ценности современного студенчества.

В условиях очевидного понижения духовного и морального тонуса нашей новой социально-экономической формации, девальвации общечеловеческих ценностей и идеалов, утраты духовной энергии и культурной инициативы, когда человека охватывает чувство неуверенности в своем будущем, душевной апатии, неверия, следует при повседневном общении со студентами определять и прогнозировать оптимистические приоритеты развития общества. Это особенно важно в условиях кризиса ценностно-мотивационных факторов культуры, обусловленных во многом многолетним идеологическим прессингом на инициативу и волю человека.

Нужно осознать, что социальное и экономическое развитие нашего общества зависит от тех, кто завтра будет осуществлять перемены в нашем обществе, особенно от студенческой молодежи, обучением и воспитанием которой мы сегодня занимаемся. И здесь на помощь преподавателям приходят замечательные традиции нашего университета, среди которых можно выделить высокий авторитет нашего университета и преподавателей в целом.

История нашего университета изобилует примерами, когда студенты в период кризисных явлений в обществе обращались за советом к учителям и получали весьма содержательные наставления.

Еще в 1895 году студенты медицинского факультета Харьковского университета, обращаясь к замечательному врачу профессору Л.Л. Гиршману, просили: «Учитель, научи

нас трудной науке среди людей остаться Человеком, научи нас в большом видеть своего брата... научи нас любить правду... Научи же нас, где черпать ту силу, чтобы до преклонных лет сохранять чистоту и свежесть идеалов... Учи же нас отдавать свои силы и помыслы служению больному брату, не извлекать корысти из несчастья ближнего, не делать ремесла из священного призвания нашего!».

Интересно знать, а как сегодня студенты расценивают престиж и авторитет университета и его преподавателей?

На кафедре философии нашего университета регулярно проводятся социологические исследования. В ходе одного из них установлено, что 30 % студентов чрезвычайно высоко оценивают авторитет университета, а остальные заявили, что ХГМУ — это место, где им нравится. Особенно важно, что 68 % всех студентов высоко оценили компетентность руководства (ректора) университета и 65 % — компетентность деканов и их заместителей.

К сожалению, при оценке авторитета преподавателей только 3,6 % опрошенных студентов считают, что при решении важных жизненных проблем они обратились бы за советом к своим преподавателям. Это свидетельствует о том, что преподаватель не всегда является авторитетом для студентов.

На наш взгляд, это зависит, прежде всего, от преподавателя и его искренней готовности сотрудничать со студентами. Это определяется не только уровнем интеллекта и социальным статусом преподавателя, но и его духовным обликом, в основе которого должны лежать любовь и уважение к студенту. Только в этом случае можно рассчитывать на становление высокодуховного будущего специалиста.

Характерно, что при этом 58 % опрошенных студентов достаточно высоко оценивают профессиональную квалификацию преподавателей.

Однако много нареканий со стороны студентов на низкую объективность оценки знаний и навыков студентов.

Типичными являются следующие варианты ответов:

- у нас значение имеют, в основном, деньги и «крыша»;
- чем старше курс, тем меньше объективность;
- в течение семестра оценки объективны, на сессии объективность куда-то пропадает;
- «пятерки» ставить боятся, ссылаясь на заведующего кафедрой;

• все зависит от конкретного преподавателя и кафедры.

Студенты высказывают мнение о необходимости контроля за преподавателями и их компетентностью. Звучат такие высказывания, как «научите преподавателей уважать нас» и «надоела эта показная непоколебимость некоторых заведующих кафедрами».

Приведенные факты заставляют задуматься над решением весьма сложной проблемы сохранения и укрепления содержательного, общечеловеческого, личного авторитета преподавателя.

Это особенно необходимо в отношении молодых преподавателей, которые не имеют еще ни достаточного жизненного опыта, ни специальной педагогической подготовки.

Думается, что и в этом случае нужно прибегнуть к устоявшейся традиции харьковской высшей медицинской школы — использованию опыта своих заслуженных учителей, которым всегда были свойственны высокий профессионализм в сочетании с глубокой внутренней содержательностью и бескорыстием. Таких высококвалифицированных наставников среди сотрудников нашего университета чрезвычайно много и их роль в воспитательном аспекте трудно переоценить. Традиция наставничества старших товарищей — одна из основных традиций, которые не должны угасать или исчезать.

В нашем университете воспитывает студентов сама история его существования и развития, славные имена ведущих ученых прошлого и современности, выдающиеся достижения кафедр, всегда присущее нашим сотрудникам чувство искренней любви и сострадания к больным.

Нужны ли инновации в оптимизации решения этих вопросов? Несомненно, нужны. Нам необходимо более широко внедрять в педагогический процесс современные информационные технологии, чтобы воспитательные аспекты 200-летней истории ХГМУ стали доступными каждому студенту.

В сегодняшней ситуации социального перелома, в условиях новых общественных отношений важно осознавать, что инновации, внедряемые в высшее медицинское образование, будут обречены на сосуществование с глубокими сложившимися вузовскими традициями. А следовательно, общая задача педагогического коллектива — искать возможность оптимального симбиоза инновационных процессов и традиций.

## ОПЫТ ИЗУЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В США I. О МЕДИЦИНСКОМ КОЛЛЕДЖЕ УНИВЕРСИТЕТА ЦИНЦИННАТИ

*Н.А. Клименко*

*Харьковский государственный медицинский университет*

С 3 марта по 27 сентября 2002 г. я стажировался в медицинском колледже Университета Цинциннати (США) по программе Международных стажировок в медицинском образовании (IFME) Образовательной комиссии для иностранных специалистов-медиков (ESFMG), поддержанной фондом по продвижению международного медицинского образования и научных исследований (FAIMER®), неприбыльным фондом ESFMG.

