

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

АНАЛИЗ ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИХ ДАННЫХ ТИМУСА И СЕЛЕЗЁНКИ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЁННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ИХ АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ОСОБЕННОСТЕЙ И ТЯЖЕСТИ ПРЕЭКЛАМПСИИ

И.В. Сорокина, Д.И. Галата

Харьковский национальный медицинский университет

Показано, что абсолютные показатели массы тимуса селезёнки плодов и новорождённых от матерей с преэклампсией зависят от тяжести преэклампсии. Масса тимуса и селезёнки относительно массы тела у всех плодов и новорождённых от матерей с преэклампсией вне зависимости от степени зрелости плода и тяжести преэклампсии несколько увеличена.

Ключевые слова: новорождённые, плоды, тимус, селезёнка, преэклампсия.

Среди осложнений беременности преэклампсия, по данным различных авторов, встречается в пределах от 7–20 до 70–85 % случаев [1–5] и не имеет тенденции к снижению, несмотря на существенные достижения в изучении этиологии, патогенеза и в разработке новых методов профилактики и лечения этого осложнения. Преэклампсия чаще наблюдается у первородящих, особенно среди беременных моложе 18 и старше 30 лет [6, 7]. Показатель перинатальной смертности при преэклампсии составляет 3,8–9,5 %, тогда как при эклампсии и HELLP-синдроме он достигает 30–40 % [8, 9]. Высокий уровень перинатальной смертности при преэклампсии обусловлен в основном увеличением частоты развития асфиктических и гипоксических состояний у плодов и новорождённых [10, 11].

Цель данного исследования – проанализировать органометрические данные тимуса и селезёнки плодов и новорождённых от матерей с преэклампсией в зависимости от антропометрических особенностей и степени зрелости мертворождённых и умерших новорождённых с учётом степени тяжести преэклампсии.

Материал и методы. Материалом исследования были 19 мертворождённых и умер-

ших новорождённых от здоровых матерей (группа контроля – К), а также 67 мертворождённых и умерших новорождённых от матерей, беременность у которых осложнилась преэклампсией. Все плоды погибли интранатально вследствие острого нарушения пуповинно-плацентарного кровообращения (преждевременная отслойка плаценты) или от родовой травмы. Новорождённые погибли от постнатальной асфиксии. Все плоды и новорождённые от матерей с преэклампсией были разделены на три группы в зависимости от тяжести преэклампсии. В 1-ю группу вошёл 21 плод и новорождённый от матерей с преэклампсией лёгкой степени тяжести (группа ПЭ-1), во 2-ю – 26 плодов и новорождённых от матерей с преэклампсией средней степени тяжести (группа ПЭ-2) и в 3-ю – 20 плодов и новорождённых от матерей с преэклампсией тяжёлой степени (группа ПЭ-3). Внутри каждой группы материал поделили на две подгруппы: доношенные (срок гестации 37–41 неделя) и недоношенные (срок гестации 31–36 недель) плоды и новорождённые. Был также подобран адекватный по срокам гестации контроль. Материал собирали в период 1998–2008 гг. в перинатальной прозектуре 1-й городской больницы

г. Харькова. Во время вскрытия плоды взвешивали, измеряли их длину, оценивали соответствие морфологических показателей сроку гестации. Тимусы и селезёнки взвешивали и измеряли три их размера (длину, толщину и ширину).

Полученные данные статистически обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента и соблюдением условия (n_1+n_2-2) при степени вероятности $p<0,05$.

Результаты и их обсуждение. Поскольку при подборе материала от матерей с преэклампсией использован метод случайной выборки, во всех группах оказались плоды и новорождённые в сроке гестации от 31 до 41 недели. Как оказалось, количество недоношенных и доношенных плодов и новорождённых существенно различалось в зависимости от тяжести преэклампсии. В группе ПЭ-1 доношенных оказалось 13, что составило 61,9 %, и только 8 плодов и новорождённых (38,1 %) были недоношенными. В группе ПЭ-2 было 16 доношенных, что составило 61,5 %, и 10 недоношенных (38,5 %). В группе ПЭ-3 недоношенных было 18, что составило 90 %, и только в двух случаях (10 %) срок гестации составил 37 недель. Указанное свидетельствует о том, что при тяжёлой преэклампсии возможность вынашивания доношенного плода резко снижается, тогда как при преэклампсии лёгкой и средней степени тяжести нарушение процесса вынашивания плода отмечается приблизительно в 1/3 случаев, что, по-видимому, связано как с менее выраженными метаболическими и сосудистыми изменениями, которые происходят в

организме матери при лёгкой и средней степени преэклампсии, так и с адекватными лечебными мероприятиями, которые применяются в настоящее время [12]

Классификация исследуемого материала приведена в табл. 1.

Как следует из табл. 1, масса и длина тела доношенных плодов и новорождённых от матерей с преэклампсией средней и тяжёлой степени достоверно ниже контрольного показателя, тогда как ростомассовый показатель (РМП) достоверно снижен не только в группах ПЭ-2 и ПЭ-3, но и в группе ПЭ-1. Это свидетельствует о дефиците массы тела относительно роста плода [13]. Во время аутопсии указанное нашло подтверждение: подкожно-жировая клетчатка у мертворождённых и умерших новорождённых была слабо развита, равно как и отложение жира в области брыжейки и перинефральной зоны. Подобные антропометрические особенности выявляются и среди недоношенных детей. Достоверный дефицит массы и длины тела характерен для групп ПЭ-2 и ПЭ-3, тогда как РМП оказался достоверно меньшим во всех группах с преэклампсией, в том числе и для группы ПЭ-1. Дефицит массы тела плодов от матерей с преэклампсией выявили многие исследователи этой проблемы [14, 15]. Давно показано, что изменения в центральной и периферической гемодинамике, изменения реологии крови, гемокоагуляции, микроциркуляции, характерные для преэклампсии, приводят к выраженным изменениям маточно-плацентарного кровотока и развитию фетоплацентарной недостаточности [15].

Таблица 1. Антропометрические данные доношенных и недоношенных плодов и новорождённых

Группа	Масса тела, $\text{кг} \times 10^{-3}$	Длина тела, $\text{м} \times 10^{-2}$	РМП, кг/м
<i>Доношенные</i>			
К	$3,44 \pm 0,07$	$52,00 \pm 0,52$	$6,61 \pm 0,04$
ПЭ-1	$3,33 \pm 0,11$	$52,31 \pm 0,57$	$6,37 \pm 0,05^*$
ПЭ-2	$2,96 \pm 0,07^*$	$50,00 \pm 0,76$	$5,92 \pm 0,02^*$
ПЭ-3	$2,20 \pm 0,10^*$	$45,50 \pm 0,50^*$	$4,83 \pm 0,02^*$
<i>Недоношенные</i>			
К	$2,90 \pm 0,08$	$49,00 \pm 0,49$	$5,91 \pm 0,06$
ПЭ-1	$2,81 \pm 0,14$	$49,50 \pm 0,62$	$5,67 \pm 0,04^*$
ПЭ-2	$2,30 \pm 0,06^*$	$45,10 \pm 0,54^*$	$5,09 \pm 0,03^*$
ПЭ-3	$1,72 \pm 0,09^*$	$42,50 \pm 0,53^*$	$4,05 \pm 0,02^*$

Примечание. 1. РМП – ростомассовый показатель.

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

Органометрические данные тимусов доношенных и недоношенных плодов и новорожденных приведены в табл. 2.

личению. Таким образом, слабое антигенное воздействие при преэклампсии лёгкой степени вызывает, по-видимому, пролифе-

Таблица 2. Органометрические данные тимусов доношенных и недоношенных плодов и новорожденных

Группа	Масса тимуса, кг×10 ⁻³	Размеры тимуса, м×10 ⁻²			Отношение массы тимуса к массе тела, кг/кг
		ширина	толщина	высота	
<i>Доношенные</i>					
К	19,08±0,43	31,17±0,36	8,25±0,21	42,25±0,57	0,0060±0,0001
ПЭ-1	19,00±0,39	31,23±0,37	7,00±0,32*	40,54±0,51*	0,0060±0,0003
ПЭ-2	20,62±0,66*	31,44±0,48	6,75±0,28*	40,62±1,05*	0,0070±0,0006*
ПЭ-3	14,50±0,50*	25,00±1,00*	5,50±0,50*	30,50±0,50*	0,0070±0,0010
<i>Недоношенные</i>					
К	17,29±0,42	30,71±0,42	6,70±0,42	37,71±0,42	0,0059±0,0005
ПЭ-1	18,25±0,59	30,00±0,37	7,00±0,37	39,62±0,46*	0,0064±0,0004
ПЭ-2	14,90±0,75*	28,00±0,98*	5,20±0,20*	37,50±0,80	0,0065±0,0003
ПЭ-3	10,94±0,78*	22,61±0,61*	5,83±0,31*	28,28±0,47*	0,0063±0,0003

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

Как видно из табл. 2, в группе ПЭ-1 масса тимуса равна контрольной. Достоверно изменяется масса тимуса в группах ПЭ-2 и ПЭ-3, при этом изменения разнонаправленны, а именно в группе ПЭ-2 масса тимуса достоверно больше, чем в контрольной, тогда как в группе ПЭ-3 резко снижена. Интересно, что все три размера органа достоверно уменьшены в группе ПЭ-3, тогда как в группах ПЭ-1 и ПЭ-2 достоверно уменьшены толщина и высота тимуса, а ширина соответствует контрольной. По-видимому, сохранение показателя массы тимуса в группе ПЭ-1 и увеличение её в группе ПЭ-2 обусловлено более плотным расположением клеточных структур. Анализ относительного показателя массы тимуса к массе тела плода свидетельствует о достоверном увеличении массы органа по сравнению с массой тела в группе ПЭ-2. По-видимому, под влиянием антигенной стимуляции при преэклампсии в тимусе происходят гиперпластические процессы [16].

Иная картина у недоношенных плодов и новорожденных. По сравнению с контролем выявляется тенденция к увеличению массы тимуса в группе ПЭ-1, тогда как в группах ПЭ-2 и ПЭ-3 отмечается достоверный дефицит массы органа, так же как и практически всех размеров органа. В группе ПЭ-1 высота тимуса достоверно увеличена, толщина и ширина имеют тенденцию к уве-

рацию клеточных элементов тимуса, а более сильное воздействие, которое организм плода ощущает при средней и тяжёлой степени преэклампсии, вызывает, возможно, снижение пролиферативных процессов в лимфоидном и эпителиальном компонентах железы, в то же время это может быть неадекватная реакция незрелого тимуса на сильное антигенное воздействие, вследствие чего усиливается апоптоз клеток или их миграция из органа [16].

Дальнейшее гистологическое иммуногистохимическое исследование поможет раскрыть морфогенез органометрических изменений в тимусе плодов и новорожденных от матерей с преэклампсией.

Интересные данные получены при анализе относительного показателя массы тимуса к массе тела плодов и новорожденных. Во всех группах преэклампсии имела место тенденция к нарастанию этого показателя, что свидетельствует о том, что относительно массы тела масса тимуса у этих детей несколько увеличена, несмотря на абсолютные показатели.

Органометрические данные селезёнки плодов и новорожденных приведены в табл. 3.

Данные табл. 3 свидетельствуют о тенденции к увеличению массы селезёнки у плодов и новорожденных группы ПЭ-1 и достоверном увеличении – в группе ПЭ-2, при этом размеры органа увеличены незначи-

Таблица 3. Органометрические данные селезёнки доношенных и недоношенных плодов и новорождённых

Группа	Масса селезёнки, кг×10 ⁻³	Размеры селезёнки, м×10 ⁻²			Отношение массы селезёнки к массе тела, кг/кг
		длина	толщина	ширина	
<i>Доношенные</i>					
К	8,167±0,322	40,250±0,462	7,410±0,312	26,830±0,441	0,0024±0,0001
ПЭ-1	8,692±0,364	40,230±0,469	8,000±0,375*	25,380±0,431	0,0026±0,0003
ПЭ-2	9,000±0,316*	40,620±0,446	9,060±0,309*	26,120±0,386	0,0030±0,0004*
ПЭ-3	7,5±0,5*	37,0±1,0*	7,0±1,0*	25,5±0,5	0,0034±0,0020
<i>Недоношенные</i>					
К	7,571±0,368	37,140±0,508	7,000±0,308	22,71±0,42	0,0026±0,0002
ПЭ-1	8,125±0,350	39,750±0,366*	8,250±0,366*	24,500±0,422*	0,0029±0,0003
ПЭ-2	8,500±0,372*	40,900±0,657*	8,300±0,335*	25,700±0,578*	0,0038±0,0005*
ПЭ-3	6,167±0,305*	34,890±0,571*	5,611±0,334*	22,720±0,463	0,0036±0,0002*

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

тельно. По-видимому, нарастание массы органа обусловлено высокой плотностью расположения клеток в его различных функциональных зонах. При преэклампсии тяжёлой степени (группа ПЭ-3) обращает на себя внимание выраженный дефицит как массы, так и размеров органа. Анализ относительного показателя массы селезёнки к массе тела плода свидетельствует о достоверном увеличении массы органа по сравнению с массой тела только в группе ПЭ-2. Интересно, что подобные данные получены и в отношении тимуса, что свидетельствует об однонаправленности морфологических изменений, формирующихся в центральном и периферическом органах иммунной системы под влиянием внутриутробной антигенной стимуляции [17].

У недоношенных детей в соответствующих группах отмечаются подобные изменения органометрических данных селезёнки. Имеет место тенденция к увеличению массы органа у плодов и новорождённых группы ПЭ-1 и достоверное увеличение – в группе ПЭ-2. В этих группах по сравнению с доношенными плодами и новорождёнными увеличен и размер органа, что свидетельствует о более рыхлом расположении его структурных компонентов. В группе ПЭ-3 выявлено достоверное уменьшение как массы, так и основных размеров органа. Так же как и в группе доношенных плодов и новорождённых, во всех группах с преэклампсией у недоношенных имела место тенденция к нарастанию относительного показателя массы

селезёнки к массе тела плода, а следовательно, масса этого органа при преэклампсии увеличивается по сравнению с массой тела плода уже на ранних этапах фетогенеза.

Выводы

1. Анализ гестационной зрелости плодов и новорождённых в зависимости от тяжести преэклампсии свидетельствует о том, что при тяжёлой степени преэклампсии возможность вынашивания доношенного плода резко снижается. При преэклампсии лёгкой и средней степени тяжести нарушение процесса вынашивания плода отмечается приблизительно в 1/3 случаев.

2. Для плодов и новорождённых от матерей с преэклампсией вне зависимости от тяжести преэклампсии характерен дефицит массы тела плода, максимально выраженный при тяжёлой степени. Можно утверждать, что дефицит массы тела начинает формироваться на ранних этапах фетогенеза.

3. Изменение абсолютного показателя массы тимуса у плодов и новорождённых от матерей с преэклампсией зависит от тяжести преэклампсии и степени зрелости плода. У доношенных плодов и новорождённых при лёгкой степени преэклампсии масса тимуса подобна таковой у плодов от здоровых матерей, достоверное увеличение массы органа отмечается при средней степени преэклампсии, а выраженный дефицит массы тимуса характерен для плодов и новорождённых при тяжёлой преэклампсии. У недоношенных плодов и новорождённых

виявляється тенденція к увеличению массы тимуса при лёгкой преэклампсии и выраженный дефицит массы органа при средней и тяжёлой степени преэклампсии.

4. Абсолютные показатели массы селезёнки у плодов и новорождённых от матерей с преэклампсией зависят от тяжести преэклампсии. Масса органа несколько увеличена при лёгкой преэклампсии и достоверно увеличена при преэклампсии средней тяжести, тогда как у плодов от матерей с пре-

эклампсией тяжёлой степени абсолютный показатель массы селезёнки уменьшен.

5. Анализ относительных показателей массы тимуса (селезёнки) к массе тела плодов и новорождённых свидетельствует, что относительно массы тела масса тимуса, равно как и масса селезёнки, у всех плодов и новорождённых от матерей с преэклампсией вне зависимости от степени зрелости плода и тяжести преэклампсии несколько увеличена.

Литература

1. *Гаргин В.В.* Функціональна морфологія щитовидних залоз плодів та новонароджених від матерів з окремими видами екстрагенітальної патології, гестозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.В. Гаргин. – Харьков, 2000. – 17 с.
2. Гистология / под ред. Ю.И. Афанасьева, Н.А. Юриной. – М.: Медицина, 1999. – 743 с.
3. Морфологические изменения маточно-плацентарного комплекса при гестозах беременных / Т.Д. Задорожная, Л.Е. Туманова, О.И. Ещенко и др. // Сб. научн. тр., посвященный 100-летию со дня рожд. проф. Г.Л. Дермана: Актуальные вопросы патологической анатомии. – Харьков, 1990. – С. 105–107.
4. *Степанковская Г.К.* Неотложное акушерство / Г.К. Степанковская, Б.М. Венцовский. – К.: Здоров'я, 1994. – 384 с.
5. *Кузьмина И.Ю.* Плодовая часть плаценты и спиральные артерии плацентарного ложа в этиопатогенезе хронической гипоксии плода и метод ее тканевой терапии / И.Ю. Кузьмина, А.Ф. Яковцова, Г.И. Губина-Вакулик // Тез. II съезда Междунар. Союза Ассоц. патологоанатомов. – М., 1999. – С. 174–175.
6. *Абрамченко В.В.* Окситоцин и репродуктивная система женщины / В.В. Абрамченко // Акуш. и гинекол. – 1993. – № 2. – С. 5–7.
7. *Арушанян Э.Б.* Сравнительная оценка влияния удаления эпифиза и повреждения амигдалы на поведенческие реакции крыс / Э.Б. Арушанян, Е.М. Чернышева // Журн. высш. нервн. деятельности им. И.П. Павлова. – 1996. – Т. 46, № 4. – С. 762–768.
8. *Кулаков В.И.* Клинико-биохимические аспекты патогенеза гестозов / В.И. Кулаков, Л.Е. Мурашко, В.А. Буриев // Акуш. и гинекол. – 1995. – № 6. – С. 3–5.
9. *Кулаков В.И.* Новые подходы к терминологии, профилактике и лечению гестозов / В.И. Кулаков, Л.Е. Мурашко // Акуш. и гинекол. – 1998. – № 5. – С. 3–6.
10. *Баранова М.Я.* Эндокринопатии плодов, новорождённых и детей раннего возраста / М.Я. Баранова // Тез. II съезда Междунар. Союза Ассоц. патологоанатомов. – М., 1999. – С. 24–25.
11. *Волкова О.В.* Ультроструктурная организация шишковидного тела млекопитающих в постнатальном онтогенезе / О.В. Волкова, Н.С. Миловидова // Архив анатом., гистол. и эмбриол. – 1978. – Т. 74, № 2. – С. 5–16.
12. *Rath W.* The diagnosis and treatment of hypertensive disorders of pregnancy: new findings for antenatal and inpatient care / W. Rath, T. Fischer // Dtsch. Arztebl. Int. – 2009. – V. 10 (45). – P. 733–738.
13. *Грищенко В.И.* Крупный плод / В.И. Грищенко, А.Ф. Яковцова. – К.: Здоров'я, 1991. – 184 с.
14. *Макаров И.О.* Функциональное состояние системы мать–плацента–плод при гестозе: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / И.О. Макаров. – М., 1998. – 35 с.
15. *Сидорова И.С.* Поздний гестоз / И.С. Сидорова. – М.: Моск. мед. акад., 1996. – 156 с.
16. Патология тимуса у детей / Т.Е. Ивановская, О.В. Зайратьянц, Л.В. Леонова, И.Н. Волощук. – СПб.: СОТИС, 1996. – 270 с.
17. *Хлыстова З.С.* Становление системы иммуногенеза плода человека / З.С. Хлыстова. – М.: Медицина, 1987. – 256 с.

АНАЛІЗ ОРГАНОМЕТРИЧНИХ ДАНИХ ТИМУСА І СЕЛЕЗІНКИ ПЛОДІВ І НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ З ПРЕЕКЛАМПСІЮ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЇХ АНТРОПОМЕТРИЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ І ТЯЖКОСТІ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

І.В. Сорокіна, Д.І. Галата

Показано, що абсолютні показники маси тимуса і селезінки плодів і новонароджених від матерів з прееклампсією залежать від тяжкості прееклампсії. Маса тимуса і селезінки відносно маси

тіла всіх плодів і новонароджених від матерів з преєклампсією незалежно від ступеня зрілості плода й тяжкості преєклампсії декілька збільшена.

Ключові слова: новонароджені, плоди, тимус, селезінка, преєклампсія.

ORGANOMETRIC DATA ANALYSIS OF THE THYMUS AND SPLEEN OF FETUSES AND NEWBORNS FROM MOTHERS WITH PREECLAMPSIA DEPENDING ON THEIR ANTHROPOMETRIC CHARACTERISTICS AND PREECLAMPSIA SEVERITY

I.V. Sorokina, D.I. Galata

It was shown, that absolute indices of thymus and spleen weight in fetuses and newborns from mothers with preeclampsia depended on severity of preeclampsia. In relation to the body weight thymus and spleen weight in fetuses and newborns from mothers with preeclampsia is increased irrespective of the degree of maturation and preeclampsia severity.

Key words: newborn, fetus, thymus, spleen, preeclampsia.

Поступила 29.12.09

ИССЛЕДОВАНИЕ ПОЛИМОРФИЗМА 5'-ПРОМОТОРНОГО РЕГИОНА ГЕНА CYP3A4 В ОПУХОЛЯХ ГОЛОВНОГО МОЗГА ЧЕЛОВЕКА

*И.Г. Васильева, Е.С. Галанта, Н.Г. Чопик,
Н.П. Олексенко, О.И. Цюбко*

ГО «Институт нейрохирургии им. А.П. Ромоданова АМН Украины», г. Киев

Доминирующей изоформой семейства цитохромов CYP3A у человека является CYP3A4. Мутация A290G в 5'-промоторном регионе этого гена влияет на активацию его транскрипции, что может быть учтено при коррекции протокола химиотерапии. Из 37 образцов опухолей головного мозга человека различного генеза мутантный аллель был обнаружен в трёх образцах.

Ключевые слова: ген CYP3A4, мутация, глиома.

Важной системой детоксикации животных клеток является суперсемейство гемопротеинов цитохром P450 (CYP), которое в настоящее время насчитывает почти 500 членов [1]. Выполняя свою функцию, цитохромы обеспечивают введение полярных групп в эндогенные и экзогенные соединения, делая их водорастворимыми конъюгатами для глутатиона, гиалуроновой, уксусной или других кислот. Несмотря на численность суперсемейства CYP, только небольшая часть цитохромов отвечает за детоксикацию лекарственных препаратов [2–4] и может иметь диагностическое значение при назначении химиотерапии. К ним относятся представители 1–4 семейства (особенно CYP2C8, CYP2B1, CYP2C9, CYP2E1, CYP2D6, CYP3A4). К сожалению, наличие множества полиморфных форм (CYP2C9 имеет четыре аллели, CYP2E1 – шесть, CYP2D6 – 22³ аллелей [5]) осложняет клиническое использование данных, полученных в ходе исследований.

Наибольшим семейством цитохромов P-450 является CYP3A. Оно составляет 30 % всех цитохромов печени и 70 % – кишечника [6]. Доминирующей изоформой этого семейства является цитохром CYP3A4, субстратом которого считают приблизительно 50 % всех лекарственных препаратов [7]. Метаболические пути превращения этих субстратов достаточно разнообразны: N-окисление, C-окисление, N-деалкилирование, O-деалкилирование, дегидрирование, нитровосстановление, гидроксילирование [8]. Работа CYP3A4 может способствовать усилению или, наоборот, уменьшению цитотоксичности препарата. Как и другие цитохромы, CYP3A4 имеет различные

полиморфные формы. Известно более 30 однонуклеотидных замен в этом гене. Они встречаются с частотой < 5 % и существуют преимущественно в гетерозиготной форме [9]. Наиболее исследованной мутацией является замена A290G (392A>G) в 5'-промоторном регионе гена (CYP3A4*1B). Она встречается у 45–60 % афроамериканцев, 4–10 % людей белой расы и почти не встречается у азиатов [9, 10]. Вопрос о значении этой мутации для уровня экспрессии CYP3A4 остаётся дискуссионным [11–13]. Информация об увеличении уровня экспрессии этого гена [11] и активации его транскрипции [12] при наличии мутации даёт повод к её исследованию с целью коррекции химиотерапевтических протоколов при лечении опухолей головного мозга человека. Наличие этой мутации является наследственным и может быть определено в лимфоцитах крови. Но, учитывая тот факт, что клетки мозговых опухолей экспрессируют этот белок [14, 15], однако из-за неконтролируемого деления и селекции в сторону злокачественности могут обретать новые мутации, мы исследовали частоту появления A290G именно в операционных образцах опухолей головного мозга человека.

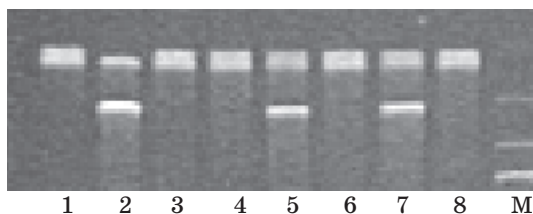
Материал и методы. Исследовали 37 операционных образцов опухолей головного мозга человека различного генеза.

Полиморфизм 5'-промоторного региона гена CYP3A4*1B определяли методом рестрикционного анализа амплифицированного фланкирующего участка (нуклеотиды в позиции от -318 до +67) [7]. Амплификацию этого участка проводили с использованием праймеров: прямого (5'ggaatggagcagccatagacaagggga 3') и обратного (5'cctttcagctctgt-

gttgctctttgctg3') по программе 95 °С – 5 мин (1 цикл), 95 °С – 1 мин; 60 °С – 1 мин; 72 °С – 1 мин (42 цикла); 72 °С – 2 мин (1 цикл) на программируемом термостате «Терцик» (ДНК-технология, г. Москва). Наличие мутации определяли с помощью рестриктазы MboII (New England BioLabs inc.), путём инкубации 10 мкл амплифицированной смеси 1 мкл MboII, 1,5 мкл 1 x NE-буфера (50 mM NaCl, 10 mM Tris-HCl, 10 mM MgCl₂, 1 mM dithiothreitol pH 7,9) и 2,5 мкл бидистиллированной H₂O при 37 °С в течение 16 часов. Детекцию фрагментов осуществляли методом электрофореза в 3% -ном агарозном геле. Ожидаемая длина рестрикционных фрагментов ДНК гомозигот по дикому типу (M+M+) составляет 175 и 169 пар нуклеотидов, ДНК гетерозигот с вариантным аллелем (M+M-) – 210, 175 и 169 пар нуклеотидов, а ДНК гомозигот по мутантному аллелю (M-M-) – 210 и 175 пар нуклеотидов.

Результаты и их обсуждение. Выбранный нами метод определения точечной замены A290G может быть легко воспроизведён в любой ПЦР-лаборатории. Неспецифические продукты амплификации или рестрикции при соблюдении протокола исследования отсутствуют.

Только три из исследованных нами образцов имели вариантный аллель. Интересно, что две гетерозиготы по вариантному аллелю (M+M-) оказались метастазами других опухолей в головной мозг, а гомозиготный фенотип (M-M-) принадлежал олигодендроглиоме (рисунок).



Электрофорез продуктов расщепления амплифицированного участка 5'-промоторного региона гена CYP3A4 рестриктазой MboII в 3% -ном агарозном геле. Линии 1, 3, 4, 6, 8 – дикый тип (M+M+), фрагменты 169 и 175 пар нуклеотидов; линии 5, 7 – гетерозиготы, имеющие мутантный аллель (M+M-), фрагменты 210, 169, 175 пар нуклеотидов; линия 2 – мутантный тип (M-M-), фрагменты 175 и 210 пар нуклеотидов; M – маркер 50 пар нуклеотидов

Литература

1. *Ryder W.* Metabolic polymorphism and susceptibility to cancer / W. Ryder // *IARC Scien.* – 1999. – Publ. № 148. – P. 13–21.
2. Detoxication of vinca alkaloids by human P450 CYP3A4-mediated metabolism: implications for the development of drug resistance / Y. Denggao, D. Shaohong, B. Burchell et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2000. – V. 294 (1). – P. 387–395.

Общий процент образцов, которые имели вариантный аллель (8 %), коррелировал с частотой его появления в нашей популяции [5, 13]. В связи с этим можно предположить, что наличие данной мутации не является фактором риска при возникновении опухолей головного мозга человека.

На практике давно используют разные ингибиторы цитохрома CYP3A4 для усиления эффекта основного химиотерапевтического препарата, среди них кетоконазол, тиамулин, эритромицин и др. [16, 17]. Но все они оказывают цитотоксическое влияние на здоровые клетки организма [17]. Природными ингибиторами CYP3A4, которые не оказывают цитотоксического влияния, являются грейпфрутовый сок и обыкновенный чёрный перец [18–20]. Так, полученный из грейпфрута ингибитор CYP3A4 BAS100 вдвое увеличивал биодоступность эрлотиниба у мышей, которые были трансформированы геном CYP3A4 человека [21]. Но широкое применение природных ингибиторов на практике пока не проводится. Потому выявление структурных или генетических дефектов, которые изменяют активность CYP3A4 и других представителей системы детоксикации клетки, может быть использовано при назначении курса химиотерапии. Существует условное распределение людей по способности метаболизировать лекарственные препараты: пациент со слабым метаболизмом (poor metabolizer), с интенсивным (extensive metabolizer) и очень интенсивным (ultrarapid metabolizer) [5]. Определение принадлежности пациента к одной из групп даёт возможность корректировать дозу назначенного препарата. Не исключено, что более детальное изучение мутации A290G в CYP3A4 также поможет в этом определении.

Выводы

Мутация A290G в гене CYP3A4 может быть определена в операционных образцах опухолей головного мозга человека предложенным нами методом.

Дальнейшее изучение взаимосвязи между наличием данной мутации и эффективностью проводимой химиотерапии позволит оптимизировать протоколы лечения.

3. Role of CYP2B6 and CYP3A4 in the in vitro N-dechloroethylation of (R)- and (S)-ifosfamide in human liver microsomes / P. Granvil, A. Madan, M. Sharkavi et al. // *Drug. Metab. Disp.* – 1999. – V. 27. – P. 533–541.
4. Experimental tumorthrapy in mice using the cyclophosphamide-activating cytochrome P450 2B1 gene / M.X. Wei, T. Tamiya, M. Chase et al. // *Hum. Gene Ther.* – 1994 Aug. – V. 5 (8). – P. 969–978.
5. Tanaka E. Update: genetic polymorphism of drug metabolizing enzymes in humans / E. Tanaka // *J. Clin. Pharm. and Therapy.* – 1999. – V. 24. – P. 323–329.
6. Kruijtzera C.M.F. Improvement of oral drug treatment by temporary inhibition of drug transporters and/or cytochrome P450 in the gastrointestinal tract and liver / C.M.F. Kruijtzera, J.H. Beijnenb, J.H.M. Schellensa // *The Oncologist.* – 2002. – V. 7, № 6. – P. 516–530.
7. Cavallia S. Detection of MboII polymorphism at the 5'-promoter region of CYP3A4 / S. Cavallia, M. Hiratal, R. Hiratal // *Clinic. Chem.* – 2001. – V. 47. – P. 348–351.
8. Kaminski D. Substrates of human hepatic cytochrome P450 3A4 / D. Kaminski, A. Rasmussen // *Toxicol.* – 1995. – V. 104 (1–3). – P. 1–8.
9. Lamba J.K. Genetic contribution to variable human CYP3A-mediated metabolism / J.K. Lamba, Y.S. Lin, E.G. Schuetz // *Adv. Drug Deliv.* – 2002. – V. 54 (10). – P. 1271–1294.
10. Identification of variants of CYP3A4 and characterization of their abilities to metabolize testosterone and chlorpyrifor / D. Dai, J. Tang, R. Rose et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2001. – V. 299 (3). – P. 825–831.
11. Increased transcriptional activity of the CYP3A4*1B promoter variant / B. Amirmani, B. Ning, A.C. Deitz et al. // *Environ. Mol. Mutagen.* – 2003. – V. 42 (4). – P. 299–305.
12. Transcriptional regulation of cytochrome P4503A4 gene expression: effects of inherited mutations in the 5'-flanking region / H. Hamzeiy, V. Bombail, N. Plant et al. // *Xenobiotica.* – 2003. – V. 33 (11). – P. 1085–1095.
13. Analysis of genetic polymorphism in NQO1, GST-T1 and CYP3A4 in 469 Japanese patients with therapy-related leukemia/Myelodysplastic syndrome and de novo acute myeloid leukemia / T. Naoe, K. Takeyama, T. Yokozawa et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2000. – V. 6. – P. 4091–4095.
14. MGMT- and P450 3A-inhibitors do not sensitize glioblastoma cell cultures against nitrosoureas / E. Kirches, C. Scherlach, F. Bossanyi et al. // *Clin. Neuropathol.* – 1999. – V. 18 (1). – P. 1–8.
15. Drug metabolism in human brain: high levels of cytochrome P450 3A43 in brain and metabolism of anti-anxiety drug alprazolam to its active metabolite / V. Agarwal, R.P. Kommaddi, K. Valli et al. // *PLS ONE.* – 2008. – V. 3 (6). – P. 23–37.
16. Zhou S.F. Drugs behave as substrates, inhibitors and inducers of human cytochrome P450 3A4 / S.F. Zhou // *Curr. Drug Metab.* – 2008. – V. 9 (4). – P. 310–322.
17. Zhou S.F. Potential strategies for minimizing mechanism-based inhibition of cytochrome P450 3A4 / S.F. Zhou // *Curr. Pharm.* – 2008. – V. 14 (10). – P. 990–1000.
18. Piperine, a major constituent of black pepper, inhibits human P-glycoprotein and CYP3A4 / R.K. Bhardwaj, H. Glaeser, L. Becquemont et al. // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2002 Aug. – V. 302 (2). – P. 645–650.
19. Comparative evaluation of 12 immature citrus fruit extracts for the inhibition of cytochrome P450 isoform activities / T. Fujita, A. Kawase, T. Niwa et al. // *Biol. Pharm. Bull.* – 2008. – V. 31 (5). – P. 925–930.
20. Development of novel furanocoumarin dimmers as potent and selective inhibitors of CYP3A4 / E. Raw, S.A. Brown, A.V. Stachulski, H.S. Lennard // *Drug Metab. Dispos.* – 2006. – V. 34 (2). – P. 324–330.
21. Modulation of erlotinib pharmacokinetics in mice by a novel cytochrome P450 3A4 inhibitor BAS100 / N.F. Smith, S.D. Baker, F.J. Conzalez et al. // *Br. J. Cancer.* – 2008. – V. 98 (10). – P. 1630–1632.