Предыстория моей стажировки такова. Впервые я стажировался в США в 2000 г., с 16 февраля по 8 марта, по программе «Общественные связи» Госдепартамента США в составе харьковской группы из 10 администраторов заведений высшего образования по соответствующей тематике. Принимающей организацией был Побратимский проект Цинциннати — Харьков (CKSCP). В рамках стажировки я имел недельную индивидуальную программу в медицинском центре Университета Цинциннати, во время которой познакомился с организацией и деятельностью центра, некоторыми аспектами медицинского образования в США на примере медицинского колледжа Университета Цинциннати, а также с руководством и преподавателями колледжа, членами медицинского комитета CKSCP. Моим непосредственным куратором была Evelyn Hess, доктор медицины, выдающийся иммунолог, профессор отдела клинической иммунологии, ревматологии и аллергологии кафедры внутренней медицины, глава медицинского комитета CKSCP. Она и профессор кафедры семейной медицины Jeff Hess, доктор медицины, член медицинского комитета CKSCP, предоставили мне соответствующую информацию и предложили принять участие в конкурсе на получение гранта на более продолжительную стажировку по медицинскому образованию в США по программе IFME. Я принял участие в конкурсе, составив соответствующий проект будущей стажировки и представив необходимые доказательства уровня моего знания английского языка, и получил грант от ESFMG на шестимесячную стажировку. Хочу сердечно поблагодарить ректора нашего университета академика А.Я. Цыганенко: для

участия в конкурсе требовалось согласие моего руководства, и Анатолий Яковлевич одобрил и поддержал идею стажировки в США.

Понятно, что я избрал медицинский колледж Университета Цинциннати как место моей стажировки. По условиям Программы, мне полагалось наблюдение, консультирование, обучение и научные исследования. Я работал в деканате, на кафедрах и в лабораториях, осваивая, в соответствии с проектом стажировки, все аспекты медицинского образования — правовые, организационные, административные, экономические, финансовые, методические. Кроме того, занимался научно-исследовательской работой, в частности, по созданию совместных научных проектов для участия в конкурсах на международные гранты США; с 7 по 12 июля принял участие в XIV Всемирном конгрессе по фармакологии в Сан-Франциско; прошел курсы повышения квалификации для преподавателей колледжа по педагогике и психологии и новым компьютерным программам. Моим куратором был Andrew Filak, доктор медицины, ассоциированный декан по медицинскому образованию.

Университет Цинциннати является государственным учебным заведением. Это одно из 88 учебных заведений США, отнесенных к университетам первого уровня научных исследований, в соответствии с классификацией Комиссии Карнеги. Основан в 1870 г. и затем впитал учебные заведения, основанные раньше, в 1819 г., — Цинциннатский колледж и Медицинский колледж Огайо. В 1968 г. Университет Цинциннати становится муниципальным, принадлежащим штату (Огайо) учебным заведением. В это время он является вторым по возрасту и вторым по величине муниципальным университетом в стране, а 1 июля 1977 г. становится одним из университетов штата Огайо.

Университет Цинциннати состоит из 17 колледжей, в которых обучаются около 35 тыс. студентов. Университет владеет землей в 421,5 акров, на которой расположено 109 зданий площадью 8 461 710 кв. футов.

По данным «Money Magazine», Университет Цинциннати занимает 62-е место среди

100 «элитных ценностей» этого журнала в высшем образовании; по данным National Science Foundation является 50-м в США по научным исследованиям и развитию (на январь 2000 г.). По данным Association of University Technology Managers, доход университета от патентов и лицензий составил 3,9 млн. долларов, и он занимает по этому показателю 31-е место в США и 1-е в Огайо (на ноябрь 2000 г.); по данным Ohio Bar Exam, университет имеет 93 % рейтинг — наивысший среди всех учебных заведений Огайо и значительно больший, чем средний по штату — 76,4 % (на осень 2000 г.). Университет входит в перечень национальных «Лучших колледжей для реального мира» (январь 2001 г.). Университет особо славится учебными программами по дизайну, архитектуре, музыке и искусствам.

Как указывалось, Медицинский колледж был основан в 1819 г. сэром Daniel Drake. Он является старейшим медицинским колледжем западнее Аллегеи и известен среди 125 медицинских колледжей США своими сильными учебной программой, условиями для студентов, научными исследованиями и клиниками. По данным «US News and World Report», по качеству учебных программ для специалистов со степенью PhD (доктора философии) Медицинский колледж Университета Цинциннати занимает 48-е место в США, по программе первичного ухода — 50-е (на весну 2001 г.), по качеству учебных медицинских программ: педиатрия — 12-е, отоларингология — 18-е, СПИД — 26-е, неврология — 28-е, гериатрия — 29-е, пульмонология — 32-е, рак — 33-е, ревматология — 35-е, эндокринология — 39-е, кардиология — 44-е место в США (на июль 2000 г.).

В прошлом году 4 кафедры вошли в первую десятку кафедр соответствующего профиля в стране по сумме исследовательских национальных грантов, полученных преподавателями. Так, кафедра экологического здоровья стала второй, акушерства и гинекологии — третьей, педиатрии — четвертой среди соответствующих кафедр 125 медицинских школ США. В 2000 г. гранты самого медицинского колледжа составили более 86 млн. долларов. Гранты исследовательского фонда детского госпиталя, чьими членами являются представители медицинского колледжа, составили более 46 млн. долларов. «US News and World Report» включил университетский госпиталь в первый 1 % из 7000 госпиталей национального уровня, а 10 университетских программ вошли в первый 1 % аналогичных программ среди 7000 госпиталей: рак, кардиология, пульмонология, эндокринология, гериатрия, неврология, гастроэнтерология, гинекология, отоларингология и СПИД.