ДОСЛІДЖЕННЯ ПОЛІМОРФІЗМУ 5'-ПРОМОТОРНОГО РЕГІОНУ ГЕНА CYP3A4 В ПУХЛИНАХ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЛЮДИНИ

I.G. Васильєва, О.С. Галанта, Н.Г. Чопик, Н.П. Олексенко, О.І. Цюбко

Домінуючою ізоформою родини цитохромів CYP3A у людини є CYP3A4. Мутація A290G у 5'-промоторному регіоні гена CYP3A4 впливає на активацію його транскрипції, що може бути враховано при корегуванні протоколу хіміотерапії. Із 37 зразків пухлин головного мозку людини різного генезу мутантний алель було виявлено в трьох зразках.

Ключові слова: ген CYP3A4, мутація, гліома.

INVESTIGATION OF CYP3A4 POLYMORPHISM IN 5'-PROMOTER REGION IN HUMAN GLIOMA

I.G. Vasilyeva, Ye.S. Galanta, N.G. Chopic, N.P. Olexenko, O.I. Tsyubko

The most important isoform of human CYP3A genes is CYP3A4. Mutation A290G in 5'-promoter region changes a transcriptional activation of CYP3A4. It could be used in chemotherapy protocol correction. We have investigated 37 human glioma. Three of them had a mutation.

Key words: gene CYP3A4, mutation, glioma.

Поступила 17.12.09

ІНТЕНСИВНІСТЬ ПЕРОКСИДНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ І АНТИОКСИДАНТНА ФЕРМЕНТНА АКТИВНІСТЬ У СТІНКАХ АРТЕРІЙ І ВЕН КРОЛІВ З АЛОКСАНОВИМ ДІАБЕТОМ

Ю.О. Атаман

Сумський державний університет

Показано, що розвиток алоксанового діабету у кролів супроводжується збільшенням вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів (гідропероксидів ліпідів, шиффових основ) у стінках артеріальних і венозних судин. Водночас відзначається зменшення активності антиоксидантних ферментів (глутатіонпероксидази, супероксиддисмутази) у тканинах вивчених кровоносних судин.

Ключові слова: алоксановий діабет, пероксидне окиснення ліпідів, артерії, вени.

Серед численних порушень обміну речовин, притаманних цукровому діабету (ЦД), велике значення у розвитку як самої хвороби, так і її ускладнень надають активації вільнорадикальних процесів – оксидативному стресу [1–4]. Цей універсальний механізм ушкодження біологічних структур має пряме відношення до формування атеросклеротичних уражень кровоносних судин, у тому числі й діабетичного походження [5, 6]. Сьогодні відомо, що в розвитку атеросклерозу важливу роль відіграють як окисна модифікація білків плазми крові – ліпопротеїнів, так і активація пероксидного окиснення ліпідів (ПОС) у самій артеріальній стінці [7–10].

Вплив ЦД на артеріальні судини не обмежується атеросклеротичним процесом: у багатьох хворих на діабет 1-го і 2-го типів виявляють кальцифікацію середнього шару судинної стінки, тобто ознаки артеріосклерозу Менкеберга [11–14]. Існує думка, що розвиток цього різновиду діабетичної макроангіопатії має у своїй основі ушкодження клітин і позаклітинних компонентів артеріальної стінки, проте механізми такого ушкодження до сьогодні залишаються нез'ясованими [15].

Враховуючи важливе значення оксидативного стресу у розвитку судинних уражень різного походження, можна припустити, що цей механізм причетний і до процесів, які лежать в основі менкебергівського склерозу у хворих на ЦД. Для перевірки такого припущення слід спочатку дати відповідь на питання, чи відбувається активація вільнорадикальних реакцій у судинах тварин з експериментальним ЦД, а якщо так, то з чим це пов'язане – з посилен-

ним утворенням первинних вільних радикалів (зокрема, активних форм кисню і азоту) чи з порушенням діяльності антиоксидантних систем. З'ясуванню цього питання присвячено дане дослідження, мета якого визначити інтенсивність процесів ПОЛ і антиоксидантну ферментну активність у кровоносних судинах кролів у динаміці індукованого алоксаном ЦД.

Матеріал і методи. Досліди виконано на 24 кролях-самцях масою 2,0–2,2 кг віком 6 міс. Тварин було поділено на чотири групи по 6 шт. у кожній: одну контрольну і три дослідні. ЦД відтворювали одноразовим внутрішньовенним введенням тваринам алоксану (SIGMA Aldrich) з розрахунку 100 мг на 1 кг маси. Алоксан вводили в ізотонічному розчині NaCl (загальний об'єм розчину 5 мл) у крайову вену вуха кролів, яких позбавили їжі протягом 18 год. Контрольним тваринам внутрішньовенно вводили таку ж саму кількість ізотонічного розчину NaCl. Тварин забивали, використовуючи повітряну емболію через 3 (2-га група), 7 (3-тя) і 14 (4-та) днів після ін'єкції алоксану. Одразу після забою виділяли грудну і черевну аорту, легеневу артерію, задню порожнисту вену. У нефракціонованих гомогенатах судин визначали вміст продуктів ПОЛ (гідропероксидів ліпідів – ГПЛ, шиффових основ – ШО) і антиоксидантну ферментну активність (глутатіонпероксидазну, супероксиддисмтазну, каталазну). Ліпіди з гомогенатів кровоносних судин виділяли і визначали за методом J. Folch et al. [16]. Ліпіди з гомогенатів тканин екстрагували хлороформ-метаноловою сумішшю (2:1, 10 хв, 4 °C). Вміст ГПЛ визначали за ультрафіолетовим спектром поглинання [17], вміст ШО – за спект-

рами флюоресценції [18]. Активність глутатіонпероксидази визначали за кількістю відновленого глутатіону в реакції з перекисом водню з використанням дитіонітробензойної кислоти [19], супероксиддисмутази активність – методом відновлення *p*-нітротетразолію хлориду [20], каталазу активність – використовуючи реакцію молібдату амонію з перекисом водню [21]. Вміст білка в гомогенатах визначали за методом Lowry [22]. Контроль концентрації глюкози в крові здійснювали перед початком експерименту, через 3, 7 і 14 діб за допомогою експрес-аналізатора «GLUCOCARD».

Увесь цифровий матеріал був статистично опрацьований [23].

Результати дослідження. Одноразове введення кролям алоксану супроводжується значним підвищенням концентрації глюкози в крові, що відображає розвиток у тварин ЦД. Так, рівень базальної глікемії у них становив (у ммоль/л): через 3 доби – 22,3±0,71; через 7 діб – 19,8±0,79; через 14 діб – 17,4±0,59 проти 4,6±0,12 до індукції діабету. Максимальний рівень гіперглікемії відзначали через 3 доби після введення алоксану, що є характерним для даної моделі ЦД [24].

Визначення вмісту проміжних (ГПЛ) і кінцевих (ШО) продуктів ПОЛ у стінках судин показало, що вже через 3 доби після введення алоксану має місце статистично достовірне збільшення ГПЛ у тканинах легеневої

артерії і задньої порожнистої вени (відповідно на 21,8 і 36,5 %), а через 7 і 14 днів – у всіх вивчених судинах (табл. 1). Водночас статистично достовірне зростання вмісту ШО в артеріях і венах кролів з діабетом спостерігали тільки на 14-й день експерименту, причому рівень збільшення цього показника був набагато меншим, ніж рівень ГПЛ.

Накопичення у стінках кровоносних судин ГПЛ і ШО свідчить про активацію реакцій ПОЛ. В основі цього можуть лежати два механізми: посилене утворення вільних радикалів і недостатність антиоксидантних систем судинної стінки.

Відомо, що в антиоксидантному захисті кровоносних судин провідну роль відіграють ферменти: глутатіонпероксидаза (ГП), супероксиддисмутаза (СОД) і каталаза. Результати дослідження їхньої активності у стінках артерій і вен наведено в табл. 2.

З вивчених антиоксидантних ферментів найчутливішою до дії алоксану виявилася ГП, активність якої істотно знижувалася в легеневій артерії (на 16 %) і задній порожнистій вені (на 21 %) вже через 3 дні після введення алоксану. Через 7 і 14 днів активність ГП зменшувалася в усіх судинах: грудній аорті (відповідно на 22 і 44 %), черевній аорті (на 27,5 і 44 %), легеневій артерії (на 31 і 56 %), задній порожнистій вені (на 42 і 72 %). Значно менших змін зазнавала активність СОД у стінках судин діабетич-

Таблиця 1. Вміст гідропероксидів ліпідів (ГПЛ, нмоль/мг) і шиффових основ (ШО, відн. од./мг) у стінках кровоносних судин кролів за умов розвитку алоксанового діабету ($M \pm t$, $n=6$ у кожній групі)

Кровоносні судини	Групи			
	1-ша (контроль)	2-га	3-тя	4-та
Грудна аорта				
ГПЛ	18,4±0,62	20,3±0,88	24,9±1,04 [^]	33,6±2,19 [^]
ШО	5,48±0,54	5,93±0,91	7,05±0,86	8,78±0,79 [#]
Черевна аорта				
ГПЛ	18,0±0,58	20,3±0,88	24,9±1,0 [^]	34,0±2,4 [^]
ШО	5,26±0,62	5,76±0,93	6,86±0,87	8,87±0,77 [#]
Легенева артерія				
ГПЛ	16,5±0,80	20,1±1,06 [*]	24,2±0,91 [^]	33,4±2,68 [^]
ШО	4,12±0,76	4,71±0,62	5,64±1,11	7,56±0,73 [#]
Задня порожниста вена				
ГПЛ	10,4±0,89	14,2±1,03 [*]	20,0±1,38 [^]	27,1±2,91 [^]
ШО	2,94±0,52	3,53±0,68	4,79±1,10	6,18±0,95 [*]

Примітка. * $p < 0,05$; # $p < 0,01$; ^ $p < 0,001$ порівняно з контролем. Тут і в табл. 2.

Таблиця 2. Активність антиоксидантних ферментів глутатіонпероксидази (ГП, $\mu\text{кмоль}\cdot\text{хв}^{-1}\cdot\text{мг}^{-1}$ білка), супероксиддисмутази (СОД) і каталази (ум. од./мг білка) у стінках кровоносних судин кролів в умовах розвитку алоксанового діабету ($M\pm m$, $n=6$ у кожній групі)

Кровоносні судини	Групи			
	1-ша (контроль)	2-га	3-тя	4-та
Грудна аорта				
ГП	13,50±0,61	11,90±0,63	10,50±0,68 [#]	7,50±0,69 [^]
СОД	5,92±0,46	5,57±0,54	5,29±0,49	4,76±0,42
каталаза	0,280±0,027	0,260±0,049	0,250±0,046	0,240±0,049
Черевна аорта				
ГП	14,20±0,61	12,80±0,72	10,30±0,65 [#]	8,00±0,76 [^]
СОД	5,98±0,41	5,66±0,52	5,25±0,46	4,65±0,39*
каталаза	0,300±0,034	0,280±0,049	0,270±0,046	0,260±0,045
Легенева артерія				
ГП	16,30±0,83	13,70±0,64*	11,30±0,67 [^]	7,10±0,55 [^]
СОД	6,32±0,44	5,76±0,54	5,44±0,47	4,76±0,42*
каталаза	0,360±0,035	0,340±0,039	0,330±0,045	0,300±0,038
Задня порожниста вена				
ГП	21,1±1,0	16,70±0,97*	12,3±0,7 [^]	5,90±0,79 [^]
СОД	10,20±0,49	9,38±0,76	8,49±0,82	6,93±0,47 [#]
каталаза	0,740±0,054	0,690±0,082	0,660±0,06	0,620±0,082

них тварин. Так, статистично достовірні відхилення цього показника від контрольних величин виявляли тільки через 14 днів експерименту і то не у всіх судинах: у черевній аорті активність СОД зменшувалася на 22 %, у легеневій артерії – на 25 %, у задній порожнистій вені – на 32 %, у грудній аорті даний показник залишався без істотних змін. Третій фермент – каталаза виявилася найстійкішою в умовах алоксанового діабету: протягом усього строку експерименту його активність була сталою як в артеріальній, так і венозній стінці.

Отже, одержані результати свідчать про те, що в умовах розвитку алоксанового діабету у кролів відбувається активація ПОЛ у тканинах кровоносних судин, одним з механізмів якої може бути зменшення активності основних антиоксидантних ферментів – ГП і СОД.

Обговорення результатів. У механізмах розвитку діабетичних макроангіопатій важливе місце посідають розлади метаболічних процесів у стінках кровоносних судин, зокрема порушення їхнього енергопостачання [15]. Отримані нами раніше [25] і на-

ведені у цій роботі дані дають підстави стверджувати, що в умовах експериментального алоксанового діабету відбувається погіршення процесів енергетичного обміну в судинах з одночасною активацією вільнорадикальних реакцій.

Можливим є існування двох варіантів причинно-наслідкових зв'язків між цими явищами. Перший варіант: у разі первинного пригнічення метаболізму судинної стінки, з одного боку, посилюється утворення активних форм кисню в мітохондріях, з іншого – порушується регенерація неферментних антиоксидантів (токоферолу, глутатіону тощо) і синтез антиоксидантних ферментів, що й зумовлює в кінцевому підсумку вторинну активацію ПОЛ. Другий варіант: якщо активація ПОЛ виникає первинно, то розвиваються вторинні порушення енергетичного обміну як наслідок пероксидного ушкодження клітин і їхніх структур (зокрема мітохондрій).

Одержані нами дані про поєднані в часі зміни енергопостачання судин і активацію ПОЛ не дають можливості відповісти на питання: який з наведених варіантів патогене-

тичних зв'язків є провідним. Цілком імовірно, що на певному етапі розвитку діабету таке питання втрачає сенс через існування «зачарованого» патогенетичного кола (circulus vitiosus): порушення енергетичного обміну → активація ПОЛ → порушення енергетичного обміну і т. д.

Незалежно від того, який характер – первинний чи вторинний – має активація ПОЛ, наслідком цього явища є ушкодження клітин і позаклітинних структур судинної стінки. Це, у свою чергу, може стати передумовою процесів, що складають сутність артеріосклерозу Менкеберга: медіанекрозу, медіакальцинозу і медіасклерозу.

Література

1. *Davi G.* Lipid peroxidation in diabetes mellitus / G. Davi, A. Falco, C. Patrono // *Antioxid. Redox Signal.* – 2005. – V. 7. – P. 256–268.
2. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2 diabetes / J.L. Evans, I.D. Goldfine, B.A. Maddux, G.M. Grodsky // *Endocr. Rev.* – 2002. – V. 23. – P. 599–622.
3. *Maritim A.C.* Diabetes, oxidative stress, and antioxidants: a review / A.C. Maritim, R.A. Sanders, J.B. Watkins // *J. Biochem. Mol. Toxicol.* – 2003. – V. 17. – P. 24–38.
4. *Mrowicka M.* Free-radical reactions in diabetes mellitus / M. Mrowicka // *Pol. Merkur. Lekarski.* – 2005. – V. 19. – P. 571–576.
5. *Heistad D.D.* Oxidative stress and vascular disease: 2005 Duff Lecture / D.D. Heistad // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2006. – V. 26. – P. 689–695.
6. *Jain S.K.* Oxidative stress and metabolic diseases: Introduction / S.K. Jain // *Pathophysiology.* – 2006. – V. 13. – P. 127–128.
7. *Ceriello A.* Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited / A. Ceriello, E. Motz // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2004. – V. 24. – P. 816–823.
8. *Mezzetti A.* Oxidative stress and cardiovascular complications in diabetes: isoprostanes as new markers on an old paradigm / A. Mezzetti, F. Cipollone, F. Cuccurullo // *Cardiovasc. Res.* – 2000. – V. 47. – P. 475–488.
9. *Jakus V.* The role of free radicals, oxidative stress and antioxidant systems in diabetic vascular disease / V. Jakus // *Bratisl. Lek. Listy.* – 2000. – V. 101. – P. 541–551.
10. *Schwartz E.A.* Molecular and signaling mechanisms of atherosclerosis in insulin resistance / E.A. Schwartz, P.D. Reaven // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* – 2006. – V. 35. – P. 525–549.
11. *Edmonds M.E.* Medial arterial calcification and diabetes mellitus / M.E. Edmonds // *Z. Kardiolog.* – 2000. – V. 89. – P. 101–104.
12. Medial arterial calcification and its association with mortality and complications of diabetes / J.E. Everhart, D.J. Pettitt, W.C. Knowler et al. // *Diabetologia.* – 1988. – V. 31. – P. 16–23.
13. The good and the bad in the link between insulin resistance and vascular calcification / G.P. Fadini, P. Pauletto, A. Avogaro, M. Rattazzi // *Atherosclerosis.* – 2007. – V. 193. – P. 241–244.
14. Arterial calcification in diabetics / U. Fuchs, P. Caffier, H.G. Schulz, P. Wieniecki // *Virch. Arch.* – 1985. – V. 407. – P. 431–439.
15. *Быць Ю.В.* Сравнительно-патологические аспекты энергообеспечения сосудистой стенки / Ю.В. Быць, В.П. Пишак, А.В. Атаман. – К. – Черновцы: Прут, 1999. – 330 с.
16. *Folch J.* A simple method for the isolation and purification of total lipids from animal tissues / J. Folch, M. Lees, G.H.S. Stanley // *J. Biol. Chem.* – 1957. – V. 226. – P. 497–509.
17. *Гаврилов В.В.* Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови / В.В. Гаврилов, М.И. Мишкорудная // *Лаб. дело.* – 1983. – № 3. – С. 33–36.
18. *Колесов О.Е.* Перекисное окисление липидов и методы определения продуктов липопероксидации в биологических средах / О.Е. Колесов, А.А. Маркин, Т.Н. Федорова // *Лаб. дело.* – 1984. – № 9. – С. 540–546.
19. *Кругликова Г.А.* Глутатионпероксидазная и глутатионредуктазная активность печени крыс после введения селенита натрия / Г.А. Кругликова, Ц.М. Штутман // *Укр. биохим. журн.* – 1975. – Т. 48, № 2. – С. 223–228.

Висновки

1. Розвиток експериментального алоксанового діабету супроводжується накопиченням у стінках артеріальних і венозних судин проміжних (гідропероксиди ліпідів) і кінцевих (шиффові основи) продуктів ПОЛ.

2. Для алоксанового діабету у кролів характерно зменшення активності антиоксидантних ферментів судинної стінки – глутатионпероксидази і супероксиддисмутази.

3. Активація ПОЛ у кровоносних судинах тварин з цукровим діабетом може бути патогенетичним механізмом розвитку одного з різновидів діабетичних макроангіопатій – артеріосклерозу Менкеберга.

20. Суплютов С.Н. Суточные и сезонные ритмы перекисей липидов и активности супероксиддисмутазы в эритроцитах у жителей средних широт и крайнего севера / С.Н. Суплютов, Э.Н. Буркова // Лаб. дело. – 1986. – № 8. – С. 459–462.
21. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова, Е.В. Токарев // Лаб. дело. – 1988. – № 6. – С. 16–18.
22. Protein measurement with the folin phenol reagent / O.H. Lowry, N.J. Rosebrough, A.L. Farr, R.J. Randall // J. Biol. Chem. – 1951. – V. 93. – P. 265–275.
23. Лакин Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. – М.: Высш. шк., 1990. – 352 с.
24. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes / S. Lenzen // Diabetologia. – 2008. – V. 51. – P. 216–226.
25. Атаман Ю.О. Вплив алоксанового цукрового діабету на вміст вільних аденінових нуклеотидів у стінках артерій і вен кролів / Ю.О. Атаман // Загальна патологія та патологічна фізіологія. – 2008. – № 2. – С. 15–17.

ИНТЕНСИВНОСТЬ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И АНТИОКСИДАНТНАЯ ФЕРМЕНТНАЯ АКТИВНОСТЬ В СТЕНКАХ АРТЕРИЙ И ВЕН КРОЛИКОВ С АЛЛОКСАНОВЫМ ДИАБЕТОМ

Ю.А. Атаман

Показано, что развитие аллоксанового диабета у кроликов сопровождается увеличением содержания продуктов перекисного окисления липидов (гидроперекисей липидов, шиффовых оснований) в стенках артериальных и венозных сосудов. Одновременно отмечается уменьшение активности антиоксидантных ферментов (глутатионпероксидазы, супероксиддисмутазы) в тканях изученных кровеносных сосудов.

Ключевые слова: аллоксановый диабет, перекисное окисление липидов, артерии, вены.

INTENSITY OF LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDATIC ENZYME ACTIVITY IN ARTERIAL AND VENOUS WALLS OF RABBITS WITH ALLOXAN DIABETES

Yu.O. Ataman

In the work it is shown that development of alloxan diabetes in rabbits is accompanied by augmentation of lipid peroxidation products (hydroperoxides of lipids, Schiff's bases) in walls of arteries and veins. Simultaneously it is revealed the reduction of activity of antioxidative enzymes (glutathione peroxidase, superoxide dismutase) in tissues of the studied blood vessels.

Key words: alloxan diabetes, lipid peroxidation, arteries, veins.

Поступила 21.12.09

СОСТОЯНИЕ ГИПЕРРЕАКТИВНОСТИ ДЫХАТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ У МОРСКИХ СВИНОК С МОДЕЛЮ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДОЗЫ ТРАНСПЛАНТАТА ОРГАННОЙ КУЛЬТУРЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

И.И. Самченко, В.В. Киروشка, В.В. Сирота, Т.П. Бондаренко

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

На модели бронхиальной астмы у морских свинок показано, что купирование патологических явлений путём трансплантации криоконсервированного эндокринного материала (органной культуры надпочечников новорождённых поросят) носит дозозависимый характер. Установлено, что подавление признаков воспалительного процесса у сенсibilизированных животных в тканях дыхательных путей при трансплантации повышенной дозы материала сопоставимо с медикаментозным методом лечения (дексаметазон).

Ключевые слова: модель бронхиальной астмы, органная культура, ксенотрансплантация.

Основу базовой противоаллергической терапии составляет применение кортикостероидных препаратов, действию которых подвержено большинство клеточных систем, вовлекаемых в аллергический процесс, в результате чего и проявляется выраженное противоаллергическое свойство этих препаратов [1]. В настоящее время в медицинской практике широко применяются трансплантационные методы лечения (клеточная и органная терапия) [2, 3], поскольку они являются более физиологичными и позволяют восстановить гормональный гомеостаз организма посредством интеграции трансплантата в нейроэндокринную систему реципиента в качестве функционального звена, подчиняющегося принципу обратной связи. Так, в работах [2–4] показана возможность использования органной культуры надпочечников новорождённых поросят, что позволяет создать в организме реципиента функционирующее депо кортикостероидов. Существующие в настоящее время методы криоконсервирования дают возможность создать банк ксенопрепаратов [5] для использования их как в исследовательских, так и медицинских целях.

Целью данной работы было подобрать терапевтическую дозу трансплантационного материала, обеспечивающего купирование патологических признаков аллергического воспаления, путём исследования клеточного состава бронхоальвеолярного лаважа и содержания катионного белка, а

также выполнить морфологический анализ тканей лёгких животных с моделью БА до и после проведения глюкокортикоидной терапии и трансплантации криоконсервированной органной культуры, полученной из надпочечников новорождённых поросят.

Материал и методы. В качестве экспериментальных животных были использованы морские свинки массой 300–350 г, которые содержались в условиях вивария института и получали стандартный пищевой рацион. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с правилами «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) и под контролем Комитета по биоэтике ИПКиК НАН Украины.

Животные были разделены на пять групп по 5 шт. в каждой: 1-я – контрольная; 2-я – сенсibilизированные животные (на 1-е и 7-е сутки им по методу [6] внутрибрюшинно вводили раствор овальбумина, содержащий 100 мг $Al(OH)_3$, – по 100 мкг/100 г массы животного, на 21-е сутки после первой инъекции аллергена проводили ингаляции антигеном – 1% -ным овальбумином); 3-я – сенсibilизированные животные с трансплантацией криоконсервированной органной культуры надпочечник (одна доза); 4-я – сенсibilизированные животные с трансплантацией криоконсервированной органной культуры надпочечник (две дозы); 5-я – сенсibilизированные животные с внут-

римышечным введением дексаметазона (40 мг/кг).

Купирование признаков аллергического воспаления осуществляли двукратным внутримышечным введением дексаметазона за сутки и за один час до введения разрешающей дозы аллергена.

Бронхоальвеолярный лаваж получали методом [7] у животных всех экспериментальных групп через 24 часа после введения разрешающей дозы аллергена. Общую клеточность бронхоальвеолярного лаважа определяли с помощью гемоцитометра, используя стандартный морфологический критерий [8]. Содержание катионного белка в цитоплазме эозинофилов определяли методом, описанным в работе [8]. Окрасивание проводили 0,1% -ным раствором бромфенолового синего в боратном буфере, докрашивали 1% -ным раствором сафранина. Катионный белок выявляли в цитоплазме клеток в виде синих гранул. При экстирпации эндокринных желёз новорождённых поросят строго соблюдали правила асептики и антисептики. Органотипическое культивирование проводили методом [9] в среде 199, содержащей 2,5 % сыворотки крупного рогатого скота, антибиотики (пенициллин-100 и канамицин-75), при 37 °С. Культивирование осуществляли на протяжении трёх суток с заменой среды культивирования каждые сутки. После окончания культивирования часть биологического материала криоконсервировали в присутствии 5% -ного диметилсульфоксида. Замораживание осуществляли по двухэтапной программе с помощью метода [2]. Нативные и криоконсервированные культуры тестировали по количеству жизнеспособных кле-

ток. Трансплантацию осуществляли в подкожную жировую клетчатку брюшной стенки [3] в одной (0,150 г) и двух (0,300 г) дозах культуры на 100 г массы тела животного на 14-е сутки после первичной сенсibilизации овальбумином. Образцы лёгких были выделены и зафиксированы в 10% -ном растворе формалина для проведения гистологических исследований. Зафиксированный материал заливали парафином, окрашивали гематоксилином и эозином.

Достоверность полученных данных оценивали с помощью t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Известно, что одним из основных маркеров воспалительного аллергического процесса, индуцируемого аэрозольным введением антигена (в нашем случае овальбумина), является повышение количества эффекторных клеток в тканях дыхательных путей по сравнению с исходным уровнем [10, 11].

Как видно из данных, приведённых в таблице, максимальная клеточность в бронхоальвеолярном лаваже отмечалась у сенсibilизированных животных (2-я группа) – до $(57 \pm 2,26) \cdot 10^6$ /мл. Трансплантация криоконсервированной органной культуры (3-я и 4-я группы) и введение дексаметазона (5-я группа) позволили снизить общее количество клеток, при этом в случае с повышенной дозой трансплантационного материала эффект был более выраженным. Так, у животных, получивших одну дозу материала (3-я группа), происходило снижение клеточности до $(44,98 \pm 1,91) \cdot 10^6$ /мл, а у получивших двойную дозу – до $(28,76 \pm 1,77) \cdot 10^6$ /мл, однако следует отметить, что последний показатель оставался достоверно более высоким, чем у контрольных животных.

Влияние различных доз криоконсервированной органной культуры и дексаметазона на клеточный состав бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ) у морских свинок через 24 ч после вторичной ингаляционной сенсibilизации (n=5)

Группа	Клеточный состав БАЛ, % от общего числа клеток			Общее число клеток, $\times 10^6$ /мл
	эозинофилы	лимфоциты	нейтрофилы	
Контрольная	8,10 \pm 1,90	1,30 \pm 0,40	0,40 \pm 0,20	19,38 \pm 1,21
Сенсibilизиров.	49,60 \pm 4,50*	8,40 \pm 1,70*	2,40 \pm 0,40*	57,36 \pm 2,26*
Сенсibilизиров. + КсТц (одна доза)	26,73 \pm 3,80*	5,80 \pm 1,50*	1,50 \pm 0,30*	44,98 \pm 1,91*
Сенсibilизиров. + КсТц (две дозы)	16,80 \pm 2,50	4,50 \pm 1,30	0,75 \pm 0,30	30,75 \pm 1,85*
Сенсibilизиров. + дексаметазон	17,10 \pm 2,70	3,10 \pm 1,10	0,68 \pm 0,20	28,76 \pm 1,77*

Примечания: 1. КсТц – ксенотрансплантация.

2. * $p < 0,05$, достоверно по сравнению с контрольной группой.

При исследовании клеточного состава бронхоальвеолярного лаважа у сенсibilизированных животных (2-я группа) наблюдали достоверное повышение содержания иммунокомпетентных клеток (эозинофилов, лимфоцитов и нейтрофилов). Это является характерным проявлением развития поздней стадии аллергического воспаления. При трансплантации криоконсервированной органной культуры (одна доза) сенсibilизированным морским свинкам процентное содержание эозинофилов в бронхоальвеолярном лаваже было достоверно выше, чем в контроле (таблица). Трансплантация криоконсервированной органной культуры (две дозы) позволяла снизить количество эозинофилов до 16,8 %, лимфоцитов до 4,5 %, нейтрофилов до 0,75 %, что сопоставимо с действием дексаметазона.

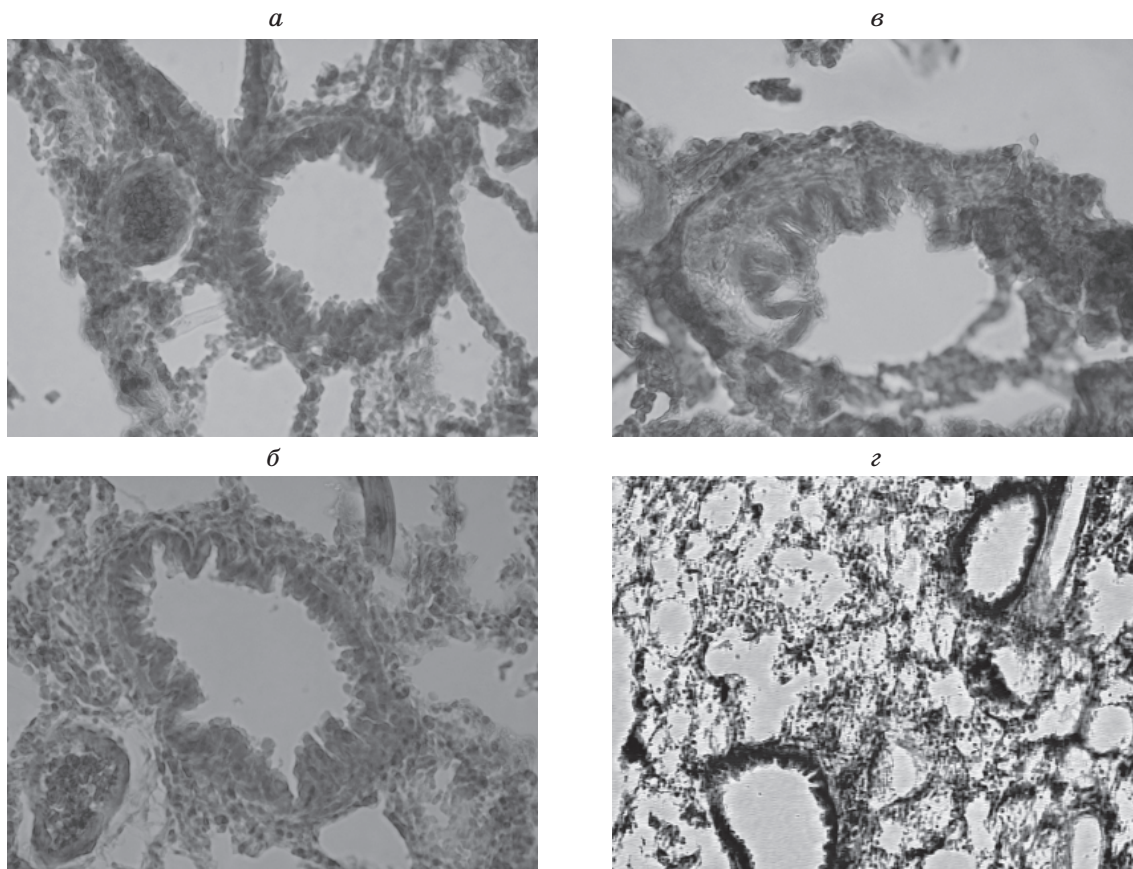
Следовательно, можно сделать вывод, что введение дексаметазона и трансплантация двойной дозы органной культуры надпочечников сопровождается снижением уровня эозинофилов и лимфоцитов в тканях дыхательных путей, что свидетельствует о подавлении воспалительного процесса у животных с БА глюкокортикоидами.