В колледже работает 850 преподавателей, одновременно обучается около 1 тыс. человек по программам додипломного и последипломного образования. Ежегодный набор студентов составляет 165 человек; конкурс очень большой, например в 1997 г. было получено 4280 заявлений, набрано 156 студентов, из которых 42 % составили женщины и 15 % представлены национальными меньшинствами. Среди прошлых выдающихся достижений преподавателей медицинского колледжа — создание первой медицинской лазерной лаборатории в стране, первой пероральной вакцины против полиомиелита (Albert Sabin), аппарата «сердце — легкие», кислородного электрода Кларка, сердечного катетера Фогарти, антигистамина Benadryl (George Rieveschl), первой программы резидентуры по неотложной медицине. Среди текущих достижений — разработка лечения для уменьшения повреждения мозга у больных с инсультом, высокотехнологичного ядерно-магнитно-резонансного прибора, одного из 15 в мире, создание базы, входящей в первую двойку-тройку, для исследования биомолекулярной структуры и функции, исследовательской и учебной программы женского репродуктивного здоровья, которая является одной из 12 центров здоровья женщины, финансируемых на национальном уровне, получение 12 млн. долларового национального гранта на генные исследования рака легких, исследования гена, контролирующего рост и гибель клеток, исследования вариантных генов, увеличивающих риск болезни в некоторых этнических популяциях, исследования передачи ДНК во время деления клеток.

Мое пребывание в Цинциннати пришлось как раз на период смены декана медицинского колледжа: после 15 лет неутомимой службы John Hutton, доктор медицины, уходил на пенсию как декан с 1 июля 2002 г. и возвращался в преподавательский состав как профессор педиатрии и внутренней медицины. Ему на смену приходил доктор William Martin, до этого работавший ассоциированным деканом медицинского колледжа Университета Индиана, в Индианаполисе.

Под руководством доктора Hutton медицинский колледж достиг многих больших успехов. В 1987 г. лечебная работа преподавателей колледжа и клинических баз кафедр была разделена (клинические кафедры колледжа располагаются на базе клиник, принадлежащих университету в целом и относящихся, как и колледж, к медицинскому центру Университета Цинциннати, включавшему в себя университетский госпиталь, медицинский, фармацевтический, сестринский колледжи, колледж связанных со здоровьем наук, научно-

исследовательский институт и др. и управляемому доктором Donald Harrison, старшим вице-президентом университета и проректором по делам здравоохранения). Кроме того, не было централизованного планирования, управления или отчетности по клиническим программам. Сейчас созданы практические объединения кафедр и баз, которые работают совместно через организацию UC Physicians («Врачи Университета Цинциннати»). Кроме того, внедрен «деканский аудит», т. е. внешний контроль финансового состояния каждого клинического объединения на регулярной основе. Принята также утвержденная счетная система, так что бюджеты клинических баз и медицинского колледжа могут вращаться совместно, что позволяет осуществлять управленческий контроль практических объединений со стороны декана.

Декан Hutton также вложил много сил в создание Альянса здравоохранения Большого Цинциннати и несколько лет был членом совета его почитателей.

В сотрудничестве с Stephen Kowel, доктором философии, деканом инженерного колледжа, доктор Hutton создал новую кафедру биомедицинской инженерии — первую межотраслевую кафедру университета; она сейчас получила разрешение Совета регентов Огайо присуждать степени магистра и доктора философии.

Будучи деканом, Доктор Hutton работал во многих национальных комитетах и советах: 8 лет (1993–2001) был членом Административного правления совета деканов Ассоциации американских медицинских колледжей (ААМС), 7 лет (1994–2001) — членом Исполнительного совета ААМС, членом Связующего (объединительного) комитета по медицинскому образованию (LCME) и национальных совещательных сил быстрого реагирования ААМС, которые опубликовали многочисленные национальные доклады.

В связи с завершением карьеры доктора Hutton медицинский центр широко отметил и высоко оценил его достижения и вклад. В частности, подвели итоги работы под руководством доктора Hutton все структурные подразделения деканата (деканат разбит на 6 подразделений, находящихся под руководством и контролем ассоциированных деканов и работающих во взаимодействии как одна команда в союзе с деканом; при докторе Hutton были назначены все 6 нынешних ассоциированных деканов, как и новые директора/руководители на 20 из 22 имеющихся

кафедр колледжа). Главные итоги выглядят следующим образом.

#### 1. Набор и дела студентов:

- разработана специальная программа по работе с учащимися школ и немедицинских колледжей\* из меньшинств / непривилегированных слоев, направленная на поощрение интереса и успехов в областях науки и здравоохранения;

- разработана программа двойного приема, направленная на привлечение подающих надежды старшеклассников к временному принятию в медицинский колледж одновременно с принятием в один из пяти участвующих в программе колледжей Огайо;

- внедрена служба помощи в учебе, включая штатного психолога — специалиста в области образования.

#### 2. Дела преподавателей:

- создан отдел по делам преподавателей, который обслуживает медицинский центр по всем вопросам, относящимся к преподавательским и другим учебным должностям;

- спланирована и внедрена административная система, связанная с подбором и пересмотром руководителей кафедр, назначениями преподавателей, переназначениями, выдвиганиями и заниманием должностей;

- ассоциированный декан по делам преподавателей доктор юстиции Kathleen Robins была членом административной команды, которая вела переговоры с Американской ассоциацией университетских профессоров (ААУР), чтобы получить сроки и условия контрактов, более подходящие для медицинского колледжа Университета Цинциннати.

#### 3. Медицинское образование:

- создан Центр по развитию и оценке компетентности, современное физическое оборудование с цифровым записывающим процессом для использования в медицинских колледжах, чтобы документировать освоение студентами соответствующих клинических навыков; программа использует стандартных («профессиональных») пациентов для оценки исполнения студентами клинических действий;

- учреждена Учебная лаборатория клинических навыков, предназначенная для улучшения клинических умений студентов-медиков путем использования фантомов и моделей;

- разработана система критической оценки учебного курса; произведен его значительный пересмотр, особенно применительно к первым двум годам обучения с увеличением интеграции содержания, сокращением кон-

\* Медицинское, юридическое и некоторое другое образование в США может быть не менее чем вторым высшим образованием, т. е. только после окончания любого, кроме указанных, колледжей (факультетов) университетов.

тактных часов и ударением на опыт интерактивного обучения в малых группах;

- внедрены новые комбинированные программы со степенью (доктор медицины / доктор философии, доктор медицины / магистр управления бизнесом, доктор медицины / доктор юстиции) в содружестве с программами со степенью (PhD) и колледжами управления бизнесом и права; в содружестве с колледжем образования учреждена новая степень магистра образования именно для преподавателей медицины.

4. Образование со степенью (PhD) и научные исследования:

- спонсорское финансирование научных исследований медицинского центра увеличилось в 9–10 раз за последние 10 лет, а медицинского колледжа — впервые превысило отметку в 100 млн. долларов в год;

- преподаватели фундаментальных наук входят в первые 8 % среди преподавателей всех медицинских колледжей по срокам грантов на научные исследования на одного преподавателя;

- создана мирового класса инфраструктура научных исследований — основные средства, мультимедийное оборудование, обслуживание медицинских исследований лабораторными животными, пре- и постгрантовое обслуживание, Web-сайты, экспертные базы данных и т. д.;

- спонсированы преподаватели в национальных соревнованиях на престижные награды: три стипендии церкви, три стипендии исследователей Медицинского института Howard Hughes и пять стипендий выдающихся ученых Огайо;

- количество обучающих программ, спонсированных Национальными институтами здоровья (NIH)\*, увеличилось с двух до 15 за последнее десятилетие; они оплачивают студенческие стипендии и обучение.

5. Клиническая работа:

- создана организация UC Physicians как функциональная союзная структура для групповой клинической практики преподавателей;

- построены два здания для клинической практики преподавателей;

- спроектировано и начато строительство нового главного клинического городка;

- внедрены контроли финансовой деятельности и исполнения соглашения Medicare для всех клинических практик и объединений колледжа.

6. Управление и финансы:

- объединена финансовая отчетность для UC Physicians, клинических объединений и

университетских составных частей всех кафедр колледжа;

- разработаны безбумажные формы и система для электронных операций бизнес-подразделений колледжа.

7. Информационная технология:

- внедрена система планирования и ассигнования регулярной установки и обновления информационной технологии в содружестве с Учебной информационной технологией и библиотеками (AIT&L). Подразделение входит в первые 10 % в стране по общественным компьютерам, электронным журналам, электронным книгам, образовательным и обучающим программам для преподавателей и других пользователей этих средств.

Как указывалось, медицинский колледж входит в состав медицинского центра университета. Это позволяет объединить исследовательские, академические и практические силы, что способствует передовому инновационному здравоохранению и экономическому развитию составных частей центра. Строительство и оборудование помещений для входящих в состав центра колледжей осуществляется централизованно.

Медицинский центр с его колледжами, программами и присоединенными институтами является наибольшим работодателем в Tristate (штаты Огайо, Кентукки и Индиана), обеспечивая 14 746 полных рабочих мест. Наблюдается крутой рост исследовательских грантов — до 181 млн. долларов к концу июня 2002 г. Примером университетского качества научных исследований является Научно-исследовательский институт медицинского центра, выполняющий фундаментальные исследования в геномике, трансгенике, протеомике и биоинформатике. Они являются основой роста трансляционных исследований, включая исследование рака, сердечно-сосудистых, легочных, неврологических заболеваний, перинатального и раннего развития. Планируется увеличение внешних исследовательских грантов до 300 млн. долларов, количества исследователей, работающих по грантам, — на 260, строительство современных лабораторий и создание основных средств. С 2000 г. количество преподавателей увеличилось на 125, в том числе на 110 — в медицинском колледже, из них 44 — по педиатрии. Новый учебный и исследовательский центр будет построен в 2003–2005 гг. с помещениями площадью в 226 500 кв. футов и современными исследовательскими лабораториями для вновь привлекаемых ученых. Комплекс медицин-

---

\* Государственное финансирование новых научных и учебных программ осуществляется в США в виде грантов. В области медицины они распределяются на основе общенационального соревнования медицинских колледжей и исследователей через так называемые Национальные институты здоровья (NIH).

ских наук площадью 807 654 кв. фута будет исследовательским и учебным центром медицинского колледжа; планируется, что он будет завершен к 2009 г. Научно-исследовательский институт генома с помещением площадью

в 360 000 кв. футов, переданным университету в дар Aventis Pharmaceuticals, первоначально будет занят исследовательскими центрами по геномике, липидам и атеросклерозу, ожирению и диабету.

#### **Источники информации**

1. History and Highlights. — [www.med.uc.edu](http://www.med.uc.edu)
2. Hutton J.J. A Message From The Dean. — [www.med.uc.edu](http://www.med.uc.edu)
3. Medical Center Findings. 2002 June; 4, 6. 6 p.



## ІНФОРМАЦІЯ

про роботу спеціалізованої вченої ради Д 64.600.03  
при Харківському державному медичному університеті  
по захисту докторських і кандидатських дисертацій  
за спеціальністю 14.03.01 — нормальна анатомія (медичні науки) у 2003 році

Наказом ВАК України від 13 червня 2001 р. № 344 спеціалізованій вченій раді надано право на період до 1 липня 2004 р. проводити захист докторських дисертацій за спеціальністю 14.03.01 — нормальна анатомія (медичні науки).

За звітний період захищено 5 докторських та 8 кандидатських дисертацій.