В настоящее время доказано, что одним из характерных признаков БА является десквамация эпителия слизистой оболочки дыхательных путей с обтурацией просвета бронхов слизистыми пробками с примесью эозинофилов. Предполагается, что повреждения эпителия могут быть следствием высвобождения из гранул эозинофилов катионных белков, составляющих 30 % от общего числа гранулярных протеинов. Согласно [10–12], эозинофильные катионные белки обладают цитотоксическим действием на эпителий трахеи и вызывают его слущивание, а также стимулируют секрецию слизи в бронхах и образование слизистых пробок в их просветах. Патогенез БА характеризуется повышенной экспрессией мембранных рецепторов эозинофилов, активацией последних, в результате чего клетки начинают выделять в повышенном количестве указанные протеины, обладающие выраженной протеолитической активностью.

В связи со сказанным мы считали целесообразным проанализировать, как при использовании разных доз трансплантационного криоконсервированного эндокринного материала и дексаметазоновой терапии животным с БА изменяется относительное содержание катионного белка в ци-

топлазме эозинофилов (рисунок, а). Максимальное значение катионного белка [(78±6,2) %] наблюдается в гранулах эозинофилов контрольной группы животных, тогда как минимальное его количество [(12±0,7) %] отмечено у сенсibilизированной (2-й) группы животных. Этот факт, очевидно, определяется дегрануляцией эозинофилов, характерной для аллергического воспаления, и выходом белка из клеток. При введении дексаметазона (5-я группа) содержание исследуемого параметра в цитоплазме эозинофилов сопоставимо с контрольной группой – (66±5,4) и (78±6,2) % соответственно, что, по всей видимости, связано со снижением дегрануляции эозинофилов под влиянием дексаметазона. При трансплантации криоконсервированной органной культуры (две дозы) содержание катионных белков в цитоплазме эозинофилов было достоверно выше по сравнению с группой сенсibilизированных животных – (47±3,9) и (12±0,9) % соответственно.

Для более полной картины влияния трансплантации криоконсервированной культуры на процессы аллергического воспаления был проведён сравнительный гистологический анализ тканей лёгких сенсibilизированных животных и животных с трансплантацией повышенной дозы органной культуры надпочечников. Анализ показал, что у сенсibilизированных животных происходит изменение морфологии бронхов: мерцательный респираторный эпителий теряет реснички, нарушается целостность эпителиальной выстилки, наблюдаются увеличение количества бокаловидных клеток, гипертрофия подслизистого слоя, выраженная эозинофильная инфильтрация тканей дыхательных путей, сопровождающаяся повышенной проницаемостью сосудов, при которой отмечается выход эффекторных клеток в просвет бронхов (рисунок, б). Следует отметить также наличие чётко выраженных слизистых пробок в просветах бронхов, что является одним из характерных признаков БА. При введении дексаметазона (рисунок, в), а также при трансплантации криоконсервированной органной культуры надпочечников (две дозы) на гистологических срезах лёгких экспериментальных животных (рисунок, г) слизистых пробок в просветах бронхов не выявлено. Однако следует отметить, что слизистая оболочка бронхов имеет гладкую структуру в отличие от контроля, где она имеет ярко выраженный складчатый харак-



Микроструктура фрагментов лёгких животных. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$:
a – контрольной группы; *б* – sensibilizированных овальбумином животных;
в – sensibilizированных животных с ксенотрансплантацией органной культуры;
г – sensibilizированных животных с введением дексаметазона, $\times 200$

тер. Также можно отметить уменьшение инфильтрации тканей дыхательных путей эозинофилами, отсутствие утолщения базальной мембраны. Отсутствие утолщений базальной мембраны может свидетельствовать о восстановлении тканей при проведённых способах лечения экспериментальных животных с такой патологией, как БА.

Таким образом, трансплантация криоконсервированной органной культуры надпочечников новорождённых поросят приводит к исчезновению слизистых пробок у экспериментальных животных с БА, а эффект, оказываемый трансплантатом на исчезновение слизистых пробок, сравним с эффектом внутримышечного введения дексаметазона.

Выводы

1. Купирование патологических явлений, характерных для бронхиальной астмы, путём трансплантации криоконсервированного эндокринного материала носит дозозависимый характер. При получении

двойной дозы трансплантационного материала наблюдали достоверное повышение содержания катионного белка в цитоплазме эозинофилов, снижение общего количества клеток в бронхоальвеолярном лаваже за счёт уменьшения числа эозинофилов, лимфоцитов, нейтрофилов, что свидетельствует о подавлении воспалительного процесса, сопоставимого с таковым при медикаментозном методе лечения.

2. Трансплантация криоконсервированного эндокринного материала и введение дексаметазона сопровождаются исчезновением выраженных слизистых пробок в просветах бронхов, что является одним из характерных признаков БА. Отмечается уменьшение инфильтрации эозинофилами тканей дыхательных путей, отсутствие утолщения базальной мембраны, однако для морфологии тканей дыхательных путей как при введении дексаметазона, так и при трансплантации криоконсервированных препаратов характерно отсутствие реснитчатого эпителия и складчатости.

Литература

1. *Arm J.P.* The pathology of bronchial asthma / *J.P. Arm, T.H. Lee* // *Adv. Immunol.* – 1992. – V. 51. – P. 323–332.
2. *Бондаренко Т.П.* Кріоконсервирование адренокортикальной ткани и ее использование в клинике / *Т.П. Бондаренко, Е.И. Легач* // *Клін. фармація.* – 1998. – Т. 3, № 2. – С. 112–115.
3. *Тронько Н.Д.* Вплив ксенотрансплантації органної культури щитоподібної залози на стан гіпоталамо-гіпофізарної системи при експериментальному гіпотиреозі / *Н.Д. Тронько, Є.М. Горбань, І.І. Пастер* // *Трансплантологія.* – 2000. – Т. 1, № 1. – С. 236–239.
4. *Турчин І.С.* Проблема трансплантації культур клітин і тканин залоз внутрішньої секреції хворим з різними формами ендокринопатій / *І.С. Турчин* // *Ендокринологія.* – 1996. – Т. 1, № 2. – С. 6–13.
5. Активность аденилатциклазы в адренокортикальной ткани при различных режимах охлаждения с димексидом и пропандиолом / *В.А. Чуйко, Н.Г. Карпенко, А.И. Новиков, С.Т. Олейник* // *Пробл. криобиологии.* – 1994. – № 2. – С. 41–44.
6. *Andersson P.* Antigen-induced bronchial anaphylaxis in actively sensitized guinea-pigs / *P. Andersson* // *Allergy.* – 1980. – V. 35, № 1. – P. 65–71.
7. *Ковалева В.Л.* Методические указания по изучению фармакологических веществ, предназначенных для терапии бронхиальной астмы и других обструктивных заболеваний дыхательных путей / *В.Л. Ковалева* // *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.* – М., 2000. – С. 242–249.
8. *Меньшиков В.В.* Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / *В.В. Меньшиков.* – М.: Медицина. 1987. – 368 с.
9. *Тронько Н.Д.* Ультроструктурная характеристика органных культур надпочечников новорожденных поросят / *Н.Д. Тронько, Т.И. Богданова, И.С. Турчин* // *Эндокринологія.* – 1988. – Т. 34, № 5. – С. 65–69.
10. *Bradley B.* Eosinophils, T-lymphocytes, mast cells, neutrophils, and macrophages in bronchial biopsy specimens from atopic subjects with asthma: comparison with biopsy specimens from atopic subjects without asthma and normal control subjects and relationship to bronchial hyperresponsiveness / *B. Bradley, M. Azzawi, M. Jacobson et al.* // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1991. – V. 88. – P. 61–74.
11. *Kay A.B.* Asthma and inflammation / *A.B. Kay* // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 1991. – V. 87. – P. 893–910.
12. *Niimi A.* Eosinophilic inflammation in cough variant asthma / *A. Niimi, R. Amitani, K. Suzuki et al.* // *Eur. Respir. J.* – 1998. – V. 11. – P. 1064–69.

СТАН ГІПЕРРЕАКТИВНОСТІ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У МОРСЬКИХ СВИНОК З МОДЕЛЛЮ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ДОЗИ ТРАНСПЛАНТАТА ОРГАННОЇ КУЛЬТУРИ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ

І.І. Самченко, В.В. Кірошка, В.В. Сирота, Т.П. Бондаренко

На моделі бронхіальної астми у морських свинок показано, що купірування патологічних процесів шляхом трансплантації кріоконсервованого ендокринного матеріалу (органної культури надниркових залоз новонароджених поросят) має дозозалежний характер. Придушення ознак запального процесу у сенсibiliзованих тварин у тканинах дихальних шляхів при трансплантації підвищеної дози матеріалу можна порівняти з медикаментозним методом лікування (дексаметазон).

Ключові слова: модель бронхіальної астми, органна культура, ксенотрансплантація.

CONDITION HYPERREACTIVITY OF RESPIRATORY TRACT OF GUINEA PIGS WITH THE MODEL OF BRONCHIAL ASTHMA IN A DOSE-TRANSPLANT OF ORGAN CULTURE OF ADRENAL GLANDS

І.І. Samchenko, V.V. Kiroshka, V.V. Sirota, T.P. Bondarenko

In the model of bronchial asthma in guinea pigs showed that the arresting of pathological processes by transplantation of cryopreserved endocrine material (organ culture adrenal newborn piglets) has a dose-dependent nature. Got the results that suppression signs of inflammation in the tissues of the respiratory tract of sensitized animals with the transplantation of high doses are comparable to the drug treatment (dexamethasone).

Key words: model of bronchial asthma, organ culture, xenotransplantation.

Поступила 21.01.10

ОЦЕНКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПРИ РАСПРОСТРАНЁННОМ ПСОРИАЗЕ И ОБОСНОВАНИЕ ИНФОРМАТИВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТЯЖЕСТИ ТЕЧЕНИЯ И ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЛИМФОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ПРОЦЕССОВ

Н.А. Клименко, Е.Г. Татузян

Харьковский национальный медицинский университет

Выявленные нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидного и надпочечникового эндокринных комплексов свидетельствуют о широком спектре возможных патологических проявлений со стороны белкового, жирового, углеводного, нуклеинового и водно-солевого видов обмена веществ. Наиболее информативными и критериально значимыми показателями, характеризующими интенсивность лимфопролиферативных изменений при псориазе, являются уровни в сыворотке крови больных пролактина и соматотропина. Данные показатели могут использоваться в качестве мониторинговых при оценке тяжести течения псориаза и осуществлении контроля эффективности патогенетической терапии.

Ключевые слова: псориаз, гормональный статус, метаболизм.

Псориаз является одним из наиболее распространённых и часто рецидивирующих дерматозов, при котором отмечаются системное поражение соединительной ткани и функциональные нарушения со стороны различных систем, органов и функций организма.

По данным различных авторов, этой патологией страдает около 2 % населения земного шара [1–6]. Псориаз распространён во всех климатических зонах, но наиболее часто встречается в странах, находящихся в северных широтах. Так, в Ирландии, Исландии, Англии, Дании это заболевание обнаруживается у 6 % населения, в США, Франции, Германии – у 2–3 %. Среди представителей негроидной расы псориаз регистрируется в 25–30 раз реже, чем у людей с белой кожей. Удельный вес больных этой патологией в общей структуре заболеваемости кожными болезнями, по результатам многих авторов, составляет от 2 до 10 %, а среди стационарных больных в кожных отделениях – от 6,5 до 22 % [1–6].

Заболевание характеризуется затяжными проявлениями, сменяющимися межприступными периодами ремиссии. Структурно-функциональные изменения кожи на протяжении многих месяцев и лет могут быть единственными манифестными признаками болезни [1–4].

Первые проявления псориаза могут быть в любом возрасте, начиная с несколь-

ких месяцев и до глубокой старости, однако наиболее часто (у 60–65 % больных) заболевание возникает в молодом и зрелом возрасте – от 20 до 50 лет.

В Украине за последние 10–15 лет отмечается рост заболеваемости псориазом среди лиц от 18 до 40 лет, а также у детей. Увеличилось число больных тяжёлыми инвалидизирующими формами болезни, резистентными к различным методам терапии. По мнению многих ученых, это связано с воздействием неблагоприятных экологических и социально-средовых факторов. Для нашей страны заболевание представляет не только медицинскую, но и серьёзную социально-экономическую проблему.

Важная роль в обеспечении динамической стабильности организма отводится интегративным системам контроля гомеостаза – нервной, эндокринной и иммунной. Они поддерживают метаболическое состояние клеток, органов и целостного организма на оптимальном уровне и обеспечивают надёжное их функционирование, самообновление и воспроизведение. Следует отметить, что на сегодняшний день существует множество теорий относительно этиологии и патогенеза псориаза (нервная, гормональная, инфекционная, паразитарная, вирусная, метаболическая, аутоиммунная, репрограммирования и др.), но ни одна из них не позволяет объяснить, каковы же механизмы, лежащие в основе формирования

данной патологии. Вместе с тем роль интегративных систем в обеспечении контроля за процессами дифференцировки и пролиферации различных тканей является неоспоримой. В связи со сказанным целью данной работы явилось изучение гормонального статуса у больных распространённым псориазом и обоснование наиболее информативных показателей оценки степени тяжести болезни и эффективности патогенетической терапии.

Материал и методы. Изучали гормональный статус у 63 больных (39 мужчин и 24 женщины) распространённым псориазом, которые находились на стационарном лечении в Областном кожно-венерологическом диспансере г. Харькова. Возраст больных находился в интервале 20–54 года. В группу сравнения были включены условно-здоровые лица (19 чел.) аналогичного возраста и пола (11 мужчин и 8 женщин). Больные в зависимости от степени тяжести и распространённости патологического процесса в соответствии с классификацией [6] были разделены на три группы: с лёгким, средним и тяжёлым течением болезни.

Программа исследований предусматривала определение в сыворотке крови больных и условно-здоровых лиц кортикотропина, соматотропина, тиреотропина, пролактина, тироксина (T_4), трийодтиронина (T_3), паратирин, кальцитонина и кортизола. Полученные результаты сравнивали с показателями условно-здоровых лиц, не предъявляющих особых жалоб на состояние здоровья. Содержание в сыворотке крови гормонов исследовали иммунофермент-

ным методом по прилагаемым инструкциям к наборам реактивов на приборе Stat Fax 303 (США–Германия). Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов вариационной статистики и оценкой достоверности различий по Стьюденту–Фишеру.

Результаты и их обсуждение. При исследовании гормонального статуса у больных псориазом не выявлено достоверных статистических различий между мужчинами и женщинами, хотя и отмечалось некоторое повышение в сыворотке крови мужчин концентраций кортизола, кортикотропина, паратирин, соматотропина, тироксина, тиреотропина, снижение трийодтиронина, кальцитонина, пролактина ($p > 0,05$), табл. 1. Обнаружены значительные различия в содержании гормонов у больных псориазом и условно-здоровых лиц. Так, у мужчин и женщин, больных псориазом, содержание кортизола увеличивалось на 131 и 94 % соответственно, кортикотропина – на 218 и 143 %, пролактина – на 309 и 270 %, паратирин – на 128 и 70,3 %, соматотропина – на 229 и 186 %, тироксина – на 137,7 и 112,8 %, трийодтиронина – на 48 и 52 % при снижении концентрации кальцитонина на 45 и 41,5 %, тиреотропина на 33,8 и 47,7 %. Наиболее существенно нарушалось как у мужчин, так и у женщин содержание пролактина, соматотропина, кортикотропина и кортизола; содержание тиреотропина изменялось в меньшей мере. Концентрация пролактина и соматотропина у больных псориазом мужчин увеличивалась в 4,09 и 3,3 раза. Содержание этих гормонов повы-

Таблица 1. Гормональный статус у больных распространённым псориазом до лечения ($M \pm m$)

Показатель	Условно-здоровые		Больные	
	муж. (n=11)	жен. (n=8)	муж. (n=39)	жен. (n=24)
Кортизол, нмоль/л	127,3±10,2	138,6±15,7	294,6±23,7	268,5±27,8
Кортикотропин, пкг/мл	16,4±2,8	19,2±2,5	52,3±4,9	46,8±5,6
Пролактин, МЕ/л	218,6±17,4	253,6±22,9	876,5±29,4	940,3±23,8
Паратирин, пкг/мл	28,3±3,6	33,7±3,8	64,8±5,2	57,4±6,2
Кальцитонин, пкг/мл	42,7±4,3	47,5±5,6	23,5±2,4	28,3±3,1
Соматотропин, нг/мл	8,58±1,20	8,6±1,5	28,3±3,2	24,6±4,7
T_4 , нмоль/л	56,7±4,3	69,5±6,4	158,6±12,7	147,9±16,2
T_3 , нмоль/л	18,14±0,85	21,2±1,7	27,6±4,3	32,4±3,7
Тиреотропин, мКЕД/мл	7,85±0,92	8,97±0,74	5,20±0,68	4,70±0,82

Примечание. $p < 0,05$; достоверно по сравнению с условно-здоровыми лицами. Здесь и в табл. 2.

шалось и у женщин – в 3,7 и 2,8 раза соответственно по сравнению с контрольной группой.

Результаты исследования содержания в сыворотке крови кортикотропина и глюкокортикоидного гормона кортизола позволяют говорить об активации метаболизма в корковом слое надпочечников и нарушении широкого круга обменных процессов, затрагивающих в основном углеводный, белковый, нуклеиновый и минеральный виды обмена веществ у больных псориазом.

Известно, что хроническое воздействие кортикотропина на корковое вещество надпочечников проявляется усилением синтеза в них РНК, ДНК, белка, глюкокортикоидов, минералокортикоидов и половых гормонов. При этом наблюдаются структурные изменения клеток данной эндокринной железы, характеризующиеся повышенным образованием биологических мембран, особенно митохондрий и эндоплазматической сети. Синтез стероидных гормонов в первую очередь контролируется кортикотропином, а также системой ренин–ангиотензин, уровнями ионов натрия и калия, а также серотонином [7]. Повышение уровней кортикотропина и кортизола при псориазе, по-видимому, усиливает β -окисление жирных кислот в печени до Ац-КоА и тормозит сгорание последнего в цикле Кребса, что стимулирует его превращение по пути синтеза кетонных тел и приводит к развитию гиперкетонемии, кетонурии и нарушению рН внутренней среды (ацидозу). Обнаруженные изменения содержания данных гормонов у больных псориазом могут формировать развитие многих вторичных манифестных признаков, характерных для гипертонической болезни, заболеваний ЦНС, пищеварительной, мочеполовой систем, опорно-двигательного аппарата и др.

Изучение содержания гормонов, регулирующих фосфорно-кальциевый обмен, – паратирина и кальцитонина – выявило его разнонаправленные изменения в сыворотке крови больных псориазом. Эти гормоны обеспечивают поддержание в крови на физиологическом уровне концентраций ионов кальция и фосфора. Ионы кальция участвуют во многих процессах жизнедеятельности. Они регулируют активность внеклеточных ферментов, систему свёртывания крови, проницаемость мембран, нервно-мышечную возбудимость, мышечное сокращение, секрецию биологически активных субстратов в экзо- и эндокринных железах,

активность многих внутриклеточных ферментов [7, 8]. Фосфаты являются структурными компонентами нуклеотидов, нуклеиновых кислот, нуклеотидных коферментов, костной ткани и др. Они участвуют во многих биохимических реакциях, охватывающих углеводный, липидный, белковый, нуклеиновый и водно-солевой обмен [7].

Повышение содержания в сыворотке крови больных паратирина может сопровождаться деструкцией минеральных и органических компонентов костной ткани и высвобождением кальция и фосфора в кровь. Наряду с растворением костного минерала – гидроксилapatита, происходит также резорбция органического матрикса кости, состоящего преимущественно из коллагена и гликозаминогликанов, вследствие повышенной активности коллагеназы и глюкоуридазы. Всё это формирует метаболические условия для развития остеопороза. Мобилизация кальция из скелета, вызванная паратирином, способна обеспечивать развитие многих патологических процессов у больных псориазической болезнью, в том числе со стороны пищеварительной, мочеполовой, сердечно-сосудистой и других систем [7, 8].

Кальцитонин вызывает понижение концентрации кальция и неорганического фосфора в крови. Основное действие этого гормона, как и паратирина, направлено на костную ткань, однако действие кальцитонина в отношении катионов кальция противоположно действию паратирина и заключается в подавлении в ней резорбтивных процессов, при этом ингибируется распад минеральных и органических компонентов. Исследования показывают, что усиление продукции паратирина и снижение кальцитонина у больных псориазической болезнью имеют системный характер и политропное проявление вторичных манифестных признаков, присущих данной патологии. Следует отметить, что в регуляции обмена кальция и фосфора участвуют и другие гормоны. Так, гормоны щитовидной железы увеличивают оборот кальция в организме. У больных псориазом отмечалось повышение содержания в крови трийодтиронина и тироксина и снижение уровня тиреотропина ($p < 0,05$). При длительном избытке глюкокортикоидов, а при псориазе значительно повышается уровень кортизола, нарушается всасывание кальция в кишечнике, ослабляются процессы формирования костной ткани, развивается остеопороз [7].

В наибольшей мере у больных псориазом было увеличено содержание соматотропина и пролактина в сыворотке крови. Существует тесная связь между остеопорозом и уменьшённой продукцией эстрогенов в период после менопаузы, когда повышенная резорбция костной ткани происходит на фоне увеличения выработки паратиринина при снижении синтеза кальцитонина [7].

Пролактин участвует в регуляции репродуктивных функций и усиливает проявления материнских инстинктов практически у всех позвоночных животных. Все его эффекты направлены на развитие и рост потомства и сочетаются со стимулирующим эффектом в отношении развития молочной железы. Направленное действие пролактина сопряжено с влиянием гормонов – синергистов (соматотропин, инсулин). Основное влияние данного гормона сфокусировано на ядерный уровень и заключается в активации синтеза ДНК, РНК и белка. Оно опосредуется специфическими мембранными рецепторами через циклазную медиаторную систему – аденилатциклаза – цАМФ – цАМФ-зависимая протеинкиназа. Обнаружены довольно высокие значения в сыворотке крови больных псориазом и соматотропина, который осуществляет стимуляцию роста и развития, аналогично действуя на процессы репликации, транскрипции и трансляции органов и тканей, представляющих собой мишени действия соматотропина через аденилатциклазу – цАМФ – цАМФ-зависимую протеинкиназу на синтез белка.

Содержание соматотропина и пролактина у больных псориазом различалось в зависимости от степени тяжести и распространённости патологического процесса наиболее существенно по сравнению с другими гормонами (табл. 2).

Так, при лёгкой степени заболевания уровни пролактина и соматотропина в сыворотке крови повышались соответственно

на 221 и 125 %, или в 3,2 и 2,25 раза по сравнению с группой условно-здоровых лиц. При средней степени заболевания содержание пролактина увеличилось на 269 %, соматотропина – на 213 %, или соответственно в 3,7 и 3,13 раза. Наиболее высокие уровни этих гормонов наблюдались при тяжёлой степени заболевания: содержание пролактина повышалось на 316 %, соматотропина – на 279 %, то есть в 4,2 и 3,8 раза. Исследования показали динамические изменения содержания гормонов в зависимости от степени распространённости и тяжести течения патологического процесса.

Выраженность лимфопролиферативных изменений на коже больных псориазом имела высокую корреляционную связь с уровнем пролактина ($r=0,95$) и соматотропина ($r=0,92$) в сыворотке крови, что позволило использовать данные показатели в качестве маркеров эффективности проводимой патогенетической терапии.

После применения патогенетически обоснованного и симптоматического лечения больных псориазом содержание пролактина и соматотропина в сыворотке крови значительно снизилось (табл. 2) по сравнению с показателями до лечения, однако во всех случаях достоверно превышало их содержание у условно-здоровых лиц. Так, содержание пролактина и соматотропина после лечения при лёгкой степени заболевания снизилось на 178 и 72 % соответственно по сравнению с их уровнем до лечения. Сходная динамика наблюдалась и при средней степени заболевания – содержание пролактина снизилось на 196 %, соматотропина – на 124 %.

После лечения больных с тяжёлым течением псориаза содержание пролактина снизилось на 152 %, соматотропина – на 96 % по сравнению с уровнями до проводимой терапии, однако превышало таковые показатели у условно-здоровых лиц на 43 и

Таблица 2. Содержание соматотропина и пролактина в сыворотке крови в зависимости от степени тяжести и распространённости псориаза до и после лечения ($M \pm t$)

Показатель	Условно-здоровые (n=19)	Больные со степенью тяжести заболевания		
		лёгкой (n=21)	средней (n=34)	тяжёлой (n=8)
<i>До лечения</i>				
Пролактин, МЕ/л	236,70±20,15	760,8±23,6	873,5±31,4	985,2±39,7
Соматотропин, нг/мл	8,59±1,35	19,4±1,8	26,9±2,2	32,6±2,4
<i>После лечения</i>				
Пролактин, МЕ/л	236,70±20,15	340,5±27,9	410,6±40,8	625,3±34,7
Соматотропин, нг/мл	8,59±1,35	13,2±1,2	16,3±1,4	23,8±1,6

53 %, 73 и 89 %, 164 и 177 % соответственно при лёгкой, средней и тяжёлой форме псориазической болезни.

Таким образом, результаты исследования гормонального статуса у больных псориазом выявили нарушения функционирования гипоталамо-гипофизарно-тиреоидного и надпочечникового эндокринных комплексов, что свидетельствует о широком спектре возможных патологических проявлений со стороны белкового, жирового, углеводного, нуклеинового и водно-солевого видов обмена веществ, которые способны проявляться многообразными вторичными манифестными признаками и сопряжёнными заболеваниями сердечно-сосудистой,

центральной нервной, выделительной, пищеварительной, иммунной, дыхательной систем и опорно-двигательного аппарата. Наиболее информативными и критерияльно значимыми показателями, характеризующими интенсивность лимфопролиферативных изменений при псориазе, являются уровни в сыворотке крови пролактина и соматотропина. Данные показатели могут быть использованы в качестве мониторинговых при оценке тяжести течения и эффективности патогенетической терапии.

Перспективы дальнейших исследований – изучение содержания инсулина и глюкозы у больных псориазом и обоснование их роли в патогенезе данного заболевания.

Литература

1. Мордовцев В.Н. Псориаз. Патогенез, клиника, лечение / В.Н. Мордовцев, Г.В. Мушет, В.И. Альбинова // Кишинев: Штиинца, 1991. – 181 с.
2. Насонов Е.Л. Клиника и иммунопатология ревматических болезней / Е.Л. Насонов. – М.: Наука, 1994. – 261 с.
3. Шлопов В.Г. Клинико-морфологический анализ висцеральных проявлений псориазической болезни / В.Г. Шлопов, Т.И. Шевченко // Врач. дело. – 1988. – № 8. – С. 88–91.
4. Ещенко В.А. Блокирование цинка, как возможная причина клеточной альтерации / В.А. Ещенко // Архив патол. – 1990. – № 9. – С. 88.
5. Коптева Т.Н. Морфология и патогенез псориаза / Т.Н. Коптева, В.В. Владимиров // Архив патол. – 1983. – № 3. – С. 89–94.
6. Черкашина Л.В. Вильнорадикальные окисления при системных дерматозах / Л.В. Черкашина, С.П. Шкляр, О.М. Біловол. – Харків, 2007. – 183 с.
7. Кучеренко Н.Е. Молекулярные механизмы гормональной регуляции обмена веществ / Н.Е. Кучеренко, Я.Л. Германюк, А.Н. Васильев. – К.: Вища шк., 1986. – 238 с.
8. Виноградов В.В. Гормоны. Адаптация и системные реакции организма / В.В. Виноградов. – Минск: Наука и техника, 1989. – 220 с.

ОЦІНКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСУ ПРИ ПОШИРЕНОМУ ПСОРИАЗІ І ОБҐРУНТУВАННЯ ІНФОРМАТИВНИХ ПОКАЗНИКІВ ТЯЖКОСТІ ПЕРЕБІГУ І ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ЛІМФОПРОЛІФЕРАТИВНИХ ПРОЦЕСІВ

М.О. Клименко, Є.Г. Татузян

Виявлені порушення функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдного і наднирково-залозного ендокринних комплексів свідчать про широкий спектр можливих патологічних проявів з боку білкового, жирового, вуглеводного, нуклеїнового і водно-сольового видів обміну речовин. Найбільш інформативними і критеріально значущими показниками, що характеризують інтенсивність лімфопроліферативних змін при псориазі, є рівні у сироватці крові хворих пролактину і соматотропіну. Ці показники можна використовувати в якості моніторингових при оцінці тяжкості перебігу псориазу й здійсненні контролю ефективності патогенетичної терапії.

Ключові слова: псориаз, гормональний статус, метаболізм.

ASSESSMENT OF HORMONAL STATUS IN WIDESPREAD PSORIASIS AND SUBSTANTIATION OF INFORMATIVE CRITERIA OF SEVERITY OF COURSE AND EFFICIENCY OF THERAPY OF LYMPHOPROLIFERATIVE PROCESSES

N.A. Klimenko, Ye.G. Tatuzyan

The results have shown the disturbances in hypothalamic-pituitary-thyroid and adrenal endocrine complexes. This testifies to the wide range of possible pathological manifestations of the protein, fat, carbohydrate, nucleic and water-salt metabolisms. The dynamics of content of prolactin and somatotropin in the blood serum of the patients is the most informative and criterially significant for monitoring of severity of course and efficiency of therapy in psoriasis.

Key words: psoriasis, hormonal status, metabolism.

Поступила 29.01.10

ОЦЕНКА МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПЕЧЕНИ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ЭКСПОЗИЦИИ МЯГКОЙ ЛЕКАРСТВЕННОЙ ФОРМЫ ФЕНСУКЦИНАЛА

*И.А. Палагина, М.Я. Кудря, Н.В. Устенко, С.П. Кустова,
М.В. Жураковская, Т.А. Павленко, М.А. Бойко*

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

Исследованы метаболические изменения в печени крыс при хроническом воздействии нового дерматологического средства – мягкой лекарственной формы (МЛФ) фенсукцинала. Установлено, что длительное использование МЛФ в дозе 1 г/кг массы тела сопровождается динамическими изменениями углеводного, липидного, белкового метаболизма и прооксидантно-антиоксидантного статуса без отклонений от нормы, имеющими адаптивный или транзиторный характер.

Ключевые слова: мягкая лекарственная форма фенсукцинала, метаболические изменения в печени, прооксидантно-антиоксидантный статус.

Проблема сахарного диабета (СД) – одного из наиболее тяжёлых эндокринных заболеваний с высоким риском развития диабетических микро- и макроангиопатий, приводящих к ранней инвалидизации и смертности больных, неразрывно связана с поиском и внедрением в медицинскую практику новых эффективных лекарственных средств для профилактики и лечения СД и его осложнений. Повышенные требования к безопасности лекарственных средств определяют отбор среди них тех, которые обладали бы минимальными побочными эффектами или вовсе не имели их.

Для местного лечения язвенных поражений кожи при СД в Институте проблем эндокринной патологии предложена 1% -ная мягкая лекарственная форма (МЛФ) фенсукцинала, представляющая собой оригинальное дерматологическое средство на основе β-фенилэтиламида 2-оксисукциниловой кислоты [1]. Среднеэффективная терапевтическая доза (ED₅₀) лекарственного средства, установленная на крысах при моделировании язвенного поражения кожи, составляет 1 г/кг массы тела (10 мг/кг действующего вещества), которую рекомендуется наносить тонким слоем один раз в день в течение 15–20 дней. В настоящее время продолжаются доклинические исследования средства для оценки его потенциальной хронической токсичности с целью прогнозирования риска побочного действия на стадии клинических испытаний. При

оценке безопасности длительного применения МЛФ представляет научный интерес экспериментальное изучение возможных метаболических изменений в печени, играющей значительную роль в биотрансформации и детоксикации ксенобиотиков, включая лекарственные вещества. Учитывая антиоксидантную активность фенсукцинала [2], нельзя исключить его влияния на состояние прооксидантно-антиоксидантного баланса в печени, что может обуславливать метаболические изменения, в том числе связанные с возможным развитием интоксикации.

Целью данной работы была оценка изменений метаболических показателей функционального состояния печени крыс с учётом интенсивности процессов пероксидного окисления липидов (ПОЛ) и активности антиоксидантной системы защиты (АОСЗ) при хроническом эпикутанном воздействии 1% -ной МЛФ фенсукцинала.

Материал и методы. Хроническую токсичность 1% -ной МЛФ фенсукцинала изучали на белых нелинейных половозрелых крысах обоего пола (48 самок и 48 самцов) при эпикутанном воздействии в течение одного и трёх месяцев для выявления возможных ранних и наиболее поздних проявлений токсического действия. МЛФ наносили на депилированную кожу спины подопытных крыс (4×4 см) в дозе 1 г/кг массы тела (12,5 мг/см² при массе тела 200 г). Контрольным животным на кожу наносили

плацебо МЛФ в такой же дозе. Экспозиция – 4 ч/день. Все манипуляции с животными проводили в соответствии с правилами «Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986 г). Животных умерщвляли декапитацией под лёгким эфирным наркозом.

Для характеристики динамических изменений в белковом обмене через один и три месяца аппликаций и в период последствия, то есть через две недели после завершения хронических аппликаций, определяли в сыворотке крови содержание общего белка [3], протеинограмму [4], ставили тимоловую пробу (тест-наборы АТ «Реагент», Украина), в плазме крови исследовали уровень фибриногена [3]. О состоянии ферментосинтетической функции печени судили по уровню церулоплазмينا в сыворотке крови [4], степень цитолиза оценивали по активности в ней АлАТ и АсАТ (тест-наборы АТ «Филисит-Диагностика», Украина). Для выявления влияния МЛФ фенсукцинала на углеводный обмен определяли содержание глюкозы в крови (глюкозооксидазный метод) с помощью прибора «Эксан-Г» и уровень гликогена в гомогенате печени [5], на липидный обмен – уровень общих липидов, холестерина, триглицеридов [6], β -липопротеидов (β -ЛП) в сыворотке крови [4]. Состояние процессов ПОЛ оценивали по содержанию диеновых конъюгатов (ДК) в сыворотке крови и гомогенате печени [7] и соединений, которые реагируют с тиобарбитуровой кислотой (ТБКАС) в крови и гомогенате печени [8]. Из показателей состояния АОСЗ исследовали уровень восстановленного глутатиона (GSH) [9] и церулоплазмينا в сыворотке крови [4].

Данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием t -критерия Стьюдента и модифицированного критерия с отдельными оценками дисперсий [10] при уровне статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Исследования возможной хронической токсичности 1% -ной МЛФ фенсукцинала показали, что при её эпикутанном воздействии в дозе 1 г/кг массы тела в печени крыс происходили некоторые метаболические изменения, имевшие половые различия. Влияние МЛФ фенсукцинала на состояние белкового обмена у крыс-самок проявлялось после месяца аппликаций в виде повышения содержания

общего белка в сыворотке крови, не выходящего за пределы допустимой нормы, по сравнению со значением показателя у самок, которым наносили плацебо МЛФ. В этот же срок экспозиции МЛФ у подопытных самок зарегистрировано снижение содержания альбуминов в сыворотке и уровня фибриногена в плазме крови, которое наблюдалось в пределах колебаний физиологической нормы для крыс [11]. После трёх месяцев аппликаций МЛФ в сыворотке крови подопытных самок выявлено только повышение содержания β -глобулинов (таблица).

Известно, что незначительная гиперпротеинемия может возникать при токсическом раздражении макрофагальной системы, в клетках которой синтезируются глобулины, а поэтому практически всегда связана с гиперглобулинемией. Подобные изменения могут наблюдаться при хроническом токсическом повреждении печени или хронических воспалительных процессах [6]. При воздействии МЛФ фенсукцинала в течение месяца уровень общего белка у подопытных самок повышался в пределах допустимой нормы при отсутствии изменений содержания глобулинов в сыворотке крови. Следовательно, описанное изменение не может рассматриваться как проявление метаболических нарушений в печени, а, вероятнее всего, его следует отнести к адаптационным реакциям организма на воздействие лекарственного средства.

Нарушения белоксинтетической функции печени при химической острой и хронической интоксикации часто могут приводить к развитию гипопроteinемии, которая в основном обусловлена снижением синтеза альбуминов и фибриногена [6]. Нами установлено, что снижение уровня альбуминов в сыворотке и фибриногена в плазме крови самок после одного месяца воздействия МЛФ не приводило к развитию гипопроteinемии, и, соответственно, эти изменения, являющиеся физиологическими, также не могут указывать на нарушение белоксинтетических процессов в печени животных.

У подопытных крыс-самцов только после одного месяца аппликаций МЛФ фенсукцинала выявлено снижение в сыворотке крови содержания общего белка, которое не сопровождалось изменениями в протеинограмме и, очевидно, имело транзиторный характер (таблица).

Достоверных изменений со стороны белковых проб и протеинограмм после трёх месяцев аппликаций МЛФ у самцов и двухне-

Достоверные изменения показателей состояния основных видов метаболизма, ПОЛ и АОСЗ у крыс-самок и крыс-самцов при хроническом воздействии 1%-ной МЛФ фенсукцинала в дозе 1 г/кг массы тела ($X \pm Sx$, $n=8$ в каждой группе)

Показатель	Срок наблюдения, мес	Контроль (плацебо МЛФ)	1% -ная МЛФ фенсукцинала
<i>Крысы-самки</i>			
Общий белок сыворотки, г/л	1	58,3±1,0	65,7±2,1
Альбумины сыворотки, %	1	38,2±0,2	36,5±0,6
β-глобулины сыворотки, %	3	19,5±0,6	21,9±0,8
Фибриноген плазмы, г/л	1	3,6±0,2	2,3±0,2
Гликоген печени, мкг/100 мг ткани	1	4820±458	2849±485
	3	3465±423	2195±221
ДЖ печени, мкмоль/г	1	60,5±4,5	73,8±2,5
GSH сыворотки, мг/100 мл	3	12,5±1,2	8,0±0,4
<i>Крысы-самцы</i>			
Общий белок сыворотки, г/л	1	64,4±1,5	51,2±3,0
Общие липиды сыворотки, г/л	1	3,6±0,6	5,4±0,5
β-ЛП сыворотки, г/л	1	0,74±0,06	1,1±0,1
ТБК печени, мкмоль/г	3	124,8±7,5	99,0±8,1
GSH сыворотки, мг/100 мл	3	13,1±1,1	19,3±2,3

Примечания. 1. ТБК – тиобарбитуровая кислота.
2. $p < 0,05$ по сравнению с контролем.

дельного восстановительного периода у крыс обоего пола не отмечали.

При изучении углеводного обмена у самок после одного и трёх месяцев воздействия МЛФ зарегистрировано снижение содержания гликогена в гомогенате печени при отсутствии значимых изменений уровня глюкозы в крови (таблица), что может быть связано с изменениями активности некоторых ферментов, участвующих в его синтезе.

Известно, что содержание гликогена в печени – высокопластичный показатель с широким диапазоном вариабельности [11]. В подопытных группах животных, получавших МЛФ фенсукцинала, этот показатель колеблется в довольно широких пределах. Следовательно, в данном случае снижение уровня гликогена можно рассматривать как адаптационную реакцию организма на воздействие лекарственного средства, которое происходит без нарушений функции печени, связанной с участием в углеводном обмене, и превышения пределов гомеостатических механизмов её функционирования. Об этом может свидетельствовать отсутствие сдвигов данного показателя через две недели после прекращения воздействия.

Что касается липидного обмена, изменения наблюдались только у подопытных самцов, которые получали МЛФ фенсукцинала. После одного месяца аппликаций МЛФ зарегистрированы повышение в пределах физиологической нормы уровня общих липидов и дислипидемия в виде увеличения содержания атерогенной фракции β-липопротеидов – ЛПНП – в сыворотке крови (таблица). Однако после трёх месяцев аппликаций МЛФ и в период последствия достоверных различий по этим показателям между подопытными и контрольными группами не отмечали.

Исследованиями хронического влияния МЛФ фенсукцинала на состояние баланса в системе ПОЛ/АОСЗ установлено, что у подопытных самок после месяца аппликаций повышался в 1,2 раза уровень ДЖ в гомогенате печени. После трёх месяцев воздействия МЛФ уровень GSH в сыворотке крови у самок снижался в 1,6 раза, что, вероятно, связано с изменением интенсивности его синтеза в печени, а возможно, и расходом для сохранения стабильности процессов свободно-радикального окисления (таблица).

У подопытных самцов после трёх месяцев воздействия МЛФ уровень GSH в сыво-

ротке крови повышался в 1,5 раза. Одновременно с этим снижалась интенсивность реакций на конечных стадиях ПОЛ, на что указывало уменьшение в 1,3 раза содержания тиобарбитуровой кислоты в гомогенате печени (таблица). Изменения такой направленности могут быть следствием активации определённых звеньев адаптационных механизмов в ответ на длительное воздействие лекарственного средства. В период последнего действия каких-либо признаков нарушения прооксидантно-антиоксидантного баланса в печени подопытных самок и самцов крыс не выявлено.

Таким образом, 1%-ный МЛФ фенсукцинала при хронической эпикутанной экспозиции в дозе 1 г/кг массы тела вызывает изменения некоторых метаболических показателей функционального состояния печени у самок и самцов крыс, которые при этом не являются признаками токсического действия. Под влиянием МЛФ у самок происходят динамические изменения в белковом обмене, в основном не выходящие за пределы физиологической нормы и связанные с активацией адаптационных реакций, а выявленное у самцов после месяца аппликаций снижение уровня общего белка, по-видимому, имеет транзиторный характер. В углеводном обмене изменения отмечаются у самок в виде достоверного снижения в ткани печени содержания гликогена как проявления адаптационных реакций в ответ на воздействие. В пользу этого свидетельствует тот факт, что в течение двухнедельного периода последствие данный показатель восстанавливается до контрольных значений. Достоверные изменения показателей, характеризующих состояние липидного метаболизма, наблюдаются только после месяца аппликаций МЛФ у самцов с повышением по сравнению с контролем без отклонения от нормы уровня общих липидов [11] и дислипидемией в виде гипер- β -липопротеидемии (при отсутствии увеличения уровня

холестерина и триглицеридов в сыворотке), что можно расценить как первичные реакции печени на воздействие лекарственного средства, не имеющие отношения к токсическому повреждению органа.

Хроническое воздействие 1%-ного МЛФ фенсукцинала на состояние ПОЛ и АОСЗ у самок проявляется в виде антиоксидантного эффекта с увеличением уровня глутатиона при снижении интенсивности конечных реакций ПОЛ, у самок – активацией только первичных реакций ПОЛ с увеличением уровня ДК, являющихся нестабильными метаболитами липопероксидации, и впоследствии некоторым ослаблением АОСЗ из-за расхода большего количества глутатиона, необходимого для стабилизации процессов свободнорадикального окисления.

Выводы

1. При эпикутанном воздействии 1%-ного МЛФ фенсукцинала в течение трёх месяцев у крыс обоего пола зафиксированы отдельные метаболические изменения в печени, которые не выходили за пределы физиологической нормы и полностью восстанавливались через две недели после прекращения воздействия.

2. В печени у крыс-самок спустя один месяц воздействия 1%-ного МЛФ фенсукцинала повышалась интенсивность только первичных реакций ПОЛ, которые с увеличением срока экспозиции до трёх месяцев стабилизировались, в том числе и вследствие мобилизации глутатионового ресурса, а потому эти изменения не могут рассматриваться как проявления токсического действия.

3. У крыс-самцов аппликации 1%-ного МЛФ фенсукцинала сопровождалась повышением уровня глутатиона в крови, что является проявлением активации адаптационных реакций, направленных на усиление антиоксидантной защиты в ответ на длительное воздействие ксенобиотика.

Литература

1. Спосіб лікування поверхневих уражень шкіри, що виникають за наявності цукрового діабету I типу: пат. 29288 UA: МПК (2006) А61К 31/165, А61К 9/107 / Караченцев Ю.І., Полторак В.В., Кустова С.П. та ін.; заявник і патентовласник ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського АМН України» (UA). – № u200709654; заявл. 27.08.07; опубл. 10.01.08. Бюл. № 1. – 4 с.
2. Горбенко Н.І. Патогенетичне обґрунтування ефективності похідного янтарної кислоти – фенсукцинала в терапії цукрового діабету та його судинних ускладнень: автореф. дис. ... докт. біол. наук / Н.І. ГОРБЕНКО. – Харків, 2004. – 34 с.
3. Лабораторные методы исследования в клинике: справочник / под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1967. – 386 с.

4. Клиническая лабораторная диагностика в ветеринарии: Справочное издание / И.П. Кондрахин, Н.В. Курилов, А.Г. Малахов и др. – М.: Агропромиздат, 1985. – 286 с.
5. Прохорова М.И. Большой практикум по углеводному и липидному обмену / М.И. Прохорова, З.Н. Тупикова. – Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1965. – 218 с.
6. Колб В.Г. Клиническая биохимия / В.Г. Колб, В.С. Камышников. – Минск: Беларусь, 1976. – 311 с.
7. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот / И.Д. Стальная // Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 63–64.
8. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Г.Т. Гаришвили // Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–67.
9. Мишенева В.С. Наличие глутатиона в нормальных и опухолевых тканях человека и животных / В.С. Мишенева, Т.А. Горюхина // Вопр. онкологии. – 1968. – Т. 14, № 10. – С. 46–49.
10. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: Морион, 2000. – 320 с.
11. Проблема нормы в токсикологии (современные представления и методические подходы, основные параметры и константы) / под ред. И.М. Трахтенберга. – М.: Медицина, 1991. – 208 с.

ОЦІНКА МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН У ПЕЧІНЦІ ЩУРІВ В УМОВАХ ХРОНІЧНОЇ ЕКСПОЗИЦІЇ М'ЯКОЇ ЛІКАРСЬКОЇ ФОРМИ ФЕНСУКЦИНАЛУ

І.А. Палагіна, М.Я. Кудря, Н.В. Устенко, С.П. Кустова, М.В. Жураковська, Т.О. Павленко, М.О. Бойко

Досліджено метаболічні зміни в печінці щурів в умовах хронічного впливу нового дерматологічного засобу – м'якої лікарської форми (МЛФ) фенсукцинала. Встановлено, що тривале застосування МЛФ в дозі 1 г/кг маси тіла супроводжується динамічними змінами вуглеводного, ліпідного, білкового метаболізму та прооксидантно-антиоксидантного статусу без відхилення від норми, які мають адаптивний або транзиторийний характер.

Ключові слова: м'яка лікарська форма фенсукцинала, метаболічні зміни в печінці, прооксидантно-антиоксидантний статус.

THE ASSESSMENT OF METABOLIC CHANGES IN RAT'S LIVER WITH THE CHRONIC EXPOSURE OF PHENSUCCINAL OINTMENT

I.A. Palagina, M.Ya. Kudrya, N.V. Ustenko, S.P. Kustova, M.V. Zhurakovskaya, T.A. Pavlenko, M.A. Boyko

The metabolic changes in rat's liver with the chronic exposure of the new dermatological remedy – phensuccinal ointment – has been investigated. It has been determined, that prolonged usage of phensuccinal ointment in dose of 1g/kg is accompanied by dynamic changes of the oxidant-antioxidant balance, carbohydrate, lipid and protein metabolism without standard's deviations, which possess adaptive or transit characteristics.

Key words: phensuccinal ointment, metabolic changes in liver, oxidant-antioxidant balance.

Поступила 18.12.09

ГЕПАТОЗАЩИТНОЕ ДЕЙСТВИЕ СТИМУСОЛА ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Х.Ж. Махмадалиев, А.О. Калдыбаева, А.А. Абдусаматов

Ташкентский педиатрический медицинский институт, Республика Узбекистан

Изучено влияние стимусола (экстракт корня солодки+мумиё) на процессы перекисного окисления липидов и желчеобразовательную функцию печени при хроническом токсическом гепатите. Установлено, что стимусол при хроническом отравлении гелиотрином оказывает антиоксидантное и желчегонное действие, нормализуя состав жёлчи. По гепатозащитному действию препарат не уступает известному гепатопротектору силибору.

Ключевые слова: *стимусол, хронический токсический гепатит, конъюгированные диены, диенкетоны, желчевыделение.*

В настоящее время остаётся высокой потребностью в гепатопротекторных средствах, повышающих резистентность печени к действию химических агентов и нормализующих её метаболизм в условиях напряжения детоксицирующей функции. Исследованиями последних лет подтверждена целесообразность применения фитопрепаратов, обладающих гепатопротекторными свойствами, использование которых способствует уменьшению синдрома цитолиза гепатоцитов, нормализации или существенному улучшению гликогенобразующей способности печени, усилению дезинтоксикационной, пигментообразующей, экскреторной функций [1]. Помимо цитолитического синдрома, важную роль в генезе заболеваний печени и желчевыводящих путей играют холестаза и нарушения реологических свойств жёлчи, приводящие к снижению секреторной и метаболической функций печени, нарушению детоксикации экзо- и эндотоксинов [2].

В связи со сказанным изыскание новых лекарственных средств растительного и природного происхождения, сочетающих гепатопротекторную и желчегонную активность, является одной из актуальных задач современной медицины.

Целью данной работы явилось изучение влияния стимусола на процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и желчеобразовательную функцию печени при хроническом токсическом гепатите.

Материал и методы. Стимусол – условное название препарата, который является биоактивной композицией, состоящей из сухого экстракта корня солодки голой и му-

миё в соотношении 1 : 1. Мумиё – природный смолоподобный продукт, представляющий собой бесформенные куски с неравномерно-ячеистой или гладкой поверхностью, твёрдой или упругой консистенции, обладает характерным бальзамическим запахом [3]. Биоактивная композиция стимусол была разработана учёными Ташкентского фармацевтического института [4].

Эксперименты проведены на 45 белоголовых крысах-самцах массой 180–210 г. При изучении процессов ПОЛ было использовано 21 животное, а при изучении желчеобразовательной функции печени – 24 животных. Хронический токсический гепатит вызывали внутрибрюшинным введением гелиотрина в дозе 10 мг/кг в течение первой недели с последующим убыванием дозы гепатотоксина: вторая неделя – 7,5 мг/кг и третья – 5 мг/кг [5]. Гепатозащитную активность стимусола сравнивали с таковой силибора. Экспериментальные животные были разделены на четыре группы: 1-я – интактные, здоровым крысам давали воду и внутрибрюшинно вводили изотонический раствор хлорида натрия в течение одного месяца; 2-я – контрольные, животным внутрибрюшинно вводили гелиотрин; 3-я – подопытные, перорально через зонд вводили стимусол в дозе 10 мг/кг + гелиотрин; 4-я – группа сравнения, перорально через зонд вводили силибор в дозе 100 мг/кг + гелиотрин.

Исследуемые препараты вводили предварительно с профилактической целью в течение 5 дней, затем одновременно с гепатотоксином в течение 25 дней. После последнего введения препаратов животных

декапитировали, соблюдая условия эвтаназии, извлекали печень общепринятыми методами. В гомогенате ткани печени определяли содержание диеновых конъюгат (ДК) [6], малонового диальдегида (МДА) [7] и активность ферментов антиоксидантной системы – каталазы [8] и супероксиддисмутазы (СОД) [9].

С целью изучения желчевыделительной функции печени [10] в жёлчи животных определяли уровень жёлчных кислот, холестерина и билирубина [11]. Холатохолестериновый коэффициент рассчитывали как отношение суммы жёлчных кислот к общему количеству холестерина.

Полученные результаты обработали методом вариационной статистики при $p \leq 0,05$ [12].

Результаты и их обсуждение. Исследование показало, что у животных хронический токсический гепатит проявляется общей слабостью, взъерошенностью, уменьшением блеска шерсти, вздутием живота, развитием асцита, и в 40–45 % случаев ответственно наступал смертельный исход. Под влиянием гепатотоксина–гелиотрина одновременно с нарушениями общего состояния животных в ткани печени отмечалось повышение содержания ДК и МДА. Одновременно с накоплением продуктов ПОЛ происходило снижение активности СОД и каталазы соответственно на 64 и 42 % по отношению к результатам, полученным у животных интактной группы (табл. 1). В свою очередь, снижение активности энзимов антиоксидантной системы, по-видимому, приводит к образованию супероксидного аниона. Этот радикал, вступая в реак-

цию с перекисью водорода, увеличивает образование реактогенного кислорода и гидроксильного радикала. Образовавшиеся радикалы вызывают деструкцию биомембран гепатоцитов и приводят к развитию белковой и жировой дистрофии клеток печени [13]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что гелиотрин, как и другие гепатотоксины, обладает прооксидантным действием, усиливает синдром цитолиза и приводит к нарушению метаболических процессов печени.

Наряду с усилением процессов ПОЛ и снижением антиоксидантной защиты организма, отмечается нарушение желчеобразовательной функции печени, что, в свою очередь, приводит к развитию синдрома холестаза. У животных контрольной группы отмечается снижение интенсивности выделения жёлчи за каждый час наблюдения, которое проводилось в течение 4 часов. Так, общее количество выделенной жёлчи за 4 часа снижалось на 51,3 % по отношению к таковому у животных интактной группы. Обнаруживались резкие сдвиги в химическом составе выделенной жёлчи: снижалось содержание жёлчных кислот на 54,8 %, холестерина на 55,5 % и билирубина на 70,6 % (табл. 2 и 3). Эти нарушения под действием гелиотрина, вероятно, связаны с угнетением синтеза холестерина, жёлчных кислот и билирубина, а также с ингибированием фермента уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы [14].

Введение стимусола или силибора препятствует возникновению нарушений антиоксидантной системы и желчеобразовательной функции печени. Применение стимусо-

Таблица 1. Показатели перекисного окисления липидов и антиоксидантной системы крыс-самцов разных групп ($M \pm m$)

Группа животных	n	Конъюгированные диены, D/1 мг липида	Конъюгированные диенкетоны, D/1 мг липида	МДА, нмоль/1 г ткани	СОД, ЕД/(мг белка·мин)	Каталаза, нмоль/(мг белка·мин)
Интakтные (изотонич. раствор NaCl)	6	0,450±0,023	0,224±0,014	36,10±1,01	1,45±0,08	0,430±0,016
Контрольные (гелиотрин в течение 1 мес)	5	0,7360±0,0217	0,397±0,028	71,30±1,14	0,520±0,042	0,250±0,019
Подопытные (стимусол + гелиотрин)	5	0,488±0,030	0,245±0,020	42,2±1,2	0,910±0,037	0,038±0,019
Сравнения (силибор + гелиотрин)	5	0,560±0,024	0,254±0,021	46,80±1,74	0,89±0,07	0,34±0,02

Примечание. $p \leq 0,05$; n – количество животных.

Таблиця 2. Влияние стимусола на интенсивность секреции жёлчи ($n=6$; $M \pm m$)

Группа животных	Интенсивность секреции жёлчи, мг/100 г за мин, в период, ч				Общее количество выделенной жёлчи, мг/100 г за 4 ч
	1	2	3	4	
Интактные (изотонич. раствор NaCl)	4,00±0,23	4,20±0,23	4,20±0,22	4,10±0,22	985±56
Контрольные (гелиотрин в течение 1 мес)	2,00±0,16	2,10±0,18	2,20±0,11	2,00±0,13	505±32
Подопытные (стимусол + гелиотрин)	4,40±0,25	4,80±0,18	4,80±0,18	5,10±0,16	1144±29
Сравнения (силибор + гелиотрин)	2,80±0,22	3,00±0,41	3,90±0,52	3,80±0,45	811±69

Таблиця 3. Влияние стимусола на химический состав жёлчи ($n=6$) ($M \pm m$), мг/мин

Группа животных	Жёлчные кислоты	Холестерин	Билирубин	Холатохолестерино- вый коэффициент
Интактные (изотонич. раствор NaCl)	16,42±0,61	0,144±0,006	0,058±0,003	114,00±5,00
Контрольные (гелиотрин в течение 1 мес)	5,42±0,58	0,064±0,007	0,017±0,002	83,00±1,40
Подопытные (стимусол + гелиотрин)	11,26±0,83	0,113±0,007	0,057±0,002	100,00±10,36
Сравнения (силибор + гелиотрин)	7,20±0,67	0,079±0,011	0,0340±0,0042	93,00±8,96

ла в течение одного месяца привело к уменьшению содержания конъюгированных диенов на 33,7 % и диенкетонных на 38,3 %. Снижался также уровень МДА на 40,4 %. Уменьшение содержания продуктов ПОЛ связано с активацией ферментов СОД и каталазы (соответственно на 75 и 52 % по отношению к результатам у животных контрольной группы), см. табл. 1. В то же время под влиянием гепатопротектора силибора активность этих энзимов усиливалась на 71 и 36 % соответственно. Следует отметить, что стимусол, состоящий из экстракта корня солодки и мумиё, аналогично силибору обладает антиоксидантным действием и препятствует усилению интенсивности процессов ПОЛ. Антиоксидантное действие стимусола, по-видимому, связано с наличием в его составе биологически активных веществ: корень солодки и мумиё содержат активные биолиганды, флавоноидные соединения, аминокислоты и витамины. Большинство этих веществ обладают прямым и косвенным антиоксидантным действием. Вероятно, эти вещества приводят к усилению активности ферментов и повышению функции антиоксидантной системы организма. Помимо этого, указанные вещества обладают противовоспалительным, желчегонным, иммуномодулирующим действием и повышающим регенераторный потенциал клеток печени [3, 4].

Стимусол, как и силибор, в эксперименте оказывал выраженное гепатопротекторное действие, уменьшая синдром холестаза. Под влиянием этого препарата общее количество выделенной жёлчи за 4 часа увеличилось на 126 %, повышалась секреция жёлчных кислот на 107 %, холестерина на 76,5 % и билирубина на 235 % по сравнению с аналогичными показателями у животных контрольной группы (табл. 2 и 3). Под действием силибора изучаемые показатели были менее выражены.

Гепатопротекторная и желчегонная активность стимусола, вероятно, связана с синергизмом биоактивных лигандов, содержащихся в составе корня солодки и мумиё. Биоактивный лиганд – глицирризин – образует комплекс с цитохромом P450, ингибируя инактивацию изолированного цитохрома P450KLM2 и вызывая образование гемопротейна. Кроме того, изучаемый биофлавоноид предотвращает разрушение естественного антиоксиданта – глутатиона [15]. По-видимому, стимусол повышает активность микросомальных ферментов печени и стимулирует синтез жёлчных кислот, холестерина и повышает конъюгацию билирубина.

Таким образом, биоактивная композиция из экстракта корня солодки и мумиё, условно названная препаратом «Стимусол», обладает выраженным гепатозащитным и

желчегонным действием при хроническом токсическом гепатите. По этим эффектам

композиция не уступает известному гепатопротектору – силибору.

Литература

1. Влияние экстракта корня цикория на морфофункциональное состояние печени у крыс с токсическим гепатитом / С.Г. Крылова, Л.А. Ефимова, З.К. Вымятина, Е.П. Зуева // Эксперим. клин. фармакол. – 2006. – № 6. – С. 34–36.
2. Чучалин В.С. Коррекция патологий гепатобилиарной системы комплексным растительным средством / В.С. Чучалин, Е.М. Теплякова // Бюл. сиб. медицины. – 2007. – № 4. – С. 52–57.
3. Фролова Л.Н. Химический состав, методы определения подлинности и доброкачественности мумие (обзор) / Л.Н. Фролова, Т.Л. Киселева // Хим.-фарм. журн. – 1996. – № 8. – С. 49–53.
4. Эрназаров О.М., Джалилов Х.К., Юнусова Х.М. и др. Положительное решение от 26.08.1996 г. на выдачу предварительного патента Республики Узбекистан по заявке ИНДР 96006371. «Таблетки стимусола».
5. Абдуллаев Н.Х. Печень при интоксикациях гепатотропными ядами / Н.Х. Абдуллаев, Х.Я. Каримов. – Ташкент: Медицина, 1989. – 98 с.
6. Шилина Н.К. Количественное определение продуктов перекисного окисления липидов сыворотки крови практически здоровых лиц методом спектроскопии / Н.К. Шилина, Г.В. Чернавина, Л.А. Маслова // Лаб. дело. – 1978. – № 3. – С. 140–142.
7. Кричевская А.А. Изменение перекисного окисления и содержание фосфолипидов в мозге при гипероксии и защитное действие / А.А. Кричевская, А.И. Лукаш, Н.А. Кесельман // Укр. биохим. журн. – 1976. – № 2. – С. 190–194.
8. Метод определения активности каталазы / А.М. Корольюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майорова и др. // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16–18.
9. Гуревич В.С. Сравнительный анализ двух методов определения активности супероксиддисмутазы / В.С. Гуревич, К.Н. Контрощикова, Л.В. Шатилина // Лаб. дело. – 1990. – № 4. – С. 44–47.
10. Скакун Н.П. Нейрогуморальный механизм желчегонного действия инсулина / Н.П. Скакун // Probl. эндокринол. и гормонотерапии. – 1956. – № 6. – С. 75–80.
11. Дрогвоз С.М. Нарушение интенсивности желчеотделения и химического состава при дистрофии печени, вызванной СС14 / С.М. Дрогвоз // Вопросы мед. химии. – 1971. – № 4. – С. 397–401.
12. Стрелков Р.Б. Статистические таблицы для ускоренной количественной оценки фармакологического эффекта / Р.Б. Стрелков // Фармакол. и токсикол. – 1986. – № 4. – С. 100–104.
13. Токаев Э.С. Биологически активные вещества, улучшающие функциональное состояние печени / Э.С. Токаев, Н.П. Блохина, Е.А. Некрасов // Вопросы питания. – 2007. – № 4. – С. 4–9.
14. Хакимов З.З. Сравнительное изучение влияния гепатопротекторов на активность супероксиддисмутазы и каталазы печени при хроническом гепатите / З.З. Хакимов, Е.Б. Зуева, А.Х. Рахманов // Доклады АН Республики Узбекистан. – 1990. – № 10. – С. 56–57.
15. Хакимов З.З. Влияние гелиотрина на экскреторную функцию печени и химический состав желчи / З.З. Хакимов, О.В. Лубенцова, Ш.Д. Аскарлова // Мед. журн. Узбекистана. – 1988. – № 4. – С. 44–46.

ГЕПАТОЗАХИСНА ДІЯ СТИМУСОЛУ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ТОКСИЧНОМУ ГЕПАТИТІ

Х.Ж. Махмадалиев, А.О. Калдибаева, А.А. Абдусаматов

Вивчено вплив стимусолу (екстракт кореня солодки+мумію) на процеси перекисного окиснення ліпідів і жовчоутворювальну функцію печінки при хронічному токсичному гепатиті. Встановлено, що стимусол при хронічному отруєнні геліотрином справляє антиоксидантну і жовчогінну дію, нормалізуючи склад жовчі. За гепатозахисною дією препарат не поступається відомому гепатопротектору силібору.

Ключові слова: стимусол, хронічний токсичний гепатит, кон'юговані дієни, дієнкетони, жовчовиділення.

THE HEPATOPROTECTION EFFECT OF STIMUSOL AT CHRONIC TOXIC HEPATITIS

H.J. Mahmataliev, A.O. Kaldibayeva, A.A. Abdusamatov

The influence of stimusol (extract radix Glycyrrhiza+mumie) on lipid peroxidation processes and synthesis of gall in the liver at chronic toxic hepatitis was researched. It was determined that stimusol during chronic poisoning with heliotrine made antioxidant and choleric action. Normalize of gall contains. It didn't give up to famous, silibor by hepatoprotector action.

Key words: stimusol, chronic toxic hepatitis, conjunctive dienes and dien ketones, jaundice.

Поступила 16.02.10

ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ ФОРМУЛА КРОВИ И СКОРОСТЬ ОСЕДАНИЯ ЭРИТРОЦИТОВ У ЧЕРНОМОРСКИХ АФАЛИН КАК СТРЕСС-РЕАКЦИЯ ВО ВРЕМЯ ДЕЛЬФИНОТЕРАПИИ (ЧАСТЬ I)

И.В. Масберг, О.И. Попова, О.Н. Вербицкий***

Центр спасения морских млекопитающих, г. Евпатория

** Детский специализированный клинический санаторий «Искра»*

МЗ Украины, г. Евпатория

*** Технион, Израильский технологический институт, г. Хайфа, Израиль*

При вынужденном контакте афалин с незнакомыми людьми во время дельфинотерапии из шести показателей лейкоцитов по четырём (общее количество лейкоцитов, содержание эозинофилов, палочкоядерных нейтрофилов и лимфоцитов) выявлены достоверные различия. Дельфинотерапия является существенным фактором, вызывающим достоверные изменения в содержании лейкоцитов в крови у животных.