## КОРОТКА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАХИЩЕНИХ ДИСЕРТАЦІЙ

## Докторські дисертації:

1. **Хилько Ю.К.** «Розвиток, становлення та відмінності у будові стінок пазух твердої оболонки головного мозку людини в онтогенезі». Робота виконана на кафедрі оперативної хірургії та топографічної анатомії Української медичної стоматологічної академії МОЗ України (м. Полтава). Науковий консультант — доктор мед. наук, професор М.С. Скрипніков, завідувач вказаної кафедри. Дисертація містить дані про комплексне дослідження пазух твердої оболонки головного мозку людини в онтогенезі. Вперше представлені дані щодо будови стінок пазух у різні вікові періоди онтогенезу. Стінка пазух як складова частина ТОГМ має тісний синтопічний зв'язок з оточуючими тканинами, тому такі терміни, як епідуральний та субдуральний простори, не відповідають дійсності. Запропонована нова періодизація пазух ТОГМ в онтогенезі, в основу якої покладені не тільки функціональні характеристики, але й деталі будови стінок. Проведений структурний аналіз внутрішньопазушних утворень дозволив уточнити їхню локалізацію, що має значення для розширення діапазону нейрохірургічних втручань на стінках пазух без порушень у них характеру кровотоку. Вперше досліджена структура кровоносного мікроциркуляторного русла стінок пазух і будова стінок їхніх ланок на світловому й ультраструктурному рівнях.

2. **Кухар І.Д.** «Морфофункціональний стан аденгіпофіза та надниркових залоз після локального впливу на шкіру тварин високої і низької температури». Робота виконана у науково-дослідному центрі Вінницького національного медичного університету МОЗ України. Наукові консультанти — доктор мед. наук, професор **Б.Й. Коган**, Вінницький державний медичний університет; доктор мед. наук, професор А.Т. Носов, керівник лабораторії електронної мікроскопії Інституту нейрохірургії Академії медичних наук України (м. Київ). Дисертація присвячена дослідженню впливу опіку і кріодеструкції шкіри на морфофункціональний стан аденгіпофіза і надниркових залоз у щурів. За допомогою морфологічного аналізу встановлено, що істотні порушення морфофункціонування клітин аденгіпофіза і надниркових залоз спостерігаються на 7–14-ту добу після кріо- й термощкодження. Цьому періоду відповідають виражені дистрофічно-деструктивні зміни секреторних клітин і стінок мікроциркуляторного судинного русла. Виявлено, що характер репаративних процесів у досліджуваних залозах залежить від фактора впливу, терміну і особливостей реагування органа. На основі отриманих даних в роботі показана морфофункціональна і секреторна фазність реагування досліджуваних ендокринних органів. Встановлені кількісні показники, які характеризують як ушкодження, так і відповідні адаптаційні реакції аденгіпофіза та надниркових залоз. На підставі отриманих даних можлива розробка профілактичних і лікувальних заходів, спрямованих на корекцію порушень, виклика-

них в аденгіпофізі та наднирковій залозі термощкодженням шкіри.

3. **Скрипніков П.М.** «Розвиток та структурно-функціональні особливості емалі зубів людини». Робота виконана на кафедрі анатомії людини Української медичної стоматологічної академії МОЗ України (м. Полтава). Науковий консультант — доктор мед. наук, професор вказаної кафедри Ю.О. Максимук. В дисертації викладені теоретичні узагальнення і нові вирішення наукової проблеми, що полягають у виявленні особливостей структури і функції емалі зуба людини, її біомінералізації, електроопору та мікротвердості. В процесі виконання дисертаційної роботи був запропонований і впроваджений у практику вітальний метод забарвлення зубів. Уперше встановлено в процесі ембріогенезу емалі наявність чотирьох періодів тканинного диференціювання: оотипного, цитотипного, дивергентного, тканинно-специфічного. В результаті проведеного дослідження виявлені одонтологічні показники морфогенетичних полів молярізації та інцизивації. Мікроскопічним дослідженням виділена структурно-функціональна тканинна одиниця емалі, яка складається з пучка емалевих призм, відокремленого від зовнішнього середовища кутикулою. Кожен пучок відділений від іншого ламелами, а від дентину — сітчастим шаром та неприматичною емаллю. Перший краще виражений у стілах, а другий — у буграх. Ультраструктурно в неприматичній емалі визначена наявність фенестрованих, а в сітчастому шарі — нефенестрованих отворів, які впливають на процеси біомінералізації емалі. Остання має ритмічний характер і виявляється добовими, тижневими та місячними лініями Ретциуса, в яких у вказаній послідовності спостерігається збільшення вмісту кальцію та натрію і зменшення — фосфору та калію. Це супроводжується посиленням мікротвердості емалі та зниженням електроопору.

4. **Ляховський В.І.** «Вікові і статеві особливості хірургічної анатомії легеневої зв'язки людини та потенційні резерви їхніх артерій в експерименті». Робота виконана на кафедрі оперативної хірургії та топографічної анатомії Української медичної стоматологічної академії МОЗ України (м. Полтава). Науковий консультант — Заслужений діяч науки та техніки України доктор мед. наук, професор М.С. Скрипніков, завідувач вказаної кафедри. Дисертація присвячена вивченню вікової анатомії легеневої зв'язки упродовж всього постнатального онтогенезу людини. Вперше на 351 органоконкомплексі грудей, взятих від трупів людей чоловічої та жіночої статі всіх вікових періодів та для порівняння групи доношених мертворождалих досліджені кількісні зміни показників величини лівої та правої легеневої зв'язки. Встановлені розміри, які характеризують динаміку вікових змін величин легеневої зв'язки. Знайдена достовірна різниця між кількісними показниками величин лівої та правої легеневої зв'язки та корелятивні зв'язки між розмірами лівих і правих легеневої зв'язки і між ними та ве-

личинами легень, їхніх воріт і нижніх часток. Виявлені періоди активного і сповільненого росту легневих зв'язок. Вивчено кровопостачання легневих зв'язок, надано назви всім п'яти їхнім артеріям. Вперше досліджено кровозабезпечення легневих зв'язок в нормі та показано компенсаторні зміни артерій легневих зв'язок і суміжних органів на 70 собаках у трьох серіях експерименту, пов'язаних з припиненням припливу крові по гілках легеневої артерії. Виявлено збільшення їхнього просвіту, звивистість, розкриття передкапілярних анастомозів з гілками легеневої артерії суміжних з легеневою зв'язкою ділянок легень. Доказано, що легеневі зв'язки мають великі потенційні резерви, які виявляються повністю за умови знекровлення прилеглих до них ділянок легень.