Ключевые слова: афалины, дельфинотерапия, лейкоциты.

В литературе имеются единичные работы, посвящённые изучению клеточного состава крови у дельфинов, живущих в неволе [1, 2]. Недавно была показана важность мониторинга лейкоцитарной формулы крови у щенят тюленей [3]. Авторы работы [3] пришли к выводу, что «... при сравнении вариабельности клеточного состава крови у выживших и у погибших ... признаки неблагополучия в состоянии последних наблюдались уже в первые месяцы их жизни». Несмотря на активное применение дельфинотерапии [4–6], в литературе отсутствуют исследования, касающиеся влияния вынужденного контакта дельфина с человеком на клинический статус дельфинов.

Целью настоящей работы явилось изучение содержания лейкоцитов в крови и СОЭ у дельфинов-афалин (*Tursiops truncatus ponticus*) с вынужденным тактильным контактом с человеком во время дельфинотерапии.

Материал и методы. С февраля по август 2008 г. семь клинически здоровых взрослых черноморских дельфинов-афалин, срок содержания которых в неволе составлял 6 лет, были обследованы в крытых бассейнах Евпаторийского дельфинария (1-я группа, два самца и одна самка ($n_1=3$); объём бассейна 890 м³, глубина 4 м, морская вода из скважины, солёность 17 ‰) и Центра спасения и реабилитации морских млекопитающих на оз. Донузлав, западный Крым (2-я груп-

па, три самца и одна самка ($n_2=4$); объём бассейна 800 м³, глубина 5 м, морская вода из озера, солёность 18 ‰). При прочих примерно равных условиях дельфины 1-й группы ежедневно интенсивно тренировались или участвовали в демонстрационной программе (прыжки, упражнения с мячом, кольцами). В то же время дельфины 2-й группы подвергались значительно меньшей физической нагрузке (закрепление навыков плавания с людьми, квазистатические нагрузки и участие в дельфинотерапии с вынужденным тактильным контактом с незнакомым человеком). Если в февраля по апрель преобладали тренировки, то с мая по август в 1-й группе преобладали демонстрационные программы, во 2-й – сеансы дельфинотерапии.

Образцы крови отбирали из вен хвостового плавника с соблюдением правил асептики и антисептики. Пробы исследовали в клинико-диагностической лаборатории детского специализированного клинического санатория «Искра» (г. Евпатория). Определяли общее количество лейкоцитов, лейкоцитарную формулу и СОЭ [7]. Забор крови проводили в последний или предпоследний день каждого месяца.

Если при $N=n_1+n_2 \leq 15$ имелось равенство дисперсий, то использовали F-тест Фишера–Снедекора; если дисперсии были не равны, то использовали двухвыборочный t-тест Стьюдента. При $N=n_1+n_2+n_1 > 15$ выборку

оценивали на равенство дисперсий по тесту Левена. Если дисперсии были не равны, то использовали непараметрические тесты. Если группы были не зависимы, то использовали тест Крускала и Уоллиса. В частности, по этому тесту оценивали индивидуальные различия внутри каждой группы дельфинов при ежемесячном анализе крови. Если группы были зависимы (то есть с повторными измерениями) и тест Моучли указывал на нарушение сферичности, то использовали тест Фридмана. В частности, по этому тесту оценивали различия между месяцами внутри каждой группы дельфинов при ежемесячном анализе крови. При выявлении достоверных различий в группах использовали критерий Тьюки с целью множественного сравнения: между какими парами месяцев достоверные различия существуют. Множественное сравнение между месяцами величины СОЭ в группах выполняли с помощью непараметрического теста Данна. В частности, максимальное число пар сравнения при ежемесячном анализе крови с февраля по август составляет 21. При использовании параметрических методов результаты представляли как среднюю величину (M) и стандартное отклонение (SD); при использовании непараметрических – как медиану (Me) и диапазон межквартили $DM_{[75\ 25]}$. Достоверность определяли при уровне значимости $p \leq 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Физические параметры дельфинов приведены в табл. 1. При сравнении не выявлено достоверных различий между группами.

Сравнение таких показателей, как содержание в крови лейкоцитов и СОЭ у дельфинов 1-й группы не выявило достоверных различий между ними (табл. 2). Во 2-й группе были выявлены достоверные различия между дельфинами по количеству эозинофилов и сегментоядерных нейтрофилов (табл. 3). Диапазон некоторых показателей клеточного состава крови у семи дельфинов приведён в табл. 2 и 3.

Тест Фридмана показал, что достоверных различий по шести показателям лейкоцитов в крови и СОЭ между дельфинами 1-й и 2-й групп при повторных исследованиях с февраля по август не выявлено. Однако во 2-й группе из шести показателей лейкоцитов по четырём (общее содержание лейкоцитов, содержание эозинофилов, палочкоядерных нейтрофилов и лимфоцитов) выявлены достоверные различия между особями. Из 21 попарного сравнения между месяцами общее содержание лейкоцитов достоверно различалось в 9 парах, содержание эозинофилов – в 5 парах, палочкоядерных нейтрофилов – в 8 и лимфоцитов – в 6 парах. Среди дельфинов 1-й группы достоверных различий в содержании лейкоцитов в крови между месяцами не выявлено (табл. 4). Анализ СОЭ показал, что у дельфинов 1-й группы этот показатель достоверно увеличился. Из 21 попарного сравнения только одна пара (между февралём и августом) достоверно отличалась друг от друга. Достоверных различий по СОЭ у дельфинов 2-й группы не выявлено (табл. 5).

Таблица 1. Физические параметры дельфинов 1-й и 2-й групп

Дельфины	Возраст, лет	Масса, кг	Длина, м
1-я группа			
Ян	13	230	2,54
Гамма	12	200	2,38
Боня	5	120	2,43
M±SD	10,0±4,4	183±57	2,45±0,08
2-я группа			
Игмас	12	190	2,48
Дарт	13	220	2,65
Граф	17	220	2,60
Гера	6	180	2,34
M±SD	12,0±4,6	203±21	2,52±0,14
p	0,9763	0,1337	0,5409

Примечание. Дисперсии были равны.

Таблиця 2. Содержание лейкоцитов в крови и СОЭ у дельфинов 1-й группы

Величина	Дельфины			p
	Ян (1)	Гамма (2)	Боня (3)	
<i>Общее количество лейкоцитов, 10⁹/л</i>				
МЕ	5,60	6,10	8,00	0,0888
ДМ _[75 25]	1,13	2,05	2,45	
<i>Эозинофилы, %</i>				
МЕ	14,00	17,00	14,00	0,1873
ДМ _[75 25]	5,50	5,50	9,50	
<i>Палочкоядерные нейтрофилы, %</i>				
МЕ	4,00	4,00	4,00	0,3946
ДМ _[75 25]	2,50	3,00	3,50	
<i>Сегментоядерные нейтрофилы, %</i>				
МЕ	57,00	50,00	58,00	0,4241
ДМ _[75 25]	6,75	5,75	12,00	
<i>Лимфоциты, %</i>				
МЕ	21,00	24,00	13,00	0,1955
ДМ _[75 25]	3,50	3,75	12,75	
<i>Моноциты, %</i>				
МЕ	7,0	5,0	5,0	0,0655
ДМ _[75 25]	1,8	2,5	2,0	
<i>СОЭ, мм/ч</i>				
МЕ	2,00	2,00	3,00	0,2240
ДМ _[75 25]	0,00	1,75	1,75	

Примечания: 1. По семь измерений у каждого дельфина.

2. Различия между дельфинами оценивали по тесту Крускала и Уоллиса.

Таблиця 3. Содержание лейкоцитов в крови и СОЭ у дельфинов 2-й группы

Величина	Дельфины				p
	Игмас (1)	Дарт (2)	Граф (3)	Гера (4)	
<i>Общее количество лейкоцитов, 10⁹/л</i>					
МЕ	6,20	8,10	6,20	7,60	0,5461
ДМ _[75 25]	2,50	2,25	3,75	2,65	
<i>Эозинофилы, %</i>					
МЕ	11,00	14,00	24,00	18,00	0,0037*
ДМ _[75 25]	3,25	11,00	6,25	7,00	
Сравнение	(1:3) (1:4) (2:3)				≤0,05
<i>Палочкоядерные нейтрофилы, %</i>					
МЕ	2,00	3,00	3,00	3,00	0,9752
ДМ _[75 25]	4,25	1,75	2,50	2,00	
<i>Сегментоядерные нейтрофилы, %</i>					
МЕ	47,00	59,00	50,00	51,00	0,0337*
ДМ _[75 25]	12,75	12,25	5,50	11,25	
Сравнение	(1:2) (2:3) (2:4)				≤0,05
<i>Лимфоциты, %</i>					
МЕ	33,00	19,00	15,00	20,00	0,1587
ДМ _[75 25]	14,75	13,00	6,50	21,25	
<i>Моноциты, %</i>					
МЕ	7,00	6,00	4,00	5,00	0,4101
ДМ _[75 25]	3,75	3,75	3,50	2,75	
<i>СОЭ, мм/ч</i>					
МЕ	2,00	3,00	2,00	4,00	0,2305
ДМ _[75 25]	0,75	1,00	1,00	2,75	

Примечания: 1. По семь измерений у каждого дельфина.

2. * Различия между дельфинами оценивали по тесту Крускала и Уоллиса; сравнение попарно между дельфинами – по критерию Тьюки.

Таблиця 4. Содержание лейкоцитов в крови у дельфинов во время 7-месячного наблюдения

Группа	Величина	02.08	03.08	04.08	05.08	06.08	07.08	08.08	p
<i>Общее количество лейкоцитов, 10⁹/л</i>									
1-я	МЕ	4,20	6,40	5,90	7,30	6,70	7,60	6,10	0,0741
	ДМ _[75 25]	0,75	2,48	0,90	3,30	1,05	2,85	2,70	
2-я	МЕ	5,05	6,00	8,00	8,30	9,10	6,90	5,80	0,0056*
	ДМ _[75 25]	0,45	0,45	1,80	1,40	2,50	1,90	1,35	
Сравнение		(2:4) (2:5) (2:6) (2:7) (3:5) (3:6) (5:7) (6:8) (7:8)							≤0,05
<i>Эозинофилы, %</i>									
1-я	МЕ	8,00	10,00	19,00	17,00	21,00	14,00	17,00	0,0735
	ДМ _[75 25]	6,00	4,50	9,00	2,25	8,25	1,50	4,50	
2-я	МЕ	10,00	10,00	16,00	18,00	17,50	17,00	20,00	0,0125*
	ДМ _[75 25]	6,50	11,00	7,50	14,00	12,00	9,50	8,50	
Сравнение		(2:6) (2:8) (3:5) (3:6) (3:8)							≤0,05
<i>Палочкоядерные нейтрофилы, %</i>									
1-я	МЕ	4,00	4,00	2,00	1,00	4,00	4,00	5,00	0,074
	ДМ _[75 25]	2,25	3,75	1,50	0,00	2,25	2,25	1,50	
2-я	МЕ	4,50	1,50	1,50	2,50	2,50	5,00	3,50	0,0120*
	ДМ _[75 25]	3,50	1,00	1,00	3,00	1,00	2,50	1,50	
Сравнение		(2:3) (2:4) (3:7) (3:8) (4:7) (4:8) (4:7) (5:7)							≤0,05
<i>Сегментоядерные нейтрофилы, %</i>									
1-я	МЕ	61,00	56,00	55,00	49,00	52,00	61,00	51,00	0,5130
	ДМ _[75 25]	9,00	12,75	4,50	19,50	12,00	3,50	9,75	
2-я	МЕ	50,50	48,00	50,50	58,50	55,00	56,00	52,00	0,5220
	ДМ _[75 25]	19,00	9,00	14,50	21,00	9,50	10,00	6,50	
<i>Лимфоциты, %</i>									
1-я	МЕ	23,00	23,00	21,00	22,00	24,00	13,00	21,00	0,7410
	ДМ _[75 25]	6,00	2,25	9,75	14,25	12,75	4,50	12,75	
2-я	МЕ	31,00	35,00	26,00	14,00	16,00	14,00	17,50	0,0053*
	ДМ _[75 25]	14,50	12,00	15,00	8,00	7,50	11,00	8,50	
Сравнение		(2:5) (2:6) (2:7) (3:5) (3:6) (3:7)							≤0,05
<i>Моноциты, %</i>									
1-я	МЕ	6,00	6,00	7,00	7,00	4,00	6,00	5,00	0,3116
	ДМ _[75 25]	3,75	1,50	1,50	6,00	1,50	1,50	2,35	
2-я	МЕ	2,50	5,50	6,00	4,50	6,00	5,50	3,00	0,2864
	ДМ _[75 25]	3,50	2,00	3,00	4,00	4,00	2,00	0,00	

Примечание. * Повторные наблюдения оценивали по тесту Фридмана; сравнение попарно между месяцами – по критерию Тьюки.

Таблиця 5. СОЭ у дельфинов 1-й и 2-й групп во время 7-месячного наблюдения, мм/ч

Группа	Величина	02.08	03.08	04.08	05.08	06.08	07.08	08.08	p
1-я	МЕ	1,00	2,00	2,00	2,00	3,00	2,00	6,00	0,0479*
	ДМ _[75 25]	0,00	0,00	0,75	1,50	0,75	1,50	3,00	
Сравнение		(2:8)							≤0,05
2-я	МЕ	1,50	2,00	2,00	3,00	2,50	3,00	3,00	0,0704
	ДМ _[75 25]	1,00	0,50	0,50	1,50	1,50	5,00	1,00	

Примечание. * Повторные наблюдения оценивали по тесту Фридмана; сравнение попарно между месяцами – по тесту Данна.

Можно предположить, что изменения в содержании лейкоцитов в крови дельфинов 2-й группы вызваны квазиизометрической нагрузкой в период дельфинотерапии и/или реакции дельфина на микрофлору человека.

Таким образом, вынужденный контакт дельфинов с незнакомыми людьми является существенным фактором, вызывающим достоверные изменения в содержании лейкоцитов в крови у животных.

Литература

1. Андреева Н.А. Клинические показатели крови дельфинов-афалин при бактериемии / Н.А. Андреева, М.О. Сергиевская, В.Ф. Патыка // Сільськогосподарська мікробіологія: міжвідомч. темат. наук. зб. – 2007. – № 6. – С. 141–148.
2. Особенности метаболизма черноморских афалин (*Tursiops truncatus ponticus*) при разных двигательных и температурных режимах / И.В. Масберг, О.И. Попова, Р.Ф. Павловский, О.Н. Вербицкий // Морские млекопитающие Голарктики: матер. V Междунар. научн. конф. – Одесса, 2008. – С. 352–354.
3. Кавцевич Н.Н. «Физиологический перекрест» лейкоцитарной формулы крови – показатель жизнеспособности щенков тюленей? / Н.Н. Кавцевич, И.А. Ерохина // Морские млекопитающие Голарктики : матер. IV Междунар. научн. конф. – СПб., 2006. – С. 230–234.
4. Лукина Л.Н. Влияние сеансов дельфинотерапии на функциональное состояние детей с психоневрологическими симптомами заболеваний / Л.Н. Лукина // Физиология человека. – 1999. – Т. 25, № 6. – С. 56–60.
5. Лукина Л.Н. Реабилитация больных неврологического профиля с участием черноморских афалин / Л.Н. Лукина // Морские млекопитающие Голарктики : матер. III Междунар. научн. конф. – Коктебель, 2004. – С. 341–345.
6. Лукина Л.Н. Дельфин как природный фактор в системе восстановительной медицины / Л.Н. Лукина, К.К. Горбачева // Морские млекопитающие Голарктики : матер. III Междунар. научн. конф. – Коктебель, 2004. – С. 336–340.
7. Метод морфологических исследований элементов крови дифференциальным подсчетом лейкоцитарной формулы в процентах. Об унификации клинико-лабораторных методов исследований. Приказ МЗ СССР № 1175 от 21.11.1979 г.

ЛЕЙКОЦИТАРНА ФОРМУЛА КРОВІ І ШВИДКІСТЬ ОСІДАННЯ ЕРИТРОЦИТІВ У ЧОРНОМОРСЬКИХ АФАЛІН

І.В. Масберг, О.І. Попова, О.Н. Вербицький

При вимушеному контакті афалін з незнайомими людьми під час дельфінотерапії із шести показників лейкоцитарної формули по чотирьох (загальна кількість лейкоцитів, еозинофілів, паличкоядерних нейтрофілів і лімфоцитів) виявлено достовірну різницю. Дельфінотерапія є істотним чинником, що викликає достовірні зміни у вмісті лейкоцитів крові у тварин.

Ключові слова: афаліни, дельфінотерапія, лейкоцити.

DIFFERENTIAL WHITE BLOOD CELL COUNT AND ERYTHROCYTE SEDIMENTATION RATE IN THE BLACK SEA BOTTLE-NOSED DOLPHIN

I.V. Masberg, O.I. Popova O.N. Verbitsky

Four of six indices of the differential white blood cell count (white blood cell count, eosinophils, stab cell and lymphocyte) were significantly differed when the compelled contact of dolphins with unrecognized humans during dolphin-assisted therapy were performed. Dolphin-assisted therapy is the significant factor causing real changes in the blood leukocytes concentration in animals.

Key words: dolphin, dolphin-assisted therapy, leukocytes.

Поступила 18.11.09

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ МЕДИ И КОБАЛЬТА (ОБЗОР)

С.Н. Мартынова, В.Н. Зовский

Харьковский национальный медицинский университет

Представлены данные литературы, касающиеся регуляции содержания меди и кобальта в организме, а также участия этих элементов в метаболических процессах.

Ключевые слова: медь, кобальт, метаболизм, микроэлементозы.

Патология человека и животных, обусловленная дефицитом жизненно необходимых (эссенциальных) элементов, избытком как эссенциальных, так и токсичных микроэлементов, а также дисбалансом макро- и микроэлементов, получила объединяющее название – микроэлементозы [1]. Все микроэлементозы сопровождаются множественными нарушениями обмена веществ. Именно во время микроэлементозов выявляется метаболическая роль конкретных биогенных элементов.

В последние годы появилось большое количество публикаций, посвящённых описанию микроэлементозов двухвалентных металлов в промышленных регионах и городах с большим количеством транспортных средств. В частности, в Днепропетровской, Донецкой областях подтверждены микроэлементозы меди, свинца, кобальта и др. Показано, что избыточное поступление двухвалентных металлов с водой, воздухом, продуктами питания приводит к перераспределению биогенных элементов в организме, развитию различных заболеваний, особенно в детском возрасте. В Харьковской области, например, выявлено повышение числа детей с заболеваниями почек [2].

Установлена возможность диагностики микроэлементозов по содержанию элементов в биологических жидкостях и волосах. Однако не все лаборатории могут проводить такие определения. В то же время наиболее ранними проявлениями микроэлементозов являются изменения показателей метаболических процессов. В данном обзоре рассмотрены метаболические эффекты и проявления микроэлементозов меди и кобальта, так как именно эти микроэлементозы имеют место в Украине. Микроэлементозы меди и кобальта могут возникать в регионах, где развиты металлургическая промышленность, добыча твёрдого и жидкого

топлива, работа горно-обогатительных комплексов, сопровождающиеся выбросами токсичных металлов и их соединений.

Медь – один из важнейших незаменимых микроэлементов, необходимых для жизнедеятельности человека, животных и растений. В организме взрослого человека содержится 1,57–3,14 ммоль меди, причём половина этого количества приходится на мышцы и кости, 10 % – на ткани печени. Небольшие количества этого элемента находятся в лёгких, кишечнике, селезёнке, коже и волосах. Все эндокринные органы содержат небольшие количества меди. Значительная часть меди плазмы крови находится в церулоплазмине – важнейшем медьсодержащем белке. Концентрация меди в печени, мышцах и других тканях новорождённых в несколько раз выше, чем в соответствующих тканях взрослых. Медь плода имеет материнское происхождение, причём во время беременности её всасывание у матери увеличивается, а выведение снижается. Только к 6–12 месяцам уровень тканевой меди у детей достигает уровня взрослого [3].

Поступление меди с пищей должно составлять 2–5 мг в сутки, причём суточное потребление менее 2 мг опасно в связи с возможностью развития медьдефицитных состояний. Основные процессы всасывания меди происходят в желудке и тонкой кишке, слизистая оболочка которой содержит металлотионеин, образующий комплексные соединения с медью [4]. Около 30 % суточного поступления меди усваивается, а остальная медь в желудочно-кишечном тракте превращается в нерастворимые соединения, выводящиеся с калом [5].

Из общего количества резорбируемой меди около 80 % выводится с жёлчью и около 16 % – стенками желудочно-кишечного тракта. С мочой выделяется около 4 % всосавшейся меди. Незначительное количество

этого элемента выделяется с потом. Ключевую роль в обмене меди играет печень. Синтез металлотионеина в печени регулируется содержанием в ней цинка и меди на уровне транскрипции мРНК [6]. Тионеин выполняет функции детоксикации меди и её внутриклеточного транспорта. Медь, первоначально связанная металлотионеином, в дальнейшем включается в церулоплазмин, другие медьсодержащие ферменты и компоненты жёлчи. Церулоплазмин выполняет также роль транспортного белка, переносящего медь на тканевые ферменты, в первую очередь на цитохромоксидазу [7]. Церулоплазмин – мультифункциональный белок, обладающий активностью ферроксидазы, аминоксидазы и частично супероксиддисмутазы, участвующий в гомеостазе меди и играющий роль реактанта острой фазы в воспалительных процессах, защищает липидные мембраны от перекисного окисления [8]. Синтез церулоплазмينا происходит на рибосомах печени.

Содержание меди в плазме регулируется нейрогуморальными механизмами, причём неодинаково у человека и различных животных. У крыс, например, адреналэктомия ведёт к повышению уровня меди в плазме крови, которое сохраняется даже через 10 месяцев после операции. Кортикостерон и тироксин вызывают снижение уровня меди в крови [9]. У человека, напротив, отмечены повышение уровня этого микроэлемента в крови при гипертиреозе и снижение при гипофункции щитовидной железы [10]. При повышении содержания эстрогенов в крови (например, при беременности) и при использовании противозачаточных средств с эстрогенным действием повышается содержание меди в крови, связанное с индукцией синтеза церулоплазмينا [11]. Повышение концентрации церулоплазмينا при удалении гипофиза, надпочечников и щитовидной железы объясняется задержкой выделения меди с жёлчью, ведущей к повышению запасов меди в печени, что, в свою очередь, вызывает индукцию синтеза церулоплазмينا. Болевое раздражение, стрессовые ситуации и инфекционные заболевания вызывают повышение содержания в крови меди и церулоплазмينا, действуя на обмен этого металла отчасти через нейрогуморальную систему [12].

Об участии меди в метаболических процессах известно следующее. Медь влияет на активность свыше 30 энзимов, ответственных за окисление и клеточное дыхание, сти-

мулирует выработку женских половых гормонов и тироксина, способствует синтезу гема, из которого образуется гемоглобин, участвует в синтезе нейромедиаторов (катехоламинов), меланина и миелина (основного белка нервной ткани), важна для нормальной структуры соединительной ткани (хряща, связок). Данный металл содержат аскорбиноксидаза, бутирил-коэнзим-А-дегидраза, каталаза, тирозиназа, уриказа, формико-дегидраза и многие другие ферменты. Основные физиологические функции меди связаны с её включением в состав ферментов цитохромоксидазы, супероксиддисмутазы, моноаллинооксидазы (катализирует окислительное дезаминирование катехоламинов и серотонина), лизилоксидазы (участвует в образовании поперечных сшивок в молекулах коллагена и эластина), тирозиназы (катализирует превращение аминокислоты тирозина в ДОФА, а затем в пигмент меланин). Медь снижает уровень адреналина в крови, повышает активность инсулина и тироксина, влияет на биосинтез кератина и фосфолипидов [13]. Возможные проявления микроэлементозов меди представлены на рис. 1.

Хорошо известное проявление дефицита меди – это дефектный синтез коллагена, сопровождающийся ломкостью костей и деформацией скелета у овец, крупного рогатого скота, собак, домашней птицы, лабораторных животных и при некоторых заболеваниях человека. Недостаточность меди вызывает у сельскохозяйственных и лабораторных животных поражение ЦНС, примером которого может служить эндемическая атаксия ягнят. При этом ведущими дефектами являются аплазия миелина в стволе головного мозга и спинном мозге, хроматолиз и гибель нейронов. Аналогичные изменения в ЦНС отмечены у морских свинок и крыс. Аплазия миелина рассматривается как прямой результат угнетения фермента цитохромоксидазы, обеспечивающего генерирование митохондриями АТФ, необходимого для синтеза фосфолипидов [14]. Недостаточность меди в продуктах питания вызывает анемию [15].

Характерным признаком дефицита меди у овец и при болезни Менкеса у человека и мышей является нарушение процессов кератинизации. Шерсть овец теряет извитость, эластичность [13]. Другими проявлениями недостаточности меди у животных являются особая болезнь крупного рогатого скота в западной Австралии, вызванная

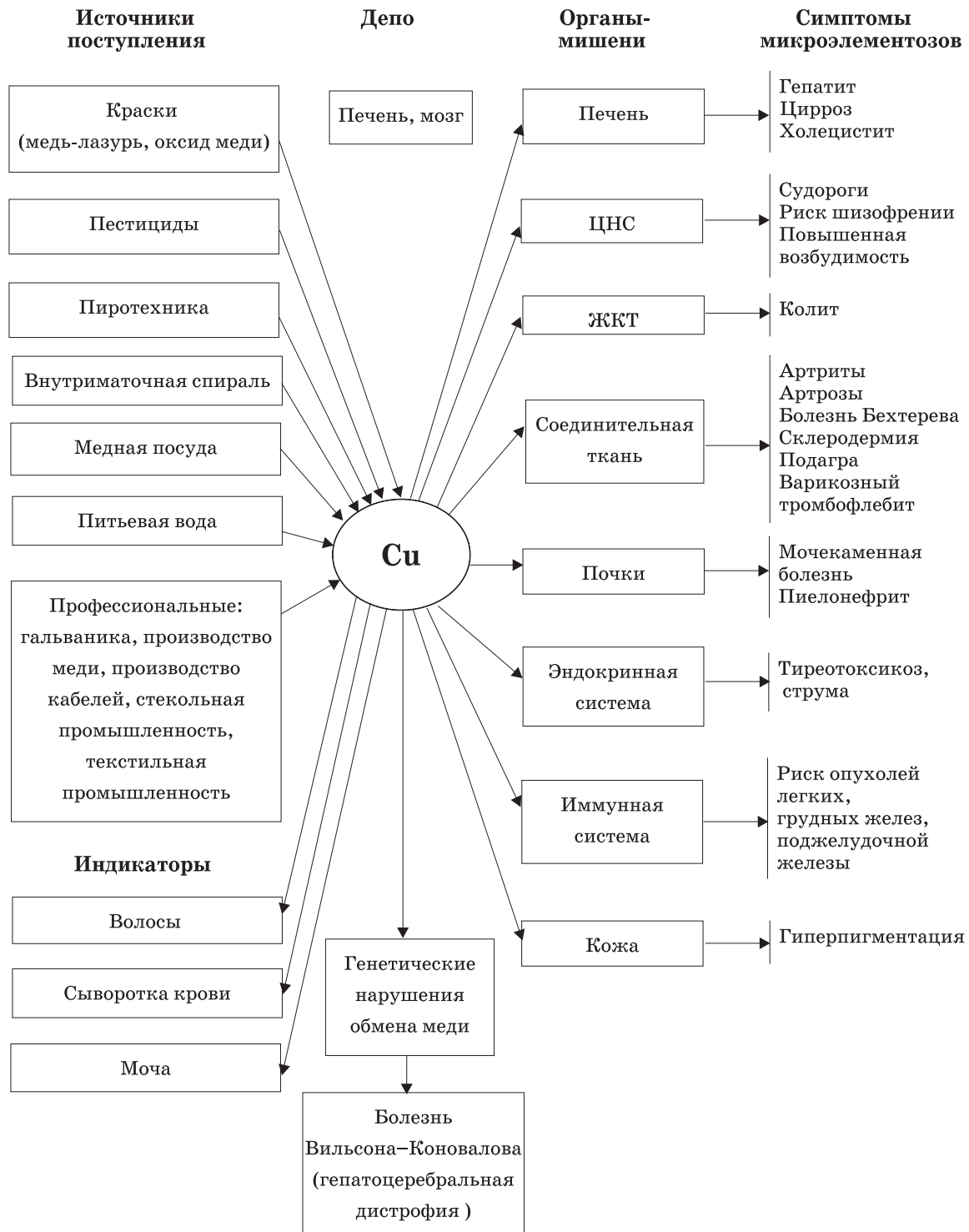


Рис. 1. Источники поступления в организм меди и возможные проявления микроэлементозов

дегенерацией и фиброзом миокарда, а также внезапная остановка сердца, связанная с его гипертрофией у свиней и крыс, нарушениями структуры эластических волокон аорты и разрывом крупных кровеносных сосудов у цыплят [16]. Установлено, что

дефицит меди отражается на липидном составе плазмы крови: повышается содержание холестерина, триглицеридов и фосфолипидов, не связанное с усилением биосинтеза холестерина или задержкой выделения стероидов жёлчью [17]. При дефиците меди

отмечено двукратное усиление процессов ПОЛ в митохондриях и микросомах печени крыс при одновременном снижении активности супероксиддисмутазы, каталазы и глутатионпероксидазы [4]. Одна из наиболее известных форм патологии медного обмена – гепатоцеребральная дистрофия, ныне называемая болезнью Вильсона–Коновалова, представляет собой прогрессирующее дегенеративное наследственное заболевание ЦНС, сочетающееся с крупноузловым циррозом печени.

Влияние избыточных количеств меди (гиперкупреоз) мало исследовано в патогенетическом отношении, хотя токсические повреждения организма медью и её соединениями – вопрос профессиональной патологии. Известно, что избыток меди может вызывать признаки отравления, сопровождающиеся снижением активности и биосинтеза некоторых ферментов. Медь альбуминовой фракции легко доступна для тканей и при избыточном содержании постепенно накапливается в них, вызывая ряд патохимических процессов – угнетение мембранной АТФазы, ингибирование некоторых ферментов и кофакторов, содержащих сульфгидрильные группы (глутатион, липоевая кислота), что, в свою очередь, ведёт к задержке окисления в тканях пировиноградной кислоты и других метаболитов углеводного обмена. Известно также, что избыток меди угнетает активность цитохромоксидазы и аминоксидазы [18]. В хрусталике глаза человека и крупного рогатого скота избыток меди ведёт к полному или частичному угнетению девяти ферментов гликолитического и пентозного путей окисления глюкозы [19].

Кобальт также относится к эссенциальным микроэлементам. Все имеющиеся в настоящее время данные свидетельствуют о том, что основной биологической функцией кобальта в организме животных является его присутствие в молекуле витамина В₁₂ и что, по мнению многих авторов, недостаточность кобальта является не чем иным, как недостаточностью витамина В₁₂.

Кобальт усваивается организмом человека и животных лучше других микроэлементов. При поступлении в организм повышенных доз кобальта (до 100 мкг на одного животного) его усвоение снижается до 16 %, но при дальнейшем повышении дозы относительного снижения всасывания этого микроэлемента не происходит, что свидетельствует об ограниченной способности

организма животных регулировать поступление кобальта из пищеварительного тракта [20]. Всасывание кобальта и железа существенно повышается при дефиците последнего, а также при портальном циррозе и гемохроматозе, что указывает на общность механизма всасывания обоих микроэлементов. Об этом же свидетельствует их взаимный антагонизм на уровне всасывания из сегментов тощей кишки [21]. После всасывания кобальт концентрируется в печени и в меньшей степени в щитовидной железе, надпочечниках, почках, лимфатических узлах и поджелудочной железе. Выведение кобальта у человека и крыс происходит главным образом с мочой, причём существует прямая связь между дозой и содержанием его в моче. В частности, у рабочих, занятых на кобальтовом производстве, содержание этого металла в моче значительно превышает физиологические нормы [22].

Концентрация кобальта значительно выше в эритроцитах, чем в плазме. В сыворотке крови кобальт связывается с альбуминовой фракцией [23]. В физиологических концентрациях кобальт необходим организму для нормальной жизнедеятельности, а его избыток или недостаток способен вызывать различные заболевания. Возможные микроэлементозы представлены на рис. 2.

Кобальт необходим для синтеза тиреоидных гормонов у крыс. У людей и сельскохозяйственных животных в регионах с пониженным уровнем кобальта в среде или при неблагоприятном его соотношении с йодом наблюдаются эндемические нарушения функции щитовидной железы [24].

Выявлена связь между заболеваниями системы кровообращения и низким уровнем кобальта в почве [25]. Одним из возможных механизмов стимуляции эритропоэза является влияние кобальта на образование эритропоэтинов [26]. Это действие кобальта объясняется, по-видимому, блокированием SH-групп некоторых оксидоредуктаз.

Токсическое действие кобальта впервые было выявлено в США и Бельгии, где практиковали добавление хлорида кобальта к пиву в количестве 1,2–1,5 мг/л для улучшения пенообразования. Было установлено, что эти добавки приводят к кобальтовой кардиопатии с тяжёлой сердечной недостаточностью и смертельным исходом, а также полицитемии, гиперплазии щитовидной железы и истощению коллоида. Явления гипотиреоза наступают в результате ингибирования кобальтом тиройдпер-

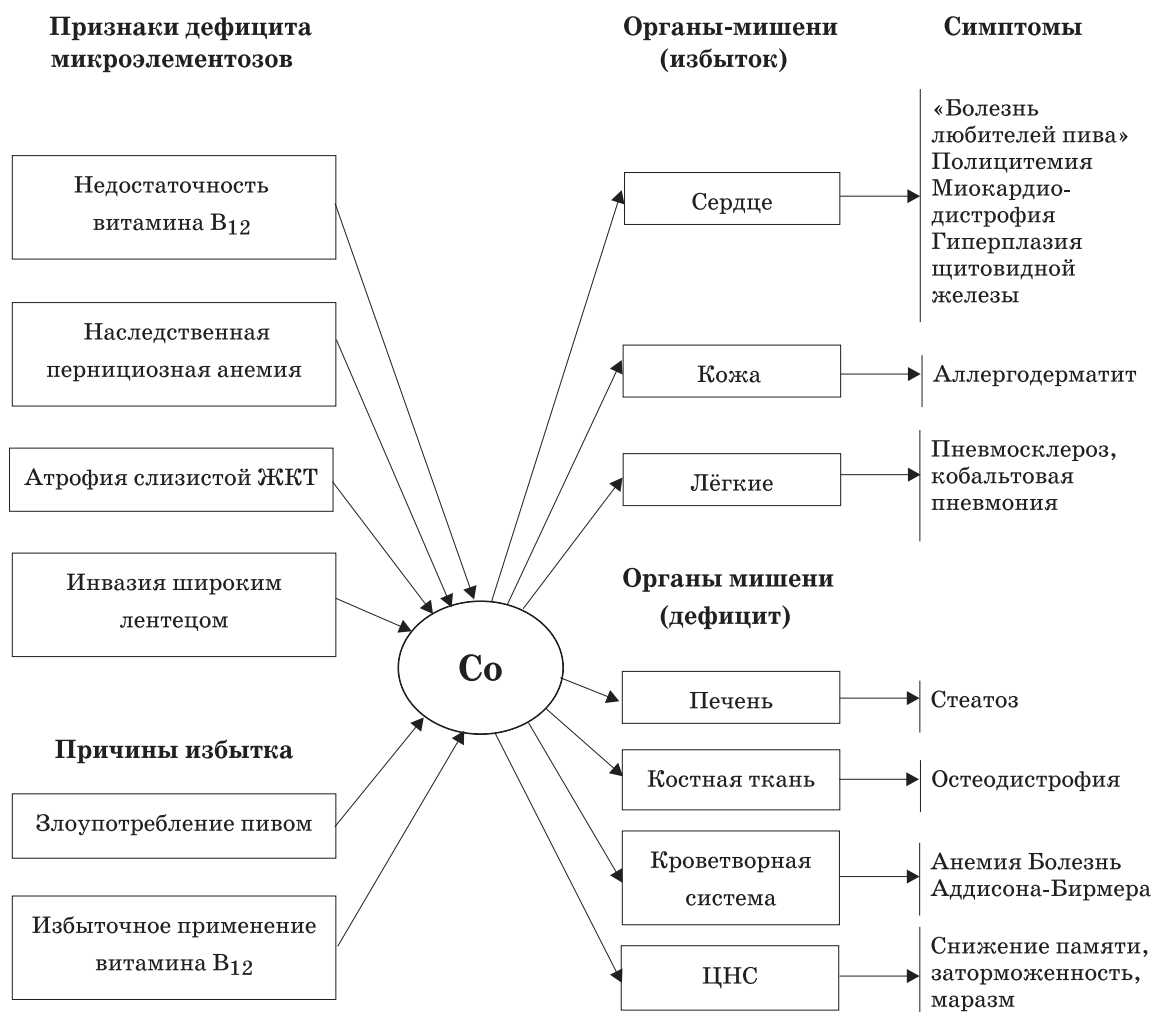


Рис. 2. Источники поступления в организм кобальта и возможные проявления микроэлементозов

оксидазы, осуществляющей йодирование тирозиновых остатков тиреоглобулина [27]. Со способностью кобальта угнетать тканевое дыхание, в том числе и клеток костного мозга, связывается развитие компенсаторной полицитемии с выраженной гиперплазией костного мозга и появлением очагов экстрамедуллярного кроветворения [28]. Кобальт является промышленным ядом. В организм он может поступать через органы дыхания, желудочно-кишечный тракт, а также через кожу. Токсическое действие проявляется поражением органов дыхания, кроветворения, нервной системы и органов пищеварения [29]. Длительный контакт с кобальтом может вызвать хронический бронхит, пневмонии и пневмосклероз, а также миокардиопатию.

Органические соединения кобальта оказывают гипотензивное и коронарорасширяющее действие. Длительная ингаляция паров металлического кобальта увеличи-

вает концентрацию в сыворотке крови общего холестерина и липидного фосфора, а также уменьшает величину лецитин/холестеринового коэффициента. Лекарственные препараты, содержащие этот микроэлемент, способствуют усвоению железа и оказывают благоприятное влияние на иммунологическую реактивность [30].

Имеются данные о глубоком нарушении баланса кобальта у детей с хроническими заболеваниями органов пищеварения [31].

Кобальт может оказывать токсическое действие на организм беременной и развивающийся плод [32]. До сих пор спорным и дискуссионным остаётся вопрос о связи этого микроэлемента с канцерогенезом. Действительно, в опухолевой ткани людей и животных, в крови онкологических больных содержание кобальта повышено в 1,5–2,5 раза по сравнению с нормой. Наряду с этим, у больных лейкозами концентрация кобальта в цельной крови снижена [33].

Вместе с тем, в экспериментах на животных введение кобальта в концентрации 0,01 мг/кг тормозило рост лимфосаркомы Плисса у крыс и асцитной карциномы Эрлиха у мышей. Таким образом, возможная бластоогенная роль кобальта требует дальнейших исследований.

Механизмы токсического действия повышенных концентраций кобальта находятся ещё в стадии изучения. Известно, что двухвалентные металлы (кобальт, цинк, кадмий, медь и др.) связываются с сульфгидрильными группами специфических и неспецифических белков, выполняющих транспортную функцию. Транспортные белки могут обусловить нефротоксичность металлов при их избыточном поступлении в организм, так как при этом образуется комплекс металл-протеин, который, являясь транспортной формой металла, способствует его фильтрации и повышенной абсорбции в почечной ткани. Экспериментальными исследованиями установлено, что кобальт может депонироваться в матриксе лизосом в результате комплексообразования с анионными группами и конкурировать с ионами кальция и магния за связывание с активными центрами протонной помпы [34]. Показано, что кобальт индуцирует ПОЛ, подавляет синтез ДНК в лимфоцитах, индуцирует синтез ФНО- α . Введение ионов кобальта приводит к увеличению апоптоза. Избыточное поступление кобальта приводит к аллергическим реакциям. Установлено, что кобальт в повышенной концентрации оказывает ферменто- и цитотоксическое действие. Цитотоксическое действие кобальта во многом связано с влиянием на митохондрии клеток [35].

Авторами [36] установлено, что оксидативный стресс, вызванный введением хлорида кобальта, приводит к увеличению активности протеиназ, что может быть обусловлено лабильностью мембран лизосом, а также активацией нейтрофилов и макрофагов.

Введение крысам высоких доз хлорида кобальта вызывает существенное увеличение активности химазы, тонина и эластазы в печени [37].

Ионы кобальта увеличивают образование и освобождение клетками организма интерлейкина-1(ИЛ-1), ФНО- α и молекул межклеточной адгезии-1. Отмеченные эффекты действия кобальта могут сниматься кверцетином [38].

Ионы металлов с переменной валентностью, в том числе и кобальта, в больших дозах могут вызывать активацию процессов

ПОЛ и развитие оксидативного стресса, который сопровождается повреждением различных биологических макромолекул, мембранных структур, изменением содержания восстановленного глутатиона и макроэргических соединений в клетке [39]. Позднее было показано, что введение в организм животных избыточных количеств солей кобальта и ртути вызывает снижение содержания гликогена в печени и изменение концентрации глюкозы и свободных жирных кислот в крови, активацию ферментов глюконеогенеза [40, 41].

Оксидативный стресс, вызванный действием хлорида кобальта, вызывает активацию ксантиноксидазы и ингибирует синтез оксида азота, а также цитохром P450 в печени крыс. Концентрация S-нитрозотиолов соответственно снижается, активность протеинкиназы C, напротив, повышается. Содержание изоформ 1A1, 1A2 и 1B1 цитохрома P450 снижается [32].

Изучена активность Ca^{2+} -зависимых нейтральных протеиназ (кальпаинов) в тканях крыс при введении хлорида кобальта. Выявлено повышение активности кальпаинов в лёгких, сердце, печени и почках под действием хлорида кобальта [42].

Установлено, что во время оксидативного стресса, вызванного введением крысам хлорида кобальта, функционирует цикл глюкоза – жирные кислоты, который способствует адаптации метаболизма и восстановлению гомеостаза в экстремальных условиях. Функционирование обеспечивается длительным (на протяжении 2–24 часов) повышением активности ферментов катаболизма аминокислот (тирозиламинотрансферазы и аргиназы) и активацией глюконеогенеза после мобилизации гликогена печени. Это способствует повышению содержания в крови глюкозы и свободных жирных кислот, которое обеспечивается во время стресса мобилизацией липидов.

При развитии оксидативного стресса, вызванного длительным введением хлорида кобальта, отмечается значительное снижение содержания микросомальных цитохромов P450 и B5 до уровня, практически одинакового для крыс всех возрастных групп. В этих условиях наблюдалось повышение активности некоторых НАДФ-зависимых дегидрогеназ [43].

Анализ литературных данных свидетельствует, что перспективными методами раннего выявления микроэлементозов меди могут быть изучение активности супер-

оксиддисмутазы и цитохромоксидазы, а также содержания глутатиона и липоевой кислоты. Для ранней диагностики кобаль-

товой интоксикации перспективно применение методов изучения активности химазы, НАДФ-зависимых дегидрогеназ, липазы.

Литература

1. Тяжелые металлы внешней среды и их влияние на репродуктивную функцию женщин: Монография / А.М. Сердюк, Э.Н. Белицкая, Н.М. Паранько, Г.Г. Шматков. – Днепропетровск: АРТ-ПРЕСС, 2004. – 148 с.
2. Golovachova V. Influence of exogenous factors upon development of nephropathies in children // V. Golovachova // 2nd International Scientific Interdisciplinary Congress for medical students and young doctors. – Kharkiv, 8–10 April 2009, Kharkiv National Medical University. – P. 29.
3. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органопатология / А.П. Авцын, А.А. Жаворонков, М.А. Риш, Л.С. Строчкова. – М.: Медицина, 1996. – 192 с.
4. Bremner I. Metallothionein in copper deficiency and toxicity // Trace Elements in Man and Animals – ТЕМА-8 / I. Bremner; Ed. by M. Anke, D. Meissner, C. F. Mills. – Dresden, 1993. – P. 507–513.
5. Olivares O. Copper as an essential nutrient / O. Olivares, R. Vauury // Am. J. Clin. Nutr. – 1996. – V. 63. – P. 791–796.
6. Beattie J.H. Roles of metallothionein in cellular metabolism // Metal Ions in Biology and Medicine / J.H. Beattie, I. Bremner; Eds. Ph. Coltery, P. Bratter, V. Negretti de Bratter et al. – Paris: John Libbey Eurotext, 1998. – V. 5. – P. 117–127.
7. Ceruloplasmin and microelements copper and zinc in COPD / R. Rebic, P. Rebic, V. Djurdjic et al. // Eur. Respir. J. – 1996. – V. 9 (23). – P. 111.
8. Fuller C.E. Histochemical and immunocytochemical studies on the intracellular distribution of copper and metallothionein in the developing human liver / C.E. Fuller, M.E. Elmes, B. Jagani // Trace Elements in Man and Animals – ТЕМА-7. Abstr. – Zagreb, 1990. – P. 3.
9. Samuels A.R. Purification and characterization of a novel abundant protein in rat bile that binds azo dye metabolites and copper / A.R. Samuels, J.H. Freedman, M.M. Bhargava // Biochim. Biophys. Acta. – 1983. – V. 759. – P. 23–31.
10. Bremner I. Copper and zinc metabolism in health and disease: speciation and interactions / I. Bremner, J.H. Beathie // Proc. Nutr. Soc. – 1995. – V. 54. – P. 489–499.
11. Роль тяжелых металлов в возникновении репродуктивных нарушений / Н.М. Паранько, Э.Н. Белицкая, Т.Д. Землякова и др. // Гигиена и санитария. – 2002. – № 1. – С. 28–30
12. Waggoner D.J. The role of in neurodegenerative disease / D.J. Waggoner, T.B. Bartnikas, J.D. Gitlin // Neurobiol. Dis. – 1999. – V. 6. – P. 221–230.
13. Риш М.А. Геохимическая экология животных и проблемы генетики / М.А. Риш // Биологическая роль микроэлементов. – М., 1983. – С. 17–28.
14. Wu C. Copper deficiency impairs immune cells / C. Wu // Sci. News. – 1995. – V. 148, № 7. – P. 102.
15. Sorenson J.R. Antirheumatic activity of copper complexes / J.R. Sorenson, V. Kishore // Trace elements in medicine. – 1984. – V. 1. – P. 93–102.
16. Field M. Hepatic iron (Fe) retention in copper (Cu)-deficient rats is a potential risk factor for hypercholesterolemia / M. Field, Ch.G. Lewis // Metal Ions in Biology and Medicine / Ed. by Ph. Coltery, P. Bratter, V. Negretti de Bratter et al. – Paris: John Libbey Eurotext, 1998. – V. 5. – P. 493–497.
17. Скальный А.В. Микроэлементозы человека (диагностика и лечение): Практич. руководство для врачей и студентов медицинских вузов / А.В. Скальный. – М., 1997. – С. 8–38.
18. Haywood S. Metallothionein induction in metal challenged intestinal explants // Trace Elements in Man and Animals – ТЕМА-8 / S. Haywood, E.J. Hall, B. Jasani, L. Mclean; Ed. by M. Anke, D. Meissner, C.F. Mills. – Dresden, 1993. – P. 382–385.
19. Kille P. Memories of metallothionein / P. Kille, A. Hammings, E.A. Lunney // Biochem. Biophys. Acta. – 1994. – V. 1205, № 2. – P. 151–161.
20. Тяжелые металлы в окружающей среде и их влияние на организм (Обзор) / Р.С. Гильденских // Гигиена и санитария. – 1992. – № 5–6. – С. 6–9.
21. In vitro and in vivo studies on the degradation of metallothionein / C.D. Klaassen, S. Choudhuri, J.M. McKim et al. // Environ. Health Perspect. – 1994. – V. 102 (3). – P. 141–146.
22. Ноздрюхина Л.Р. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека / Л.Р. Ноздрюхина. – М.: Наука, 1985. – 221 с.
23. Morgan E. Iron uptake and metabolism by hepatocytes / E. Morgan, E. Baker // Fed. Proc. – 1986. – V. 45, № 12. – P. 2810–16.
24. Особенности взаимодействия биокомплексов Со с сывороточным альбумином и их влияние на активность Са-АТФазы / А.Б. Акбаров, Е.А. Дубков, А.С. Муталибов и др. // Хим.-фарм. журн. – 1997. – Т. 31, № 5. – С. 13–17.
25. Gimbrone M.A. Vascular endothelial dysfunction and the pathogenesis of atherosclerosis / M.A. Gimbrone, N. Kume, M.I. Cybulsky // Ather. Rev. – 1993. – V. 25. – P. 1–9.

26. *Shrauzer G.N.* The discovery of the essential trace elements: An outline of the history of biological trace element research. Biochemistry of the essential ultratrace elements / G.N. Shrauzer; Ed. by E. Frieden. – New York–London: Plenum Press, 1984. – P. 17–32.

27. *Ignatova M.S.* Nephropathies in a region contaminated by heavy metal salts and the possibilities for therapeutic and prophylactic measures / M.S. Ignatova, E.A. Kharina, V.V. Dlin // Ter. Arkh. – 1996. – V. 68 (8). – P. 31–35.

28. *Barlow P.* Metal imbalance and hyperactivity / P. Barlow, S. Sidani // Acta Pharmacol. Toxicol. – 1986. – V. 59, № 7. – P. 418–432.

29. Chronic cobalt poisoning in endoprosthetic replacement / W. Steens, J.F. Loehr, G. von Foerster, A. Katzer // Orthopade. – 2006 Aug. – V. 35 (8). – P. 860–864.

30. Hydroxocobalamin (vitamin B12) prevents and reverses endotoxin-induced hypotension and mortality in rodents: role of nitric oxide / S.S. Greenberg, J. Xie, J.M. Zatarain et al. // J. Pharmacol. Exp. Therap. – 1995. – V. 273, № 1. – P. 257–265.

31. *Demmel U.* The trace element cobalt, iron, rubidium, selenium and zinc in serum and different regions of human brain / U. Demmel, A. Hock, K. Kasperek // Folia morphol. – 1980. – V. 28, № 2. – P. 150–153.

32. *Sumbayev V.V.* The effect of CoCl_2 on xanthine oxidase, nitric oxide synthase, and protein kinase C activity as well as cytochrome P450 1A1, 1A2 and 1B1 quantities in rat liver / V.V. Sumbayev, I.M. Yasinska // Ukr. Biokhim. Zh. – 2002. – V. 74, № 1. – P. 117–120.

33. *Gold K.* A quantitative analysis of aerosols inside an armored vehicle perforated by a kinetic energy penetrator containing tungsten, nickel and cobalt / K. Gold, Y.S. Cheng, T.D. Holmes // Mil. Med. – 2007 Apr. – V. 172 (4). – P. 393–398.

34. Effects of acid water exposure on plasma cortisol, ion balance, and immune functions in the «cobalt» variant of rainbow trout / T. Yada, K. Muto, T. Azuma et al. // Zoolog. Sci. – 2006 Aug. – V. 23 (8). – P. 707–713.

35. Acute copper sulphate poisoning. // N. Franchitto, P. Gandia-Mailly, B. Georges et al. / Resuscitation. – 2008 Jul. – V. 78 (1). – P. 92–96.

36. *Калиман П.А.* Система протеиназа – ингибитор протеиназ у крыс при оксидативном стрессе, вызванном введением хлорида кобальта / П.А. Калиман, А.А. Самохин, Л.М. Самохина // Ukr. Biokhim. Zh. – 2000. – V. 72, № 1. – P. 89–92.

37. *Самохина Л.М.* Химаза, тонин и эластаза в тканях крыс при окислительном стрессе, вызванном введением хлорида кобальта / Л.М. Самохина, А.А. Самохин // Ukr. Biokhim. Zh. – 2001. – V. 73, № 5. – P. 95–99.

38. *Калиман П.А.* Влияние кверцетина на некоторые показатели системы протеиназа–ингибитор протеиназ у крыс при введении им хлорида кобальта / П.А. Калиман, А.А. Самохин, Л.М. Самохина // Ukr. Biokhim. Zh. – 2001. – V. 73, № 6. – P. 127–130.

39. *Калиман П.А.* Метаболизм гема и оксидативный стресс / П.А. Калиман, Т.В. Баранник // Ukr. Biokhim. Zh. – 2001. – V. 23, № 1. – P. 5–15.

40. *Охрименко С.М.* Адаптация ферментов липидного и азотистого обмена у крыс при оксидативном стрессе, вызванном солями кобальта и ртути / С.М. Охрименко, Н.Ю. Гурьева, П.А. Калиман // Вісн. Харк. нац. ун-ту ім. В.Н. Каразіна. Серія: Біологія. – 2005. – Вип. 1–2, № 709. – С. 56–60.

41. *Калиман П.А.* Цикл глюкоза – жирные кислоты при оксидативном стрессе у крыс, вызванном хлоридом кобальта / П.А. Калиман, С.М. Охрименко // Ukr. Biokhim. Zh. – 2005. – V. 77, № 2. – P. 154–158.

42. *Калиман П.А.* Активность Ca^{2+} -зависимых нейтральных протеиназ в органах крыс при введении им хлоридов кобальта и ртути / П.А. Калиман, А.А. Самохин, Л.М. Самохина // Ukr. Biokhim. Zh. – 2003. – V. 75, № 1. – P. 104–106.

43. *Ганусова Г.В.* Возрастные особенности активности NADP-зависимых дегидрогеназ и содержания цитохромов P-450 и B5 в печени крыс при развитии оксидативного стресса, вызванного хлоридом кобальта / Г.В. Ганусова // Вісн. Харк. нац. ун-ту ім. В.Н. Каразіна. Серія: Біологія. – 2005. – Вип. 1–2, № 709. – С. 33–38.

МЕТАБОЛІЧНІ ЕФЕКТИ МІДІ Й КОБАЛЬТУ (ОГЛЯД)

С.М. Мартинова, В.М. Зовський

Наведено літературні дані щодо регуляції вмісту міді й кобальту в організмі, а також участі цих елементів у метаболічних процесах.

Ключові слова: мідь, кобальт, метаболізм, мікроелементози.

THE METABOLIC EFFECT OF COPPER AND COBALT

S.N. Martynova, V.N. Zovskyi

The state contains the review of literature data about regulation of copper and cobalt contents in organism and participation of these elements in metabolic processes.

Key words: copper, cobalt, metabolism, microelementosis.

Поступила 29.09.09

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ ОБ АКУШЕРСКОМ АНТИФОСФОЛИПИДНОМ СИНДРОМЕ

В.Ю. Трифонов, В.Ю. Прокопюк

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

В обзоре отражены исторические аспекты изучения антифосфолипидного синдрома в акушерстве, описаны современные взгляды на этиологию, эпидемиологию, патогенез, морфологические проявления, классификацию, клиническую картину, профилактику и лечение акушерского антифосфолипидного синдрома.

Ключевые слова: антифосфолипидный синдром, акушерская патология, диагностика, профилактика и лечение.

Среди нарушений в системе гемостаза и иммунитете беременной женщины, которые могут приводить к такой патологии, как привычное невынашивание, плацентарная недостаточность, гестоз, синдром задержки развития плода (СЗРП), антенатальная гибель плода, токсикоз второй половины беременности, осложнения послеродового периода [1–6], наиболее частым является антифосфолипидный синдром (АФС) – аутоиммунное заболевание, характеризующееся наличием антифосфолипидных антител (АФЛА) и, как минимум, одним клиническим проявлением венозного либо артериального тромбоза или синдрома потери плода [7].

История изучения АФС начинается с 1906 г., когда А. Вассерман доказал способность сыворотки крови больных сифилисом реагировать с экстрактом поражённых тканей и разработал метод диагностики. В 1941–1944 гг. М.С. Rangborn установила, что основным антигенным компонентом реакции Вассермана (РВ) является фосфолипид, который она назвала кардиолипином. Другие компоненты экстракта (фосфатидилхолин и холестерин) также имели значение для эффективной агглютинации [1, 4].

С 1938 г., когда в США начали проводить скрининговые исследования, стало очевидным, что положительную РВ можно обнаружить у людей, не имеющих сифилитической инфекции. В начале 50-х гг. установлено, что ложноположительная РВ встречается при ряде инфекционных и иммунных заболеваний. Так, её частота при системной красной волчанке достигает 30 %. В 1952 г. L.C. Conley и R.C. Hartman обнаружили в сыворотке больных системной красной волчанкой фактор, ингибирую-

щий *in vitro* свёртывание крови, и, несмотря на то, что позднее его присутствие было связано не с кровоточностью, а с тромбозами, он был назван «волчаночный антикоагулянт» [4]. С 1983 г. E.N. Harris et al. разработали твёрдофазный, радиоиммунный метод, позволяющий определять антитела, реагирующие с кардиолипином и АФЛА. Метод превосходил по чувствительности РВ в 200–400 раз.

В том же 1983 г. G.R.V. Hughes впервые обратил внимание на то, что у пациентов с волчаночным антикоагулянтом часто выявляются схожие клинические проявления: тромбозы, цереброваскулярная патология, патология беременности [7]. Автор предположил, что у больных развивается особый клиничко-лабораторный синдром, который он назвал «антикардиолипиновым», а позднее – АФС. В 1994 г. заболевание было предложено называть «синдром Hughes». Дальнейший прогресс в изучении АФС связан с определением роли $\beta 2$ -гликопротеина-1 ($\beta 2$ ГП-1) в связывании кардиолипина, белков С, S и др. [4].

В странах СНГ АФС начали изучать с 1985 г. [1, 2].

Современные критерии классификации и диагностики АФС разработаны с 1999 г. [3, 8], в соответствии с которыми он диагностируется при наличии одного клинического и одного лабораторного критерия.

Клинические критерии: 1) сосудистый тромбоз; 2) патология беременности: внутриутробная гибель морфологически нормального плода после 10 недель гестации, или преждевременные роды морфологически нормальным плодом до 34 недель, или три или более последовательных случая спонтанных аборт до 10 недель гестации.

Лабораторные критерии: 1) наличие кардиолипина IgG- и/или IgM-изотипа в крови, представленных в средних или высоких уровнях, в двух или более исследованиях с промежутком не менее 12 недель; 2) наличие волчаночного антикоагулянта в плазме, в двух или более исследованиях с промежутком не менее 12 недель, определяемого согласно руководству Международного общества тромбозов и гемостаза (исследовательская группа по волчаночному антикоагулянту/фосфолипидозависимым антителам).

В то же время разработана современная классификация АФС: АФС у больных с достоверным диагнозом системной красной волчанки (вторичный АФС); АФС у больных с волчаночно-подобными проявлениями; первичный АФС; «катастрофический» АФС (острая диссеминированная коагулопатия/вакулопатия) с острым мультиорганным тромбозом; другие микроангиопатические синдромы (тромботическая тромбоцитопеническая пурпура/гемолитико-уремический синдром); HELLP-синдром (гемолиз, повышение активности печёночных ферментов, снижение содержания тромбоцитов, беременность); ДВС-синдром; гипопротромбинемический синдром; «серонегативный» АФС.

МЗО Украины в 2007 г. издан приказ «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями», где отражены современные взгляды на классификацию, клинику, диагностику и лечение АФС, в том числе и у беременных [3].

В соответствии с тяжестью течения выделяют три степени АФС: I степень – один клинический критерий, тромбоциты – более 100–150 Г/л, кардиолипину IgG – повышены на 30 % сверх нормы; II степень – один клинический критерий, тромбоциты – 50–100 Г/л, кардиолипину IgG – повышены на 30–50 % сверх нормы; III степень – один клинический критерий, тромбоциты – менее 50 Г/л, кардиолипину IgG – повышены на 100 % сверх нормы.

Распространённость АФС, по данным разных авторов, различна [9, 10]. Поскольку синтез АФЛА возможен и в норме, их иногда обнаруживают у здоровых людей. Роль АФЛА в этом случае неизвестна, и их уровень нередко понижается при повторных исследованиях. Случаи обнаружения АФЛА у новорождённых единичны и объясняются трансплацентарным переходом ма-

теринских антител в сосудистое русло ребёнка, клинические проявления развиваются не ранее 5–6 лет. Тромбозы встречаются ещё реже и всегда связаны с внутривенными манипуляциями. У здоровых детей кардиолипину выявляют в 5 % случаев, а β 2ГП-1 – в 2 %, с возрастом эта частота повышается [9]. Клинические проявления АФС отмечаются у 30 % больных с волчаночным антикоагулянтом и у 30–50 % больных, имеющих умеренный или высокий уровень IgG и кардиолипину. У больных с цереброваскулярной патологией, аутоиммунными, инфекционными заболеваниями АФЛА выявляют в 20–40 % случаев [2]. Первичный АФС встречается в 53,1 %, вторичный – в 46,9 % случаев.

У женщин АФС наблюдается в 2–5 раз чаще, чем у мужчин, причём, если при первичном АФС отношение числа больных женщин и мужчин составляет 4 : 1, то при вторичной форме заболевания – 7 : 1, что, вероятно, объясняется большей предрасположенностью женщин к системным заболеваниям соединительной ткани [4].

Причины АФС до конца не изучены. Различные вирусные и бактериальные инфекции могут служить этиологическими факторами аутоиммунной патологии человека, в связи с чем нельзя исключить их роль в развитии АФС. Увеличение уровня АФЛА наблюдается на фоне ряда инфекционных заболеваний (гепатиты, цитомегаловирусная, герпетическая, аденовирусная, стафилококковая и стрептококковая инфекции, малярия, токсоплазмоз, сальмонеллёз, туберкулёз) [11, 12]. При вторичном АФС основной причиной повышения уровня АФЛА является аутоиммунное заболевание. Интересно, что у новорождённых детей при трансплацентарном попадании в кровотоки АФЛА активной иммунизации не происходит, хотя такой механизм используется в большинстве моделей АФС на лабораторных животных [13]. Доказана генетическая предрасположенность к развитию АФС [1].

Патогенез АФС до конца не изучен [14]. Разнообразие нарушений заболевания связывают с гетерогенностью популяции АФЛА и их способностью по-разному взаимодействовать с компонентами мембран различных клеток [15]. Один только синтез АФЛА не может спровоцировать АФС, что лежит в основе теории «двойного удара» (two-hit hypothesis), согласно которой первый удар создаёт условия для гиперкоагуляции, а вто-

рой, усиливаясь дополнительными медиаторами, активизирует каскад коагуляции. Важную роль в патогенезе АФС играет связь процессов гиперкоагуляции и воспаления, гемостаза и иммунной системы, которые в значительной степени усиливают друг друга [15].

Взаимодействие АФЛА с фосфолипидами – сложный процесс, в реализации которого ключевую роль играют так называемые кофакторы [11]. В отличие от «инфекционных» АФЛА, которые могут напрямую связываться с фосфолипидами, аутоиммунные связываются с кофактором, который связан с фосфолипидами. Такими кофакторами могут быть β 2ГП-1, протромбин, белки C, S, аннексин V, тромбомодулин, факторы V, VII, XII, кининоген, гепарин и др. [1, 4].

Патогенный потенциал АФЛА может реализоваться на гуморальном и клеточном уровнях. Взаимодействуя с компонентами плазмы, АФЛА подавляют образование тромбина, активность АТIII, снижают активность белка C, фактора XII, нарушают синтез простагландинов, активируют систему комплемента [15].

При взаимодействии АФЛА с эндотелиальными клетками происходит повреждение и активация последних, что в свою очередь активирует систему свёртывания крови. Иницируются апоптоз эндотелиальных клеток, высвобождение связанных с мембраной частиц, экспрессия клеточных молекул адгезии, тканевого фактора [4].

Экспериментально доказано, что β 2ГП-1-зависимое связывание АФЛА с эндотелиальными клетками вызывает изменение их фенотипа на проадгезивный, провоспалительный и прокоагулянтный, нарушает соотношение эйкозаноидов, регулирующих сосудистый тонус. Увеличивается экспрессия клеточных молекул адгезии (E-селектин, VCAI-1, ICAM-1), провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6). Нарушается баланс синтеза простагландина (PGI₂) и тромбоксана (TxA₂) в сторону TxA₂, обладающего прокоагулянтной и сосудосуживающей активностью [1, 4].

Связываясь с тромбоцитами и эритроцитами, АФЛА могут вызывать активацию тромбоцитов, идиопатические гемолитические анемии в результате увеличения экскрекции TxA₂, экспрессии CD36, CD40. Активированные тромбоциты способны к синтезу ряда медиаторов воспаления (тромбоцитарный фактор роста, NO, тромбоцитарный фактор IV, тромбоспондин) [4, 15].

Отдельная роль в патогенезе АФС отводится пока малоизученным антиэндотелиальным антителам, антителам к ламину В1, аннексину, присутствующим при АФС, обмену гомоцистеина, функциям сериновых протеаз [4].

Установлено, что синтез АФЛА контролируется и осуществляется Т-лимфоцитами и ассоциируется с Th1-типом иммунного ответа (β 2ГП-1-зависимый синтез интерферона- γ CD4⁺-лимфоцитами), который ведёт к выработке провоспалительных цитокинов, формированию провоспалительного и протромбогенного фенотипа эндотелиальных клеток [1].