**5. Фоміних Т.А.** «Морфологія пазушно-венозних взаємовідношень голови людини». Робота виконана на кафедрі оперативної хірургії та топографічної анатомії Луганського державного медичного університету. Науковий консультант — Заслужений працівник народної освіти України доктор мед. наук, професор Ю.М. Вовк, завідувач вказаної кафедри. Дисертація присвячена вивченню морфології пазух твердої оболонки, вен головного мозку та інших венозних утворень голови. В роботі використані анатомічні, морфометричні, ін'єкційні, гістологічні та математичні методи дослідження. За результатами проведеного дослідження встановлено, що венозній системі голови людини притаманний достатньо широкий діапазон індивідуальної анатомічної мінливості, зокрема кількості, діаметра та довжини венозних стовбурів та припливів; форми; рясності венозних сплетень; наявності та діаметра емісарних вен; форми, розмірів та розташування вен губчатки; характеру будови позачерепного венозного русла. Венозна система голови побудована за ярусним принципом, причому яруси щільно пов'язані між собою. Кожен з венозних ярусів має певний принцип будови, яким відрізняється від інших. За віком здійснюється перебудова венозних ярусів та зменшення зв'язків між ними. У пренатальному періоді венозна система голови людини має деякі відмінності від венозної системи голови дорослих, з віком здійснюється централізація та магістралізація шляхів венозного відтоку. Венозні утворення мозкового черепа мають певну локалізацію відносно основних топографічних меридіанів, при цьому венозна система голови характеризується асиметрією. Особливості морфології венозних утворень головного мозку знаходяться в щільному зв'язку з будовою внутрішнього рельєфу кісток черепа. Будова, топографія та розміри пазух твердої оболонки головного мозку і багатьох елементів кісткового рельєфу знаходяться в щільній прямій залежності від форми черепа. Результати дослідження впроваджені у навчальний процес кафедр оперативної хірургії та топографічної анатомії, нормальної анатомії людини, гістології, цитології та ембріології вищих медичних навчальних закладів України.

#### Кандидатські дисертації:

**1. Бондаренко О.В.** «Морфометрична характеристика кісток скеліття черепа людини для комп'ютерного моделювання». Робота виконана на кафедрі анатомії, фізіології людини та тварин Луганського державного педагогічного університету ім. Тараса Шевченка МОН України. Науковий керівник — доктор мед. наук, професор О.А. Виноградов, завідувач вказаної кафедри. Дослідження виконано на 60 скеліттях черепів. Кожне скеліття черепа піддавали комплексному краніометричному дослідженню. Вивчали кривизну кісток скеліття черепа методом контактного суміщення ділянок кривих  $Y = X^2$  (квадратична парабола),  $Y = X^3$  (кубична парабола) і  $Y = X^2/2$  (напівквадратична парабола) із профілем кісток, для чого були виготовлені лекальні елементи ділянок цих кривих, а також кількісні показники площинних координатних точок. При комп'ютерному моделюванні

використовували програму 3D Studio Max 3.1 Final Release, що дозволяє побудувати комп'ютерні моделі зовнішньої і внутрішньої поверхонь скеліття черепа людини, а також об'єднати їх в єдине ціле. При створенні комп'ютерної моделі скеліття черепа були враховані недоліки відомих способів краніопластики. На комп'ютерній моделі умовно позначили дефект. Потім створювали комп'ютерну модель відсутньої ділянки кістки. Отримана комп'ютерна модель імплантату цілком повторювала конфігурацію зовнішньої і внутрішньої поверхонь відсутньої ділянки кістки, його розміри, товщину і форму периметра. Запропонована методика побудови комп'ютерної моделі скеліття черепа може бути використана для виготовлення імплантату при закритті дефекту в черепі.

**2. Козлов С.В.** «Топографо-анатомічні особливості артерій матки та їх анастомозів у пізньому пренатальному онтогенезі». Робота виконана на кафедрі оперативної хірургії та топографічної анатомії Дніпропетровської державної медичної академії. Науковий керівник — доктор мед. наук, професор С.Г. Топка, завідувач вказаної кафедри. Дисертація присвячена встановленню морфологічних особливостей артерій матки та їх анастомозів протягом онтогенезу з урахуванням структурних перетворень у стінці матки у жінок різних соматотипів. При використанні комплексу морфологічних методів дослідження на достатній кількості матеріалу встановлені джерела відходження і варіанти відгалуження маткових артерій, відношення до сечовода протягом онтогенезу, відгалуження внутрішньоорганних артерій матки в залежності від попередніх вагітностей і пологів; вивчені особливості матково-яєчникового анастомозу не тільки на анатомічних препаратах, але й в експерименті на білих щурах. Крім того, встановлено низку взаємозв'язків між варіантами відгалуження внутрішніх клубових артерій і соматотипом жінок, деякими антропометричними ознаками і лінійними розмірами матки; визначені біфізичні й гістоструктурні особливості стінки матки протягом онтогенезу. Отримані результати доповнюють і розширюють уявлення про топографо-анатомічні особливості маткових артерій у різні вікові періоди. Крім того, результати роботи розкривають нові морфологічні аспекти в патогенезі маткових кровотеч. Прикладний підхід до вивчення артеріального русла матки дозволить удосконалити хірургічні втручання на матці та розробити нові органозберігаючі операції на матці та її судинах.

**3. Шептун Ю.Ю.** «Вікові та індивідуальні особливості будови передньої стінки черевної порожнини в пізньому пренатальному онтогенезі». Робота виконана на кафедрі анатомії людини Дніпропетровської державної медичної академії. Науковий керівник — доктор мед. наук, професор В.О. Козлов, завідувач вказаної кафедри. Дослідження проведені на трупах пізніх плодів і людей різних вікових груп (34), ізольованих шматочках передньої стінки живота (124). Під антропометричним дослідженням підпали 522 особи різного віку і статі, на 78 вивчено топографо-анатомічні особливості рельєфу внутрішньої поверхні передньої стінки живота в прижиттєвих умовах при лапароскопічних оперативних втручаннях. Використано комплекс морфологічних методів дослідження, антропометрію, прижиттєве вивчення судин черевної стінки. Отримані цифрові дані оброблені статистичними і математичними методами. Отримані результати стосуються декількох сторін однієї з важливих проблем, пов'язаних з віковою морфологією передньої черевної стінки і живота. По-перше, завдяки антропометричним дослідженням вивчено зміни окремих параметрів протягом онтогенезу, кількісно описано форму передньої черевної стінки, живота, виділено три типи і підтипи форм живота. По-друге, результати вивчення вікової динаміки зміни окремих параметрів, індексів, структурних

компонентів передньої черевної стінки показали, що швидкість та інтенсивність розвитку і становлення окремих компонентів різна протягом онтогенезу.

**4. Антонюк О.П.** «Розвиток, формування та становлення пазух твердої мозкової оболонки у ранньому періоді онтогенезу людини». Робота виконана на кафедрі анатомії людини Буковинської державної медичної академії. Науковий керівник — доктор мед. наук, професор Ю.М. Вовк, завідувач кафедри оперативної хірургії та топографічної анатомії Луганського державного медичного університету. Дисертація містить дані про комплексне дослідження закладки, становлення та формування пазух твердої мозкової оболонки у пренатальному періоді онтогенезу людини з використанням методів ін'єкції, корозії, макро- та мікроскопії, виготовлення серійних гістологічних зрізів, звичайного та тонкого препарування, комп'ютерної обробки медико-біологічних зображень, лазерної поляриметрії. Досліджено час і джерела закладки, розвиток і формування верхньої та нижньої стрілоподібних, прямої, поперечних, сигмоподібних, потиличної та стоку пазух. Виявлені різні варіанти будови верхньої стрілоподібної, поперечних та стоку пазух. Вперше встановлено, що ріст, становлення та формування пазух твердої мозкової оболонки знаходиться у морфофункціональній єдності з поступовим ростом склепіння та основи черепа. Показано, що в ембріогенезі людини існують корелятивні додатні взаємозв'язки між метричними параметрами пазух твердої мозкової оболонки залежно від вікової індивідуальної мінливості будови черепа.

**5. Спригін В.В.** «Індивідуальна анатомічна мінливість прямої пазухи твердої оболонки головного мозку». Робота виконана на кафедрі оперативної хірургії та топографічної анатомії Луганського державного медичного університету. Науковий керівник — доктор мед. наук, професор Ю.М. Вовк, завідувач вказаної кафедри. Дисертація присвячена вивченню індивідуальних, статевих та вікових особливостей прямої пазухи твердої оболонки головного мозку та їх прикладному значенню. Робота виконана на 100 препаратах головного мозку з твердою мозковою оболонкою, взятих у трупів дітей та дорослих віком від 1,5 до 88 років у годину патологоанатомічного розтину, а також у плодів II половини антенатального розвитку. Використовувалися морфо- і краніометричні, гістологічні, ін'єкційні методики дослідження з проведенням анато-експериментальних операцій на синусах твердої мозкової оболонки. Встановлено, що розміри та форма прямої пазухи знаходяться в прямій залежності від віку, статі та форми черепа людини. Відмічена перевага подовжніх розмірів для доліхоцефалів та поперечних — для брахіцефалів. Анато-експериментально розроблено нові методи пластики прямої пазухи. Оперативні втручання на прямій пазусі необхідно виконувати з урахуванням індивідуальної мінливості, що дає можливість поліпшити виконання етапів реконструктивних операцій.

**6. Падалиця М.А.** «Морфометрія ниркових чашечок у дитячому, підлітковому та юнацькому віці». Робота виконана на кафедрі оперативної хірургії та топографічної анатомії Харківського державного медичного університету. Науковий керівник — доктор мед. наук, професор М.П. Бурих, завідувач вказаної кафедри. Дисертація присвячена системному вивченню анатомії ниркових чашечок людини в дитячому, підлітковому та юнацькому віці. З урахуванням Міжнародної вікової періодизації та застосовуючи методи кількісної та описової анатомії, а також пріоритетні авторські морфометричні методики, досліджено 152 ізольовані нирки з метою відображення узагальнених вікових та індивідуальних анатомічних особливостей. Результати морфометричного аналізу показали, що нирковим чашечкам властива анатомічна мінливість, яка характеризується достовірною селективною динамікою їхніх лінійних та об'ємних розмірів

залежно від віку. Серед з'ясованих анатомічних особливостей ниркових чашечок, пов'язаних з віком, найбільш вагомим є визначений у дослідженні випереджаючий розвиток верхньої ниркової чашечки, що дозволяє використовувати дані її морфометрії для оцінки морфофункціонального розвитку ниркових чашечок у цілому, в тому числі й з використанням методів неінвазивного вивчення в умовах клініки. Дані морфофункціонального аналізу ниркових чашечок людини в дитячому, підлітковому та юнацькому віці дозволили, використовуючи авторський метод морфохронографії, охарактеризувати вікову анатомію початкового відділу екстраренальних сечових шляхів з позиції індивідуальної анатомічної мінливості в контексті анатомічного гістерезису ниркових чашечок.