При беременности патогенез нарушений, характерных для АФС, имеет свои закономерности, связанные с течением гестационного процесса и морфофункциональными особенностями фетоплацентарного комплекса.

Важным аспектом АФС является способность АФЛА реагировать как с эмбрионом, так и с эндометрием до имплантации, доказанная в опытах на лабораторных животных, что приводит к нарушениям развития эмбрионов на ранних стадиях, трансформации эндометрия и перинатальным потерям. Нарушение децидуализации эндометрия при АФС было доказано в культуре клеток в присутствии АФЛА [16].

Влияние АФЛА на процессы дифференцировки эндометрия и его предимплантационную готовность изучено недостаточно [16]. Подтверждено, что эндометрий может быть мишенью для АФЛА. При их взаимодействии значительно снижается экспрессия таких маркеров, как пролактин, тканевой фактор и активатор транскрипции 5 (Stat 5), при этом не меняются уровни транскрипции генов интерферонов, ФНО. В то же время в эндометрии значительно снижается содержание такого регулятора системы комплемента, как DAF/CD55. При этом поражение других репродуктивных органов описано только в случае развития острых тромбозов [9, 17].

Одним из механизмов развития акушерской патологии является связывание АФЛА с аннексином V, который экспрессируется на поверхности не только эндотелиальных клеток, но и плаценты. Кроме этого, было показано, что АФЛА обладают тропизмом к клеткам трофобласта, могут снижать его функциональную активность, блокировать пролиферацию, дифференцировку [13, 16].

Экспериментальные данные свидетельствуют о важной роли АФЛА-зависимой активации системы комплемента в разви-

тии акушерской патологии при АФС с участием регуляторных белков (DAF, MCP, CD59, Crry, ФНО) [18].

Таким образом, при акушерской патологии в АФС есть место как общим механизмам патогенеза, таким как микротромбозы эндометрия, матки, яичников, иммунные нарушения, так и специфической реакции АФЛА с трофобластом. В I триместре беременности отмечаются неполная инвазия трофобласта, слущивание эндотелия, фокальное повреждение базальной мембраны децидуального сегмента спиральных артерий, агрегация тромбоцитов, пристеночный тромбоз, фибриноидный некроз, гиперплазия гладкомышечных клеток средней оболочки, липоидный некроз гладкомышечных и миоэндотелиальных клеток [4].

Торможение дальнейшей инвазии трофобласта в мышечный сегмент спиральных артерий во II триместре беременности способствует дальнейшему слущиванию эндотелия, дальнейшей гиперплазии миоэндотелиальных и гладкомышечных клеток, спазму и сужению просвета артерий. При этом отмечается высокая чувствительность стенки сосуда к прессорным агентам. Подобные изменения могут вести к развитию плацентарной недостаточности, гестозу, СЗРП, антенатальной гибели плода [1, 4].

Морфологически при АФС выявляются артериальные, венозные, микротромбозы и вторичные воспалительные изменения. О вторичности воспаления свидетельствует то, что практически отсутствует поражение сосудов. В плаценте видны распространённые инфаркты, чередующиеся со склерозом и некрозом. Отмечаются гиповаскуляризация плаценты, децидуальные тромбозы. Уменьшается количество синцитиоваскулярных мембран, увеличивается количество синцитиальных узелков. Подобные изменения не являются специфическими, они характерны для плацентарной недостаточности и могут приводить к гипоксии плода и осложнениям [4].

Клинические проявления АФС разнообразны и могут касаться разных органов и систем [1, 4, 19]:

- со стороны сердца: инфаркт миокарда, поражение клапанов сердца, нарушение сократительной способности миокарда, внутрисердечный тромбоз, нарушения ритма, артериальная гипертензия;

- со стороны лёгких: тромбоэмболии лёгочной артерии, тромботическая лёгочная гипертензия, капиллярит;

- со стороны нервной системы: инсульты, преходящие нарушения мозгового кровообращения, судорожный синдром, прогрессирующее слабоумие, психические нарушения, мигреноподобные головные боли, рассеянный склероз, поперечный миелит;

- со стороны кожи: ливедо, геморрагии, некроз кожи дистальных отделов конечностей, хронические язвы голеней, эритема;

- со стороны сосудов: атеросклероз, синдром верхней полой вены, синдром нижней полой вены, синдром дуги аорты, тромбозы;

- со стороны костной системы: асептический некроз, транзиторный остеопороз;

- со стороны печени: синдром Бадда-Киари, инфаркт, гепатомегалия;

- со стороны почек: тромбоз почечной артерии, инфаркт, внутриклубочковый микротромбоз [4].

Акушерские осложнения АФС разнообразны: синдром потери плода, неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения, идиопатические формы бесплодия, гестозы, СЗРП, тяжёлые формы плацентарной недостаточности, тромбоэмболии [1].

Акушерская патология может быть связана с различными формами нарушения коагуляции, такими как дефицит анти-тромбина III, белков S, C, резистентность к белку C, мутация фактора V, гипергомоцистеинемия, мутация фактора II, АФС [4].

Частота обнаружения АФЛА у женщин с нормально протекающей беременностью составляет от 0 до 11 %, в среднем 2 %. У женщин после экстракорпорального оплодотворения АФЛА обнаруживали в 24 % случаев, в 37 % – у женщин с системной красной волчанкой. Среди пациенток с привычным невынашиванием беременности АФС встречается у 27–42 %, причём без проведения лечения гибель эмбриона (плода) наблюдается у 90–95 % женщин, имеющих аутоантитела к фосфолипидам [5, 6, 12, 20]. В целом акушерская патология встречается у 76–81 % женщин с АФЛА. Для женщин с АФЛА относительный риск внутриутробной гибели плода составляет 4,5 %, преэклампсии – 10,5 %, преждевременных родов – 10,5 %. Частота СЗРП составляет, по данным различных авторов, 12–46 %, частота тромбозов – 5,0–53,1 %, перинатальные потери в анамнезе – 15–20 %, угрожающий аборт – 46 %, низкая плацентация – 3,8 %, анемия – 53,8 %, угроза преждевременных родов – 42 %, гестоз – 46,2 %, плацентарная дисфункция – 50 %, варикоз различной локализации –

37,5 %, артериальная гипертензия – 15,6 % [5, 9, 10, 20].

При обследовании женщин с системной красной волчанкой обнаружено, что частота выявления АФЛА составляет 43 %, а акушерской патологии 25 %, при этом акушерская патология достоверно чаще встречалась при выявлении АФЛА.

Профилактика и лечение АФС – сложная проблема, требующая доработки. Это связано с неоднородностью патогенетических механизмов, лежащих в основе данного синдрома, отсутствием достоверных клинических и лабораторных показателей, позволяющих прогнозировать риск развития повторных тромбозов. В настоящее время не существует общепринятых стандартов лечения пациентов с различными формами АФС, а предлагаемые рекомендации разработаны на основе результатов испытаний лекарственных препаратов или ретроспективного анализа исхода заболеваний [1, 4].

Для терапии АФС предложены антикоагулянты (гепарин, антагонисты витамина К – варфарин), антиагреганты (ацетилсалициловая кислота), иммуноглобулин, противовоспалительные препараты (гидрохлорид), плазмаферез, глюкокортикоиды, статины, ингибиторы тромбоцитов, тромбина, фактора X, тканевого фактора, рекомбинантный активированный белок C [13, 21].

Наиболее эффективные препараты для лечения АФС обладают как антикоагулянтными свойствами, так и противовоспалительными, одновременно влияя на оба основных патогенетических механизма развития АФС [1]. Так, аспирин, относящийся к группе нестероидных противовоспалительных средств, является как антиагрегантом, так и противовоспалительным препаратом вследствие ингибирования циклооксигеназы [4]. Гепарин, кроме свойств

антикоагулянта, обладает способностью угнетать функцию натуральных киллеров, подавлять синтез интерферонов, угнетать систему комплемента в децидуальной ткани [4, 22, 23].

При беременности у женщин с АФЛА без отягощённого акушерского анамнеза применяют низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (до 100 мг/сут), при повышении уровня АФЛА используют низкомолекулярный гепарин. При отягощённом акушерском анамнезе (самопроизвольные аборты, перинатальные потери, тромбозы) используют низкомолекулярный гепарин с ацетилсалициловой кислотой с момента зачатия до родов. Приём препаратов возобновляют через 12 часов после родоразрешения и продолжают в течение шести недель. Эффективность такого лечения составляет, по данным разных авторов, около 80 %. В случае непереносимости препаратов либо недостаточной их эффективности используется методика с внутривенным иммуноглобулином, однако её эффективность составляет 50–60 % [1, 3, 4, 24, 25].

Таким образом, АФС как самостоятельное заболевание выделен сравнительно недавно, его широкая распространённость не вызывает сомнения. Полиморфная картина клинических проявлений делает его интересным для изучения в различных областях биологии и медицины. Этиология и патогенез заболевания изучены в недостаточной степени, лечение в ряде случаев подобрано эмпирически с последующим обоснованием. Особое значение АФС имеет в акушерстве, где зачастую наблюдается патология беременности на фоне казалось бы абсолютного здоровья женщины, что требует дальнейшего изучения данного заболевания, разработки новых методов лечения и профилактики осложнений.

Литература

1. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике / А.Д. Макацария. – М.: Руссо, 2001. – 344 с.
2. Медведєв М.В. Прогнозування та профілактика плацентарної недостатності у вагітних з антифосфоліпідним синдромом, пов'язаним з урогенітальною інфекцією: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.01 / М.В. Медведєв. – К., 2006. – 20 с.
3. Наказ МОЗ України № 626 від 08.10.07 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги хворим з імунними захворюваннями» // [Електронний ресурс]. Режим доступу <http://moz.gov.ua/ua/main/docs/?docID=8760>.
4. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром / Е.Л. Насонов. – М.: Литтерра, 2004. – 440 с.
5. Backos M. Pregnancy complications in women with recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies treated with low dose aspirin and heparin / M. Backos, R. Rai, N. Baxter et al. // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1999. – V. 106. – P. 102–107.
6. Carp H.J. Antiphospholipid antibodies and infertility / H.J. Carp, Y. Shoenfeld // Clin. Rev. Allergy Immunol. – 2007. – V. 2. – P. 159–161.

7. *Hughes G.R.* Thrombosis, abortion, cerebral disease and lupus anticoagulant / G.R. Hughes // *Brit. Med. J.* – 1983. – V. 187. – P. 1088–89.
8. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS) / S. Miyakis, M.D. Lockshin, T. Atsumi et al. // *J. Thromb. Haemost.* – 2006. – V. 4. – P. 295–306.
9. *Berkun Y.* Pediatric antiphospholipid syndrome / Y. Berkun, G. Kent // *IMAJ.* – 2008. – V. 10. – P. 45–47.
10. *Uthman I.* Ethnic and geographical variation in antiphospholipid (Hughes) syndrome / I. Uthman, M. Khamashta // *Ann. Rheum. Dis.* – 2005. – V. 64. – P. 1671–1076.
11. Bacterial induction of autoantibodies to beta2-glycoprotein-I accounts for the infectious etiology of antiphospholipid syndrome / M. Blank, I. Krause, M. Fridkin et al. // *J. Clin. Invest.* – 2002. – V. 109. – P. 797–804.
12. Risk factors associated with fetal losses in treated antiphospholipid syndrome pregnancies: a multivariate analysis / F. Carmona, J. Font, M. Azulay et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2001. – V. 46. – P. 274–279.
13. *Shoenfeld Y.* Lessons from experimental APS models / Y. Shoenfeld, L. Ziporen // *Lupus.* – 1998. – V. 7. – P. 158–161.
14. *Salmon J.E.* Antiphospholipid antibodies and pregnancy loss: a disorder of inflammation / J.E. Salmon, G. Girardi // *J. Reprod. Immunol.* – 2008. – V. 77. – P. 51–56.
15. *Pierangeli S.S.* Antiphospholipid antibodies and the antiphospholipid syndrome: pathogenic mechanisms / S.S. Pierangeli, P.P. Chen, E. Raschi // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2008. – V. 3. – P. 236–250.
16. *Francis J.* Impaired expression of endometrial differentiation markers and complement regulatory proteins in patients with recurrent pregnancy loss associated with antiphospholipid syndrome / J. Francis, R. Rai, N.J. Sebire // *Hum. Reprod.* – 2006. – V. 7. – P. 435–442.
17. Ovarian vein thrombosis in the antiphospholipid syndrome / M. André, I. Delévaux, Z. Amoura et al. // *Arthritis Rheum.* – 2004. – V. 1. – P. 183–186.
18. *Berman J.* TNF-alpha is a critical effector and a target for therapy in antiphospholipid antibody-induced pregnancy loss / J. Berman, G. Girardi, J.E. Salmon // *J. Immunol.* – 2005. – V. 174 (1). – P. 485–490.
19. *Urbanus R.T.* Current insight into diagnostics and pathophysiology of the antiphospholipid syndrome / R.T. Urbanus, R.H. Derksen, P.G. de Groot // *Blood Rev.* – 2008. – V. 22. – P. 93–105.
20. Euro-Phospholipid Project Group. Antiphospholipid syndrome: clinical and immunologic manifestations and patterns of disease expression in a cohort of 1000 patients / R. Cervera, J.C. Piette, J. Font et al. // *Arthritis Rheum.* – 2002. – V. 46. – P. 1019–27.
21. *Erkan D.* New treatments for antiphospholipid syndrome / D. Erkan, M.D. Lockshin // *Rheum. Dis. Clin. North Am.* – 2006. – V. 32 (1). – P. 129–148.
22. *Derksen R.H.* Management of the obstetric antiphospholipid syndrome / R.H. Derksen, M.A. Khamashta, D.W. Branch // *Arthritis Rheum.* – 2004. – V. 50. – P. 1028–39.
23. Clinical significance of different antiphospholipid antibodies in the WAPS (warfarin in the antiphospholipid syndrome) study / M. Galli, G. Borrelli, E.M. Jacobsenet et al. // *Blood.* – 2007. – V. 110. – P. 1178–1183.
24. *Espinosa G.* Thromboprophylaxis and obstetric management of the antiphospholipid syndrome / G. Espinosa, R. Cervera // *Expert Opin. Pharmacother.* – 2009. – V. 4. – P. 601–614.
25. *Farquharson R.G.* Antiphospholipid syndrome in pregnancy: a randomized controlled trial of treatment / R.G. Farquharson, S. Quenby, M. Greaves // *Obstet. Gynecol.* – 2002. – V. 100. – P. 408–413.

СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО АКУШЕРСЬКИЙ АНТИФОСФОЛІПІДНИЙ СИНДРОМ

В.Ю. Трифонов, В.Ю. Прокопюк

В обзорі відображені історичні аспекти вивчення антифосфоліпідного синдрому в акушерстві, описані сучасні погляди на етіологію, епідеміологію, патогенез, морфологічні прояви, класифікацію, клінічну картину, профілактику та лікування антифосфоліпідного синдрому.

Ключові слова: антифосфоліпідний синдром, акушерська патологія, діагностика, профілактика і лікування.

MODERN CONCEPTS OF OBSTETRIC ANTIPHOSPHOLIPID SYNDROME

V.Yu. Trifonov, V.Yu. Prokopyuk

The review reflects the historical aspects of the study of antiphospholipid syndrome in obstetrics, describes the modern views on etiology, epidemiology, pathogenesis, morphological manifestations, classification, clinical manifestation, prevention and treatment of obstetric antiphospholipid syndrome.

Key words: antiphospholipid syndrome, obstetric pathology, diagnosis, profilaxis and therapy.

Поступила 11.01.10

ВОЗРАСТ МАНИФЕСТАЦИИ ПСОРИАЗА: КОРРЕЛЯЦИИ В РОДСТВЕННЫХ ПАРАХ

А.М. Федота, П.П. Рыжко, Л.А. Атраментова*

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

** Харьковской областной клинической кожно-венерологической диспансер № 1*

Проанализирована генеалогическая информация о 480 больных псориазом. Возраст манифестации заболевания исследован в 70 семьях. Рассчитан средний возраст начала псориаза в парах родственников. Коэффициент корреляции по возрасту манифестации между родителями и потомками составил $r=0,47 \pm 0,11$, $p < 0,001$.

Ключевые слова: псориаз, возраст манифестации, антиципация.

Псориаз – генодерматоз с высоким значением генетической компоненты, характеризуется клиническим полиморфизмом и предполагаемой генетической гетерогенностью. Классический генетический анализ приводил к принятию различных моделей наследования, среди которых как простые менделевские, так и полигенные с эффектом главного гена [1–3]. Методы молекулярной генетики позволили описать ряд кандидатных генов псориаза: IL23R, IBD17 с локализацией на хромосоме 1p31.3, PSORS4 на хромосоме 1q21, HLA-C, PSORS1 (локализован на 6p21.3), PSORS8 (16q) и др. [4–7]. Приведённое разнообразие генов объясняет варьирование фенотипических характеристик у пробандов не только в пределах единой популяции, но и в пределах одной родословной.

Одним из наиболее наглядных и доступных для анализа проявлений генетической гетерогенности и клинического полиморфизма псориаза является возраст манифестации заболевания. Этот показатель обычно оценивают при анализе родственных корреляций и широко распространённого эффекта антиципации – более раннего начала заболевания в младших поколениях.

Точный учёт возраста, в котором проявляется болезнь, важен в прогностическом смысле. Он позволяет оценивать возрастной интервал возможной манифестации заболевания и оптимизировать формирование групп риска. Группа риска – это объект целенаправленной профилактики, психологической коррекции, профессиональной ориентации с учётом возможного развития псориаза [8]. Цель данного исследования – анализ эффектов корреляции и антиципации одной из фенотипических характерис-

тик псориаза – возраста манифестации заболевания.

Материал и методы. Сбор материала проведён в Харьковском областном клиническом кожно-венерологическом диспансере № 1. Методом единичной регистрации выявлены семьи больных псориазом, в которых учитывали число больных и здоровых родственников и возраст манифестации псориаза у пробанда и его родственников. Проанализированы родословные 480 больных псориазом (180 женщин и 300 мужчин). Возраст больных на момент обследования варьировал от 14 до 82 лет. В 70 родословных обнаружены конкордантные родственные пары «родитель–потомок» с данными о возрасте манифестации заболевания. Проверка распределения возраста манифестации на соответствие нормальному закону проведена с помощью критерия W Шапиро–Уилка. Вычислен коэффициент корреляции Пирсона (r) и его статистическая ошибка (s_r). Сравнение средних арифметических в парах родственников проведено с использованием t -критерия Стьюдента. Гипотеза о равном соотношении полов проверена с помощью критерия χ^2 [9].

Результаты и их обсуждение. Анализ возраста манифестации псориаза у пробандов и их больных родственников в большинстве пар «родитель–потомок» показал, что у потомка псориаз начинается в более раннем возрасте (табл. 1), демонстрируя эффект антиципации [10] для этого генодерматоза.

Среди 480 пробандов было 62,5 % мужчин и 37,5 % женщин, что статистически значительно отличается от теоретически ожидаемого распределения полов 1 : 1 ($p < 0,05$). Выявленное отклонение в соотношении полов среди больных требует объяснения.

Таблиця 1. Средний возраст манифестации псориаза

Родственные пары	n	Средний возраст манифестации, $x \pm s_x$	
		родитель	потомок
Родитель–потомок	70	30,41±1,35	22,75±1,14
Родитель–дочь	26	31,68±2,46	23,20±2,31
Родитель–сын	44	29,68±1,59	21,70±1,20
Мать–дочь	3	24,33±3,18	13,00±3,79
Мать–сын	16	30,94±2,82	20,56±1,89
Отец–дочь	23	32,68±2,70	24,59±2,46
Отец–сын	28	28,96±1,88	22,36±1,53
Мать–потомок	19	29,89±2,47	19,37±1,78
Отец–потомок	51	30,60±1,62	23,34±1,39

Примечание. $p < 0,05$.

Одной из причин этого является особенность форм организации медицинской помощи населению. Мужчины, как известно, подвергаются обязательному осмотру дерматологом в военкоматах, ведомственных учреждениях оборонного, охранного значения и др. Можно предположить, что необязательность осмотра дерматологами женщин приводит к недоучёту больных этого пола.

Имеет значение и общий недоучёт больных псориазом. По нашим данным, реальная распространённость псориаза на порядок выше статистически учтённой. Это связано с тем, что при псориазе больные не всегда обращаются за помощью в специализированные медицинские учреждения. При исследовании популяционной выборки нами было установлено, что распространённость псориаза в Харькове составляет 0,66 %, что сопоставимо с популяционной частотой в этом городе (0,855 %) и в европейских популяциях (0,6–1,4 %) [11]. По

данным официальной статистики, распространённость псориаза в Харькове ориентировочно составляет 0,1 %.

Соотношение полов пробандов в 70 конкордантных парах «родитель–потомок» (51 мужчина и 19 женщин) значительно не отличается от соотношения полов в общей выборке ($\chi^2_{\text{факт}} = 3,16$, $p > 0,05$). Величина среднего коэффициента корреляции ($r = 0,47$; $p < 0,001$) для возраста манифестации псориаза у родителей и потомков сопоставима со значением генерального коэффициента корреляции для родственников первой степени родства, если бы возраст манифестации описывался простой моделью полигенного аутосомного признака. В таком случае коэффициент корреляции (r) составляет 0,5. Однако полученные коэффициенты корреляции, представленные в табл. 2, лежат в пределах от 0,18 до 0,69, что указывает на необходимость их анализа в каждой исследуемой родственной паре.

Таблиця 2. Коэффициенты корреляции между родственниками по возрасту манифестации псориаза

Родственные пары	n	$r \pm s_r$	$t_{\text{факт.}}$	$t_{\text{ст.}}$	p
Мать–дочь	3	–	–	–	–
Мать–сын	16	0,18±0,26	0,68	2,14	>0,05
Мать–потомок	19	0,19±0,26	0,79	2,11	>0,05
Отец–дочь	23	0,69±0,15	4,58	3,82	<0,001
Отец–сын	28	0,31±0,18	1,69	2,06	>0,05
Отец–потомок	51	0,55±0,11	4,65	3,46	<0,001
Родитель–дочь	26	0,69±0,14	4,67	3,75	<0,001
Родитель–сын	44	0,25±0,14	1,67	2,06	>0,05
Родитель–потомок	70	0,47±0,11	4,39	3,46	<0,001

В идеальном случае количество потоков обоого пола от поражённых матерей и отцов должно соотноситься как 1:1:1:1. В действительности же численность конкордантных по псориазу родственных пар далека от идеальной: «мать–дочь» ($n=3$), «мать–сын» ($n=16$), «отец–дочь» ($n=23$), «отец–сын» ($n=28$), $p<0,01$. Это соотношение может быть обусловлено как смещением в учёте, так и особенностями наследования.

Между возрастом манифестации псориаза у родителей и потомков имеется прямая связь. Более сильная корреляция обнаружена в парах «отец–потомок» ($r=0,55$). В парах «мать–потомок» этот показатель почти в три раза меньше ($r=0,19$). При сравнении названных показателей между собой получена статистически значимая разница ($t_{\text{факт}}=3,22$, $t_{\text{ст.}}=2,66$, $p<0,01$). При сравнении коэффициентов корреляции в родственных парах с учётом пола потомка отмечена тенденция, показывающая, что выраженность признака у дочерей ($r=0,69$) в большей степени, чем у сыновей ($r=0,25$), связана с его проявлением у родителей. Эта тенденция сохраняется и при анализе дифференцированных пар по полу и родителя и потомка, особенно в парах «отец–дочь», «отец–сын».

Более сильная корреляция в отцовских парах по сравнению с материнскими и меньшая численность последних (особенно пар «мать–дочь») дали основание выдвинуть ряд соображений относительно причин наблюдаемого явления. Они касаются связи псориаза с особенностями передачи и функционированием половых хромосом. Так, значительно более низкое число пар «мать–дочь», чем пар «мать–сын», может быть связано с тем, что дочь получает от матери одну из двух X-хромосом с вероятностью 0,5, а затем у дочерей, получивших X-хромосому с «кандидатными» генами псориаза, мозаицизм, вызванный лайонизацией X-хромосомы, обуславливает отсутствие «псориатического фенотипа». По этим при-

чинам и может наблюдаться недоучёт части пар «мать–дочь», не попавших в данную выборку. И мать и дочь мозаичны по X-хромосоме, а поскольку инактивация каждой из X-хромосом происходит случайно, мать и дочь могут не совпадать по мозаицизму. Таким образом, функционирование предполагаемых генов псориаза, локализованных в X-хромосоме, у матери дочери может не совпадать, что ослабляет сходство их фенотипов. У сыновей функционально активна единственная X-хромосома, полученная от матери. Поэтому экспрессия генов у сыновей может иметь половинное сходство с матерью. Эта разница и может обусловить особенности коэффициентов корреляции.

Разница в количестве пар «отец–дочь» ($n=23$) и «отец–сын» ($n=28$) не существенна, тогда как коэффициент корреляции по возрасту манифестации псориаза в паре «отец–дочь» ($r=0,69$) в два раза выше, чем в паре «отец–сын» ($r=0,31$). Поскольку ни сыновья, ни дочери не получают цитоплазматических генов отца, различия будут обусловлены унаследованной X- или Y-хромосомой.

Анализ генетических карт хромосом человека, представленный в литературе [12, 13], показывает, что X- и Y-хромосомы содержат гомологичные последовательности, между которыми может проходить обмен. Например, в псевдоаутосомном регионе (PAR) на конце короткого плеча X-хромосомы (Xpter-p22.32) локализован ген ацетилсеротонинметилтрансферазы (ASMT, OMIM 300015), которая катализирует последний этап синтеза мелатонина, изменения которого описаны у больных псориазом [14]. Гомологичная последовательность обнаружена в Y-хромосоме – ген ацетилсеротонинметилтрансферазы (ASMT, OMIM 402500) локализован в псевдоаутосомном регионе Ypter-p11.2. Вероятно, манифестация псориаза как у мужчин, так и у женщин может быть связана с функционированием обеих половых хромосом.

Литература

1. Heredity and psoriasis / D.C. Abele, R.L. Dobson, S.B. Graham, C. Hill // Arch. Dermatol. – 1963. – V. 88. – P. 38–47.
2. Мордовцев В.И. Современные концепции по патогенезу псориаза / В.И. Мордовцев, А.Ю. Прохоров, И.В. Старков // Вестн. дерматол. и венерол. – 1987. – № 7. – С. 28–33.
3. Рыжко П.П. Генодерматозы: буллёзный эпидермолиз, ихтиоз, псориаз: Монография / П.П. Рыжко, А.М. Федота, В.М. Воронцов. – Харьков: Фолио, 2004. – 334 с.
4. A phase I study evaluating the safety, pharmacokinetics, and clinical response of a human IL-12p40 antibody in subjects with plaque psoriasis / C.L. Kauffman, N. Aria, E. Toichi et al. // J. Invest. Derm. – 2004. – V. 123. – P. 1037–1044.

5. Characterization of the loricrin (LOR) gene as a positional candidate for the PSORS4 psoriasis susceptibility locus / E. Giardina, F. Capon, M.C. De Rosa et al. // *Ann. Hum. Genet.* – 2004. – V. 68. – P. 639–645.
6. Sequence and haplotype analysis supports HLA-C as the psoriasis susceptibility 1 gene / R.P. Nair, P.E. Stuart, I. Nistor et al. // *Am. J. Hum. Genet.* – 2006. – V. 78. – P. 827–851.
7. Exclusion of CARD15/NOD2 as a candidate susceptibility gene to psoriasis in the Italian population / P. Borgiani, L. Vallo, M.R. D'Apice et al. // *Europ. J. Derm.* – 2002. – V. 12. – P. 540–542.
8. К вопросу генетического прогноза развития псориаза / П.П. Рыжко, А.М. Федота, Л.А. Атраментова и др. // *Зб. наук. праць «Сучасні проблеми в дерматології, косметології та управління охороною здоров'я»*. – Харків: Основа, 1998. – Вип. 2. – С. 137–145.
9. *Armitage P. Statistical methods in medical research* / P. Armitage, G. Berry. – 3rd ed. – Blackwell Scientific Publications, 1994. – 620 p.
10. Эффект антиципации при наследовании псориаза / А.М. Федота, А.И. Безродная, Е.И. Винокурова, Л.А. Атраментова // *Эксперим. і клін. медицина* – 2009. – № 3. – С. 43–46.
11. *Федота А.М. Генетическое исследование псориаза: автореф. дис. ... канд. биол. наук.* Харьк. гос. ун-т. – Харьков, 1998. – 18 с.
12. Localization of the hydroxyindole-O-methyltransferase gene to the pseudoautosomal region: implications for mapping of psychiatric disorders / H. Yi, S.J. Donohue, D.C. Klein, O.W. McBride // *Hum. Molec. Genet.* – 1993. – V. 2. – P. 127–131.
13. Human hydroxyindole-O-methyltransferase: presence of LINE-1 fragment in a cDNA clone and pineal mRNA / S.J. Donohue, P.H. Roseboom, H. Illnerova et al. // *DNA Cell Biol.* – 1993. – V. 12. – P. 715–727.
14. *Решетняк О.В. Порухення функціональної активності епіфіза та імунітету хворих на звичайний псориаз з урахуванням добових, сезонних біоритмів та їх корекція: автореф. дис. ... канд. мед. наук.* – Харків: АМН України, 2002. – 18 с.

КОРЕЛЯЦІЯ МІЖ РОДИЧАМИ ЗА ВІКОМ МАНІФЕСТАЦІЇ ПСОРИАЗУ

О.М. Федота, П.П. Рыжко, Л.О. Атраментова

Проаналізована генеалогічна інформація про 480 хворих на псориаз. Вік маніфестації захворювання було досліджено у 70 сім'ях. Розраховано вік початку захворювання у парах родичів. Коефіцієнт кореляції між віком маніфестації псориазу у батьків і нащадків склав $r=0,47\pm 0,11$, $p<0,001$.

Ключові слова: псориаз, вік маніфестації, антиципация.

CORRELATION BETWEEN RELATIVES ON AGE OF DEMONSTRATION PSORIASIS

A.M. Fedota, P.P. Ryzhko, L.A. Atramentova

Genealogical information of 480 patients with psoriasis had investigated. Age of manifestation of disease was analyzed in 70 families. The coefficient correlation on age of manifestation between parents and offsprings in psoriasis is $r=0,47\pm 0,11$, $p<0,001$.

Key words: psoriasis, age of demonstration, anticipation.

Поступила 05.04.10

ЗАСТОСУВАННЯ СТАНДАРТІВ ПРОФІЛАКТИКИ, ДІАГНОСТИКИ Й ЛІКУВАННЯ ПЕРЕДПУХЛИННИХ ЗАХВОРЮВАНЬ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ У ХІРУРГІВ ПОЛІКЛІНІКИ І ЇХ УДОСКОНАЛЕННЯ

О.А. Короп

Харківська медична академія післядипломної освіти

Показано застосування стандартів у хворих на передпухлинні захворювання молочних залоз в хірургічному відділенні поліклініки Харківської обласної студентської лікарні за 2005–2009 рр. Приведені кількісні показники використання цих стандартів в амбулаторно-поліклінічних умовах.

Ключові слова: *стандарты, передпухлинні захворювання молочної залози, амбулаторно-поліклінічні установи.*

Захворюваність на рак молочної залози в Україні має тенденцію до зростання і становить 61,2 на 100 тис. жіночого населення. Смертність від цієї хвороби складає 30,2 на 100 тис. жіночого населення [1].

Однією з основних причин високого рівня інвалідизації і смертності жінок від раку молочної залози є низький рівень профілактичних заходів і несвоєчасна діагностика передпухлинних захворювань. Вирішення проблеми поширеності раку молочної залози, яка посідає провідне місце у структурі онкологічної патології жіночого населення більшості країн світу, значною мірою залежить від впровадження сучасних стандартів профілактики і діагностики передпухлинних захворювань молочної залози, застосування і удосконалення відповідних технологій.

Протягом останнього десятиріччя спостерігається зростання числа доброякісних захворювань молочних залоз, до яких відносяться епітеліальні (аденома, фіброаденома, аденофіброма, папіломи молочних протоків), неепітеліальні (фіброма, ліпома, хондрома, остеома, ангиома) й кістозні доброякісні пухлини (молочна кіста, мастопатія), які діагностуються у 60–80 % жінок репродуктивного віку [2].

В сучасних умовах організм жінки знає численних шкідливих факторів зовнішнього середовища, які впливають на її внутрішній статус. Патологічні зміни, які виникають в органах серцево-судинної, ЦНС, центральної нервової, травної, ендокринної систем, призводять до порушень гормональної регуляції внаслідок прямого і опосередкованого впливу, що відбивається на структурі і функції молочних залоз.

Встановлені фактори, що сприяють появі і розвитку патології молочних залоз. До цих факторів відносяться: спадковість, вік жінки понад 40 років, порушення менструальної і статевих функцій, певні особливості акушерського і гінекологічного анамнезу, травми і запальні ураження молочних залоз, ожиріння, тривалий психічний стрес, який призводить до зміни секреторної функції ендокринних залоз, захворювання щитовидної залози й деякі порушення функції гепатобіліарної системи (гепатит, холангіт, гепатохолецистит) [3–5].