**7. Михайловський О.В.** «Розвиток і становлення топографії структур яремних венозних кутів у ранньому періоді онтогенезу людини». Робота виконана на кафедрі оперативної хірургії та топографічної анатомії Буковинської державної медичної академії (м. Чернівці). Науковий керівник — доктор мед. наук, професор Ю.Т. Ахтемійчук, завідувач вказаної кафедри. Дослідження присвячено вивченню топографо-анатомічних особливостей структур яремних венозних кутів на різних стадіях пренатального періоду розвитку і у новонароджених. У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної задачі щодо хронологічної послідовності розвитку, формотворення і становлення венозних кутів ший та лімфовенозних сполучень у ранньому періоді онтогенезу людини, які мають науково-практичне значення. Простежена динаміка ембріотопографії венозних кутів упродовж раннього періоду онтогенезу людини та встановлено зміни взаємвідношень яремних і підключичних вен, що їх формують, із суміжними анатомічними структурами у передплідів, плодів і новонароджених. Доповнені та розширені дані літератури стосовно часу, місця і джерела завладки венозних кутів, шийних відділів правої лімфатичної та грудної проток. Встановлені терміни уповільненого і прискореного росту складових венозних кутів ший.

**8. Калініченко Ю.А.** «Цефалометрична характеристика особливостей будови зубощелепної системи». Робота виконана на кафедрі нормальної анатомії людини Луганського державного медичного університету. Науковий керівник — доктор мед. наук, професор В.Г. Ковешніков, завідувач вказаної кафедри. Доведено, що морфологічні зміни зубощелепної ділянки посідають одне з перших місць серед захворювань щелепно-лицевої ділянки у дітей. Визначена необхідність розробки методу діагностики, що дозволяє бививчати будову зубних рядів у сукупності з будовою лицевого черепа відносно системи стандартних координат, що були б загальними і співставлялися б із параметрами щелеп. Вперше в умовах клініки було проведено морфометричне дослідження зубощелепної ділянки за допомогою цефалометра. Встановлено, що визначення розмірів площ полігонів профілю та фасу обличчя цефалометричним методом є достатньо інформативним для діагностики морфологічних змін зубощелепної ділянки. Обґрунтована та апробована побудова комп'ютерної кінцевоелементної тривимірної моделі лицевого відділу черепа, що дозволяє найбільш повно враховувати особливості реального об'єкта дослідження і створювати індивідуальні просторові конструкції з нерегулярною геометрією.

*В.М. Луцур, голова спеціалізованої вченої ради, доктор мед. наук, професор  
А.О. Терещенко, вчений секретар спеціалізованої вченої ради, професор*

## Авторам журнала

### Требования к оформлению статей

1. Журнал принимает к публикации оригинальные и обзорные статьи по различным проблемам клинической и экспериментальной медицины.

2. Объем оригинальной статьи — не менее 5 и до 10 страниц текста, обзорных — до 12, кратких сообщений — до 3 страниц.

3. Статья подается в редакцию в двух распечатанных экземплярах и на дискете в виде текстового файла.

4. Текстовый файл на дискете должен иметь формат редактора Word или .rtf. Имя файла (латинскими буквами) должно соответствовать фамилии первого автора. Весь материал статьи должен содержаться в одном файле.

5. Текст статьи должен быть распечатан шрифтом Times New Roman (или другим), кегль 14, межстрочный интервал — полуторный. Одна страница распечатанного текста должна вмещать 60–65 знаков в строке, 28–30 строк на странице.

6. Рукопись подписывается всеми авторами.

7. На титульном листе работы должна находиться отметка руководителя учреждения, в котором выполнена работа, о разрешении на публикацию (заверяется печатью). К статье прилагаются официальное направление от руководителя учреждения и экспертное заключение (о соответствии «Положению про порядок підготовки матеріалів, призначених для відкритого публікування» (Київ, 1992).

8. Оригинальные статьи пишутся по следующей схеме:

Название статьи

Авторы (И.О. Фамилия)

Университет (институт, академия)

Вступление (заголовком не выделяется)

Материал и методы исследований

Результаты исследований

Обсуждение результатов исследований

Выводы

Список литературы (в порядке упоминания в тексте; если авторов более четырех — указываются три фамилии, а потом «и др.», если четыре — то все четыре фамилии; обязательно дается название журнальной статьи)

Резюме с названием и фамилией автора, а также ключевые слова обязательно на **трех** языках — украинском, русском, английском.

9. Статья может быть написана на украинском или русском языке.

10. Текст статьи может быть иллюстрирован таблицами, графиками, схемами, диаграммами любой степени сложности, фотографиями микропрепаратов. Таблицы должны иметь вертикальную ориентацию и создаваться с помощью мастера таблиц (опция «Таблица — вставить таблицу» редактора Word), заголовок и номер (если их не менее двух). Формулы создаются с помощью редактора формул MS Equation (Вставка–объект–Equation 2.0), графики и диаграммы — с помощью MS Graph, MS Excel). Фотографии и другие растровые изображения представлять в оригинале и/или отдельными файлами TIFF, Photoshop PSD или Photoshop EPS с разрешением не менее 300 dpi.

11. Текст статьи и все относящиеся к статье материалы должны быть тщательно выверены; цитаты, таблицы, иллюстрации, формулы, сведения о дозировках должны быть завизированы авторами на полях.

12. Дополнительно авторам необходимо сообщить о себе следующие сведения: фамилию, имя, отчество, место работы, должность, научную степень, ученое звание, тему выполненной (выполняемой) научной работы, домашний адрес и контактные телефоны (распечатываются на отдельном листе и вносятся в файл).

Все статьи, представленные в редакцию, проходят редактирование и рецензирование. Редакция оставляет за собой право сокращать и корректировать текст статьи в части, не затрагивающей содержания работы. При необходимости статья может быть возвращена авторам для доработки или ответов на возникшие вопросы.

Журнал не принимает материалы, ранее опубликованные или поданные для публикации в другие печатные издания.

Адрес редакции: Украина, 61022, г. Харьков, пр. Ленина, 4, ХГМУ, учебно-лабораторный корпус, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, к. 48.

Тел.: (0572) 40-26-00.