Найпоширенішим доброякісним захворюванням молочної залози є мастопатія, яка класично описана ще у 1838 р. J. Velrean. На мастопатію хворіють 20–60 % жінок, частіше у віці 30–50 років [4, 6].

Метою роботи було застосування в практику хірургів поліклініки нових і удосконалення діючих нормативних матеріалів щодо профілактики, діагностики і лікування хворих на передпухлинні захворювання молочної залози.

Матеріал і методи. Матеріалом дослідження були результати обстеження і лікування 624 хворих на передпухлинні захворювання молочної залози, які вперше звернулись до хірургів поліклініки Харківської обласної студентської лікарні протягом 2005–2009 р. Була проведена експертна оцінка амбулаторних карт хворих щодо відповідності лікувально-діагностичних заходів і диспансеризації діючим нормативним матеріалам, а саме «Інструкції по формуванню та диспансерному нагляду груп підвищеного ризику злоякісних новоутворень», затвердженої Наказом МОЗ України № 192 від 07.04.1986 р., і «Клінічним

протоколам з акушерської та гінекологічної допомоги», затвердженим Наказом МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. [7, 8].

Результати та їх обговорення. Дані про розподіл хворих на передпухлинні захворювання молочної залози по роках спостереження наведені в табл. 1. Серед цих захворювань найбільшу вагу склали мастопатії – 442 хворих (70,8 %), потім фіброаденоми – 176 (28,2 %), полімастії (додаткові молочні залози) були у 6 хворих (1,0 %).

Таблиця 1. Кількість хворих на передпухлинні захворювання молочної залози по роках спостереження

Захворювання	2005	2006	2007	2008	2009
Мастопатія	117	70	58	106	91
Фіброаденома	43	13	28	27	65
Полімастія	2	1	1	1	1
Всього:					
абс. ч.	162	84	87	134	157
%	26,0	13,4	13,9	21,5	21,2

До певної кількості хворих на передпухлинні захворювання молочної залози слід застосувати відповідні стандарти первинної і вторинної профілактики. Первинна профілактика включала проведення з контингентом населення, що обслуговується, переважно зі студентами, бесід про шкідливий вплив тютюнопаління, надмірного вживання алкоголю, зайвої ваги, гіподинамії, стресових ситуацій і надмірного сонячного опромінення і здійснювалась як один із розділів роботи працівників хірургічного відділення під час проведення профілактичних оглядів і на амбулаторному прийомі. Заходи вторинної хірургічної профілактики полягали у ранньому виявленні доброякісних дисгормональних захворювань молочної залози, своєчасному консультуванні хворих у гінеколога і мамолога та своєчасній корекції гормональних розладів, які є передумовою розвитку пухлин. Головна сутність заходів вторинної профілактики полягала у своєчасному обстеженні хворих на передпухлинні захворювання молочної залози і проведенні відповідних лікувальних консервативних, оперативних і оздоровчих заходів.

Діагностика передпухлинних захворювань молочної залози здійснювалась згідно з діючими стандартами з проведенням загального і локального зовнішнього огляду, пальпації молочних залоз, призначенням і виконанням інструментальних методів до-

слідження (оскільки вік хворих не досягав 35 років, проводилась УЗД молочних залоз і додатково доплерографія), проведенням консультації гінеколога і мамолога спеціалізованого медичного закладу (Харківського обласного онкологічного диспансеру чи Харківського НДІ медичної радіології).

Вимоги діючих стандартів обстеження і діагностики передпухлинних захворювань молочної залози були додержані у 88,1 % хворих жінок: при наявності фіброаденоми – у 80,1 %, мастопатій – у 88,0 %, при полімастії були обстежені усі хворі (табл. 2). Основною причиною, що обумовила неповне використання стандартів обстеження і діагностики передпухлинних захворювань молочної залози, було невиконання хворими призначень лікаря щодо діагностичних заходів.

Таблиця 2. Додержання стандартів діагностики у хворих на гнійно-септичні захворювання м'яких тканин за 2005–2009 рр.

Захворювання	Загальне число хворих	Кількість випадків додержання стандартів діагностики	
		абс. ч.	%
Мастопатія	442	389	88,0
Фіброаденома	176	155	80,1
Полімастія	6	6	100
Всього	624	550	88,1

Тактичний стандарт лікування хворих передбачав додержання призначень фахівців онкологічної служби щодо консервативного лікування 421 (95,2 % від загальної кількості хворих на фіброзно-кістозну мастопатію) пацієнтки на дифузну форму фіброзно-кістозної мастопатії (у тому числі і 21 (4,8 %) оперований з вузловою формою фіброзно-кістозної мастопатії й фіброаденомами молочної залози у спеціалізованих лікувально-профілактичних установах).

Єдиного алгоритму лікування фіброзно-кістозної мастопатії на сьогодні немає. Кожна пацієнтка вимагає індивідуального підходу, що обумовлює доцільність використання запропонованих методів лікування того лікаря, що її лікує. При мінімальній підозрі на малігнізацію пацієнтка підлягає консультуванню лікаря-мамолога спеціалізованого (онкологічного) медичного закладу. Гіпердіагностика і помилкова тривога дозволяють уникнути стратегічної по-

милки, що важливо для здоров'я хворої жінки.

Лікувальний стандарт у хворих на фіброзно-кістозну мастопатію передбачав корекцію дієти як першу умову при лікуванні передпухлинних захворювань молочної залози. Експерименти і клінічні дослідження показали, що існує тісний зв'язок між вживанням метилксантинів (кофеїн, теофілін, теобромін) і розвитком фіброзно-кістозної мастопатії, тому що ці сполуки сприяють розвитку фіброзної тканини і утворенню рідини в кістах. Обмеження продуктів, які містять метилксантини (кава, чай, шоколад, какао, кола), або повна відмова від них може значно зменшити біль і відчуття набухання молочних залоз [9].

Як фіброзно-кістозна мастопатія, так і рак молочної залози є наслідком порушень діяльності кишечника, хронічних запорів, зміненої кишкової мікрофлори і недостатньої кількості клітковини в щоденному раціоні. При цьому відбувається реабсорбція вже виведених із кишечника естрогенів, що обумовлювало необхідність вживання їжі, багатой на клітковину, і достатньої кількості рідини (не менше 1,5–2,0 л на день). За умови утилізації естрогенів у печінці будь-які порушення дієти, що погіршують або обмежують нормальну діяльність печінки (багата на жир їжа, алкоголь, інші гепатотоксичні речовини), з часом впливають на підвищення рівня естрогенів в організмі.

Всім хворим на дифузну форму мастопатії хірургами призначались негормональні препарати – вітаміни (аевіт, декамевіт, вітамін Е та ін.), заспокійливі засоби (валеріана лікарська або пустирник), ензими (вобензим), а також комбінований препарат з екстрактів лікарських трав «Мастодинон» (Біонорика АГ, Німеччина), дія якого полягає у зниженні підвищеного рівня пролактину, зменшенні набряку молочних залоз і больового синдрому (мастодинії), зворотному розвитку дегенеративних змін тканин

молочних залоз. Цей препарат входить до стандарту лікування дисгормональних захворювань молочної залози згідно [8]. Крім того, хворим було призначено препарат місцевого застосування «Прожестожель».

Хворі на фіброаденому молочної залози після оперативного лікування знаходяться під диспансерним наглядом хірурга поліклініки протягом усього терміну навчання у вищому навчальному закладі.

Хворі на полімастію після УЗД були оперовані в хірургічному відділенні поліклініки обласної студентської лікарні з подальшим гістологічним дослідженням вилученого під час операції матеріалу.

Висновки

1. У переважної частини хворих на передпухлинні захворювання молочної залози, особливо при фіброзно-кістозних мастопатіях, застосовано діючі стандарти обстеження і діагностики. Загальний показник додержання стандартів діагностики при передпухлинних захворюваннях молочної залози склав 88,1 %. Неповне виконання стандартів було обумовлено невиконанням хворими призначень лікаря щодо діагностичних заходів.

2. Удосконалення діагностичних технологій у хірургів поліклініки полягало в обґрунтованій оптимізації обсягів обстеження хворих, зокрема проведенні доплерографії як методу раннього виявлення злоякісних пухлин та обов'язковому консультуванні у гінеколога і мамолога.

3. Хворі на вузлову форму фіброзно-кістозної мастопатії та фіброаденоми молочної залози повинні своєчасно направлятися у спеціалізовані онкологічні заклади для проведення хірургічного лікування в умовах стаціонара.

Перспективність дослідження полягає в подальшому удосконаленні діагностичних і лікувальних технологій у хірургів поліклініки при передпухлинних захворюваннях молочної залози.

Література

1. Шалимов С.А. Справочник по онкологии / С.А. Шалимов, Ю.А. Гриневиц, А.Ф. Возианов. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: Здоров'я, 2008. – С. 379–397.
2. Андреева Е.Н. Основные аспекты этиологии и патогенеза фиброзно-кистозной болезни молочной железы / Е.Н. Андреева, Е.В. Леднева // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 6. – С. 7–9.
3. Дедов И.И. Биоритмы гормонов / И.И. Дедов, В.И. Дедов. – М., 1992. – 126 с.
4. Летагин В.П. Мастопатия / В.П. Летагин // Рус. мед. журн. – 2000. – Т. 8, № 11. – С. 468–472.
5. Манушарова Р.А. Фиброзно-кистозная мастопатия: клиника, диагностика и лечение / Р.А. Манушарова, Э.И. Черкезова // Леч. врач. – 2004. – № 10. – С. 62–65.

6. Смоланка І.І. Фіброзно-кістозна мастопатія / І.І. Смоланка, А.О. Ляшенко // Consilium Medicum Ukraina. – 2007. – Т. 1, № 6. – С. 11–18.

7. Наказ МОЗ УРСР № 192 від 07.04.1986 р. «Про затвердження Інструкції по формуванню та диспансерному нагляду груп підвищеного ризику злоякісних новоутворень».

8. Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004 р. «Про затвердження Клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».

9. Балтиня Д. Консервативное лечение фиброзно-кистозной болезни (мастопатии) / Д. Балтиня, А. Сребный // Режим доступа: www.mastopatia.ru/artc2.html.

ПРИМЕНЕНИЕ СТАНДАРТОВ ПРОФИЛАКТИКИ, ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ХИРУРГОВ ПОЛИКЛИНИКИ И ИХ УСОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ

О.А. Короп

Показано применение стандартов у больных предопухолевыми заболеваниями молочных желез в хирургическом отделении поликлиники Харьковской областной студенческой больницы за 2005–2009 г. Приведены количественные показатели использования этих стандартов в амбулаторно-поликлинических условиях.

Ключевые слова: стандарты, предопухолевые заболевания молочной железы, амбулаторно-поликлинические учреждения.

APPLICATION OF STANDARDS OF PROPHYLAXIS, DIAGNOSTICS AND TREATMENT PRE-TUMOUR DISEASES OF SUCKLING GLAND FOR SURGEONS OF POLICLINIC AND THEIR IMPROVEMENT

О.А. Короп

Application of standards is rotined at the pre-tumour diseases of suckling glands in the surgical separation of policlinic of the Kharkov regional student hospital after 2005–2009 years. The quantitative indexes of the use of these standards of quality are resulted in ambulatory policlinic terms.

Key words: standards, diagnosticians and treatments, pre-tumour diseases of suckling glands, ambulatory-policlinic establishments.

Поступила 11.02.10

МИКРОФЛОРА ПОЛОСТИ РТА, ДИСБАКТЕРИОЗ И ПУТИ ЕГО КОРРЕКЦИИ ПРОБИОТИКАМИ

*И.И. Соколова, К.В. Скидан, Л.В. Воропаева, Т.В. Томилина,
С.И. Герман, Ю.А. Слинко, О.Е. Успенский*

Харьковский национальный медицинский университет

Представлены современные сведения относительно микроэкологии полости рта, её значения в обеспечении стабильности среды и развитии дисбиоза. Дана характеристика современных препаратов, являющихся перспективным направлением в комплексном лечении стоматологической патологии.

Ключевые слова: *полость рта, микроорганизмы, дисбактериоз, бактериальные препараты.*

Человек взаимодействует с различными микроорганизмами с раннего детства до глубокой старости. Ни один из негативных факторов не влияет на организм человека настолько постоянно и масштабно, как бактерии. Вследствие борьбы с ними организм изнашивается, в нём развиваются хронические неспецифические заболевания, а также нарушения, которые согласно традиционным представлениям являются неотъемлемой частью процесса старения [1, 2].

Микроорганизмы, размножаясь в различных участках организма человека, формируют микроэкологические системы – так называемые биотопы. Существует около десятка таких биотопов, основными из которых являются полость рта, желудок, тонкая кишка, толстая кишка, верхние и нижние отделы дыхательной системы, влагалище, кожные покровы.

Общая численность микроорганизмов, обитающих в различных биотопах человеческого организма, достигает величины порядка 10^{15} , то есть число микробных клеток примерно на два порядка превышает число собственных клеток макроорганизма. Самая значительная часть (около 60 %) микрофлоры заселяет различные отделы желудочно-кишечного тракта, примерно 15–16 % приходится на ротоглотку. Урогенитальный тракт, исключая вагинальный отдел (9 %), заселён довольно слабо (2 %). Остальная часть микроорганизмов (10–14 %) приходится на кожные покровы [1].

Полость рта является одной из уникальных экологических систем, обеспечивающей жизнедеятельность многих микроорганизмов. В настоящее время работами многих авторов убедительно доказана роль мик-

рофлоры полости рта в этиологии и патогенезе кариеса зубов, заболеваний пародонта [2–7]. Поэтому знания микробиологии полости рта для врача-стоматолога имеют в настоящее время актуальное теоретическое и практическое значение.

Каждому человеку присущи индивидуальный генетически обусловленный спектр микроорганизмов и их сочетаний. Данные индивидуальные различия в количестве микроорганизмов полости рта у здоровых лиц зависят от многих факторов: возраста, характера питания, гигиенического ухода за полостью рта, её анатомических особенностей, гормонального статуса, состояния различных органов. Вместе с тем количественный и качественный состав микробной флоры полости рта у здорового человека является относительно стабильным благодаря существованию ряда факторов, обеспечивающих постоянство состава микроорганизмов полости рта. К ним относятся степень увлажнённости слюной; бактерицидные свойства слюны за счёт содержания лизоцима, SIgA, β -лизинов, полиморфноядерных лейкоцитов; предпочтение жёсткой пищи; состояние общего клеточного и гуморального иммунитета [3, 4].

Но ведущее место в системе антимикробной защиты принадлежит нормальной аутофлоре слизистой оболочки полости рта. Термин «нормальная» микрофлора указывает на популяцию микроорганизмов, которая заселяет слизистую оболочку полости рта здоровых людей и принимает участие в метаболизме пищевых продуктов, защищает от высоковирулентных бактерий путём блокирования рецепторов эпителиоцитов от адгезии болезнетворных бактерий, стиму-

лирует иммунный ответ, вырабатывает биологически активные вещества, регулирующие многие обменные процессы. Постоянство микробного состава ротовой полости поддерживается во многом благодаря свойству нормальной микрофлоры противостоять патогенным и условно-патогенным микроорганизмам вследствие выработки антибиотиков (низина, диплококцина, ацидофилина, лактоцидина, лактолина, бревина), метаболитов с антибиотической активностью, органических кислот (молочной, уксусной, α -кетоглутаровой и янтарной) [2, 4, 8].

Присутствие в полости рта постоянной микробной флоры необходимо расценивать как биологическую и физиологическую особенность нормального здорового человека, демонстрирующую факт единства организма человека с внешней средой, а не как признак патологического состояния.

Впервые на существенную роль нормальной микрофлоры в жизнедеятельности человека и поддержании его здоровья указал выдающийся отечественный учёный И. И. Мечников [9]. Он считал, что молочно-кислая диета способствует уменьшению количества патогенных микроорганизмов и называл молочно-кислые продукты «продуктами долголетия». Именно И.И. Мечников впервые предложил поддерживать нормальную микрофлору кишечника на оптимальном уровне с помощью микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности. В настоящее время известно, что *Lactobacillus acidophilus* и *Lactobacillus casei* стимулируют иммунные реакции, включая фагоцитоз, активность натуральных киллеров и продукцию антителообразующих клеток, например, специфических секреторных антител против β -лактоальбумина и казеина. Бифидобактерии стимулируют лимфоидный аппарат, синтез иммуноглобулинов, увеличивают уровень пропердина и комплемента, повышают активность лизоцима и способствуют уменьшению проницаемости сосудисто-тканевых барьеров для токсических продуктов патогенных и условно-патогенных микроорганизмов. Сочетанное действие аутохтонной микрофлоры (бифидо- и лактобактерий), обеспечивая постоянное антигенное стимулирование иммунной системы, нормализует баланс Th1/Th2, поддерживает высокий уровень лизоцима, секреторного IgA, интерферона, способствует выработке провоспалительных (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α) или противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов [2, 3, 10].

Существует два варианта взаимоотношений микро- и макроорганизма: нейтральное, когда объекты не влияют друг на друга, и симбиотическое. При последнем варианте выделяют разные степени такого взаимодействия: симбиоз, мутуализм, комменсализм и паразитизм. Симбиоз – сосуществование микро- и макроорганизма без негативных последствий. Мутуализм – взаимовыгодное взаимоотношение микро- и макроорганизма. Комменсализм – состояние одностороннего извлечения выгоды из симбиотических взаимоотношений. Паразитизм – антагонистический симбиоз с негативными для макроорганизма последствиями [1].

В настоящее время микробные популяции кожи и слизистых человека принято подразделять на две группы: резидентную и транзиторную. Резидентная (постоянная, индигенная) микрофлора состоит из относительно постоянных видов бактерий, характерных для определённого биотопа и возраста макроорганизма. Резидентная флора способна к быстрому восстановлению в случае её нарушения. Транзиторная (преходящая) флора, состоящая из непатогенных или условно-патогенных микроорганизмов, которые заселяют кожу или слизистые оболочки в течение ограниченного периода времени, не вызывает заболевания. В случае нарушений или гибели резидентной микрофлоры представители транзиторной могут замещать структуру конкретного биотопа и способствовать развитию заболевания [4].

В состав микрофлоры полости рта входят разнообразные микроорганизмы: аутохтонные (присущие данному биотопу) – *Streptococcus species*, *Lactobacillus species*, *Staphylococcus species*, *Micrococcus species*, *Fusobacterium species*, *Veillonella species*, *Bacteroides species*, *Candida species*; аллохтонные (присущие другим биотопам) – *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Bifidobacterium species*, *Klebsiella species*, *Peptostreptococcus species*, *Campylobacter species*; представители микрофлоры окружающей среды (заносная микрофлора) – *Trichomonas*, *Mycoplasma species*, *Mycobacterium species*, *Actinomyces species*, *Leptospira species*, *Aspergillus species* [2, 8].

В настоящее время спектр методов оценки микробной экологии значительно расширился и наряду с такими традиционно используемыми методами, как микроскопия нативного и инактивированного биоматериала (в том числе и электронная),

гистохимические, морфологические исследования, всё чаще используются биотипирование микроорганизмов с определением состава микробных метаболитов в биоматериале, селективная изоляция микроорганизмов конкретного биотопа и их микробных метаболитов, постановка нагрузочных проб с индикаторными микроорганизмами и индикаторными химическими соединениями для определения продуктов их метаболизма и, наконец, ферментативный и молекулярно-генетические методы исследования микробной экологии [1, 11, 12].

Компенсаторные возможности симбиотной микрофлоры небеспредельны, и динамическое равновесие между нормальной и патогенной микрофлорой полости рта может меняться под действием ряда факторов местного и/или общего характера. К местным относятся неадекватная гигиена полости рта (как недостаточный её уровень, так и злоупотребление ополаскивателями, содержащими хлоргексидин); наличие аномалий прикуса, положения отдельных зубов; несанированная полость рта (множественные кариозные полости, минерализованные и неминерализованные зубные отложения, пародонтальные карманы); заболевания тканей пародонта и слизистой оболочки полости рта; дефекты протезирования; ношение ортодонтической аппаратуры; расстройство функции глотания, жевания, слюноотделения, носового дыхания. Среди общих факторов наибольшее значение имеют изменение реактивности организма на фоне общесоматической патологии (особенно патологии кишечника и жёлчного пузыря, язвенной болезни желудка и др.); изменение реактивности организма на фоне инфекционных (острых или хронических), аутоиммунных и эндокринных заболеваний; изменение реактивности организма под действием негативных средовых факторов (ионизирующее излучение, длительная работа на компьютере, производственные контакты с пестицидами, гербицидами, красителями, амиаксодержащими веществами); проживание в экологически неблагоприятных регионах; нерациональное применение антибактериальных препаратов при лечении патологии пародонта, слизистой оболочки полости рта, а также других органов и систем; нерациональное питание (в том числе преднамеренное голодание); курение и приём алкоголя [4, 13].

При действии перечисленных факторов наступает угнетение жизнедеятельности

представителей нормальной аутофлоры с нарушением равновесия (эубиоза) между ней и макроорганизмом и, как следствие, развитием дисбактериоза (дисбиоза).

Дисбактериоз в настоящее время рассматривают как клиничко-лабораторный синдром, возникающий при ряде заболеваний и клинических ситуаций, который характеризуется изменением качественного и/или количественного состава нормофлоры определённого биотопа, транслокацией различных её представителей в несвойственные биотопы, а также метаболическими и иммунными нарушениями, сопровождающимися у части пациентов клиническими симптомами [11].

Следует отметить, что по своей природе дисбактериоз (в том числе полости рта, кишечника) – это явление вторичное, отражающее функциональное состояние конкретной системы организма человека в процессе взаимодействия с окружающей средой и в связи с нарушениями функционирования других систем человеческого организма. Поэтому он не может рассматриваться как самостоятельное заболевание. Но дисбактериоз может приводить к развитию инфекционно-воспалительных поражений органов полости рта, а также поддерживать или усугублять течение уже развившихся патологических состояний. Термин «дисбактериоз» относится сугубо к микробиологическим понятиям, и использовать его в качестве клинического диагноза нельзя.

Степени дисбактериоза полости рта принято оценивать по критерию В.В. Хазановой [14]: дисбиотический сдвиг (характерны незначительные изменения – преобладание одного вида условно-патогенных микроорганизмов при сохранении нормального видового состава микрофлоры полости рта; это компенсированная форма, выраженные клинические признаки заболевания отсутствуют); дисбактериоз I–II степени (субкомпенсированная форма, как правило, с клиническими проявлениями заболевания – более выраженные изменения состава микрофлоры: выявление двух-трёх патогенных агентов на фоне некоторого снижения титра лактобактерий); дисбактериоз III степени (выявляется патогенная монокультура при резком снижении количества или полном отсутствии представителей нормальной микрофлоры); дисбактериоз IV степени (характеризуется наличием ассоциаций патогенных видов бактерий с дрожжеподобными грибами).

Для нормализации и поддержания должных соотношений между представителями флоры полости рта необходимы подавление чрезмерного роста условно-патогенной микрофлоры, регуляция и стабилизация на определённом уровне анаэробного и аэробного звеньев нормофлоры, абсорбция и удаление токсинов и токсических продуктов, восстановление нарушенных функций нормальной микрофлоры, создание и поддержание оптимальных условий, необходимых для функционирования нормоценоза и предупреждения негативных сдвигов (рН среды; иммунокоррекция, направленная на нормализацию функционирования клеточного и гуморального звеньев иммунитета, а также на повышение неспецифической резистентности организма) [15].

В связи с этим перспективным направлением в комплексном лечении патологии полости рта, в частности заболеваний пародонта, является использование бактериальных препаратов, действующих началом которых являются штаммы представителей нормальной микрофлоры с высокими антагонистическими, ферментативными и иммуностимулирующими свойствами [3, 16–20]. Бактериальные препараты применяются как для лечения, так и для профилактики развития дисбактериоза и делятся на несколько групп в зависимости от природы составляющих компонентов: вакцины, биологически активные добавки, эубиотики, пробиотики, пребиотики, синбиотики, бактериофаги.

Вакцины – это препараты, используемые для искусственного создания иммунитета против определённых видов микроорганизмов или их токсинов (Имудон*, ИРС-19*).

Биологически активные добавки – это бифидо- и лактосодержащие лечебно-диетические продукты питания, предназначенные для нормализации работы желудочно-кишечного тракта и восстановления микрофлоры кишечника (Бифи-форм*, Эколакт, Йогурт*).

Эубиотики – это бактериальные препараты, действующим началом которых являются живые лиофильно высушенные культуры представителей нормальной микрофлоры (Бифидумбактерин*, Ацилакт, Лактобактерин*, Колибактерин*, Линекс*, Симбифлор 1*, Симбифлор 2*).

Пробиотики – препараты микробного происхождения, действующим началом

которых являются ферментные системы, способные подавлять рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, способные активировать рост нормальной микрофлоры и участвующие в процессе пищеварения. В течение ряда лет существовало несколько трактовок термина «пробиотик». D.M. Lille и R.J. Stillwell впервые использовали этот термин в 1965 г. с целью обозначения метаболитов, продуцируемых одним микроорганизмом для стимуляции роста других [4]. Термин «пробиотики» в буквальном переводе означает «для жизни» (по отношению к живому организму), в отличие от термина «антибиотики» – «против жизни». R. Parker в 1974 г. термин «пробиотики» предложил для обозначения естественных адьювантов – живых микроорганизмов, введение которых в макроорганизм способствует поддержанию и восстановлению биологического баланса его нормофлоры и оказывает на него положительное действие [4]. R. Fuller (1989) под понятием «пробиотики» подразумевал живые микроорганизмы, которые при введении в корма животных или в состав продуктов питания человека (йогурты) положительно воздействуют на организм путём оздоровления микрофлоры кишечника [4]. G.R.Gibson, M.V. Robefroid (1998) называли пробиотиками живые микроорганизмы (например, штаммы живых бактерий в йогурте), которые должны присутствовать в продуктах в достаточно большом количестве, оставаться стабильными и жизнеспособными как при их хранении, так и после введения в организм; адаптироваться в организме хозяина и оказывать благоприятное влияние на его здоровье [4].

В настоящее время существует уже несколько групп пробиотиков: монокомпонентные – на основе бифидо-, лакто-, коли- или энтеробактерий (Бифидумбактерин*, Бифидин сухой, Лацидофил*, Лактобактерин*, Гастрофарм, Колибактерин*, Колифлорал, Симбифлор и др.); самоэлиминирующиеся (Энтерол, Бактисубтил, Споробактерин, Биоспорин, Флоницин, А- и М-бактерин, Аэробакт); поликомпонентные (Бификол*, Бификапс*, Бифидокапс*, Бифиформ*, Линекс*, Ацилакт, Ацидофилус, Симбитер); комбинированные (Бифидумбактерин-форте*, Пробиофор*, Лактовит*, Кипацид, Би-филакт, Нутрилон-В*, Биофлор); микробные метаболиты (Хилак*, Хилак форте*).

* Препараты, зарегистрированные в Украине.

Пребиотики – не перевариваемые в кишечнике пищевые вещества, способные стимулировать рост нормальной микрофлоры (Нормазе*, Лактулоза*, Лактувит*, Лактулак*, Лактофальк, Дюфалак*, Портолак, Инулин).

Синбиотики – комбинация пробиотиков и пребиотиков (Биовестин-лакто, Мальтидофилюс, Ламинолакт, Бифидо-Бак, Эуфлорин-В и Эуфлорин-Л).

Бактериофаги – узкоспецифичные антимикробные агенты, селективно лизирующие только определённые бактерии.

Бактерийные препараты должны быть симбиотными именно для человеческого организма, сохранять необходимую концентрацию в процессе технологического производства, не перевариваться желудочным соком и жёлчными кислотами, иметь достаточные для данного биотопа адгезивные свойства, в заданном биотопе действовать максимально долго, вырабатывать антибиотические вещества, модулировать иммунные реакции, положительно влиять на метаболические процессы в организме (регулировать холестеринный обмен, стимулировать витаминобразование).

К недостаткам бактериальных препаратов относится специфически ограниченная антагонистическая активность штаммов, используемых в производстве; узкий спектр дисбиотической коррекции; зависимость от количества жизнеспособных микробных клеток, содержащихся в препарате; полифакторность влияния экзо- и эндогенных факторов на различные сочлены пробиотика; зависимость эффекта от адгезивной возможности микроорганизмов; быстрая элиминация штаммов, вводимых в агрессивную среду; нестандартность в межмикробных взаимодействиях; возможность переноса

плазмид резистентности от бактерий пробиотиков к патогенной и условно-патогенной флоре.

Дисбактериоз полости рта практически никогда не возникает изолированно, поэтому для его коррекции необходимо выявить и устранить спровоцировавшие его развитие факторы. Без этого терапия бактериальными препаратами будет малоэффективной или вообще бессмысленной.

Бактерийные препараты в настоящее время используются в основном в качестве сопутствующей терапии и профилактических средств, но в будущем показания для их применения будут включать биотерапию с использованием антибиотикочувствительных бактерий для замещения резистентных микроорганизмов; предотвращение транслокации патогенных бактерий с кожи и слизистых оболочек во внутреннюю среду макроорганизма; эрадикацию некоторых видов бактерий из организма (например, *Helicobacter pylori*); восстановление состава микрофлоры после лечения антибиотиками; изменение состава микрофлоры кишечника в соответствии с особенностями диеты; улучшение метаболизма оксалатов с целью снижения частоты образования камней в почках и мочевом пузыре; разрушение потенциально опасных химических веществ; подавление патогенных микроорганизмов (например, *S. aureus* и *Clostridium difficile*).

Таким образом, врачи и пациенты сегодня имеют достаточный выбор средств для сохранения и поддержания равновесия нормальной микрофлоры организма и, в частности, полости рта. Общая задача состоит в их рациональном и целенаправленном применении с учётом индивидуальных особенностей определённого микробиоценоза конкретного пациента.

Литература

1. Янковский Д.С. Микробная экология человека: современные возможности ее поддержания и восстановления / Д.С. Янковский. – К.: Эксперт ЛТД, 2005. – 362 с.
2. Боровский Е.В. Биология полости рта / Е.В. Боровский, В.К. Леонтьев. – М.: Мед. книга, Н. Новгород: Изд-во НГМА, 2001. – 304 с.
3. Грудянов А.И. Применение пробиотиков в комплексном лечении воспалительных заболеваний пародонта / А.И. Грудянов, Н.А. Дмитриева, Е.В. Фоменко. – М.: Мед. информ. агентство, 2006. – 112 с.
4. Левицкий А.П. Пребиотики и проблема дисбактериоза / А.П. Левицкий, Ю.Л. Волянский, К.В. Скидан. – Харьков: ЭДЭНА, 2008. – 100 с.
5. Microbial complexes in subgingival plaque / S.S. Socransky, A.D. Haffajee, M.A. Cugini et al. // J. Clin. Periodontol. – 1998. – № 2. – P. 134–144.
6. Induction of the immune response to periodontopathic bacteria and its role in the pathogenesis of periodontitis / I. Ishikawa, K. Nakashima, T. Koseki et al. // J. Periodontol. – 2000. – V. 14. – P. 79–111.
7. Isotypic antibody response to plaque anaerobes in periodontal disease / M. Plombas, B. Gobert, A.K. De March et al. // J. Periodontol. – 2002. – V. 73, № 12. – P. 1507–1511.

8. Каргальцева Н.М. Ротовая полость – важный биотоп организма человека / Н.М. Каргальцева // Ин-т стоматологии. – 2001. – № 1 (10). – С. 18–21.
9. Мечников И.И. Этюды оптимизма / И.И. Мечников. – М.: Наука, 1988. – 328 с.
10. Булгакова А.И. Изменения показателей местного иммунитета десны и ротовой полости больных при лечении хронического пародонтита / А.И. Булгакова // Пародонтология. – 2002. – № 1–2 (23). – С. 55–59.
11. Ефимович О.И. Клинико-лабораторное обоснование терапии дисбактериоза слизистой оболочки полости рта: автореф. дис. ... канд. мед. наук / О.И. Ефимович. – М., 2002. – 24с.
12. Левицкий А.П. Ферментативный метод определения дисбиоза полости рта для скрининга про- и пребиотиков / А.П. Левицкий, О.А. Макаренко, И.А. Селиванская / Метод. рекоменд., одобренные ГФЦ Украины. – К. 2007. ? 22 с.
13. Олейник И.И. Микробиоценоз полости рта в норме и патологии / И.И. Олейник, В.Н. Покровский // Медицинские аспекты микробной экологии. – М., 1992. – С. 61–64.
14. Рабинович И.М. Изучение микробиоценоза при хронических заболеваниях слизистой оболочки полости рта / И.М. Рабинович, В.В. Хазанова, Н.А. Дмитриева // Стоматология. – 1996. – № 2. – С. 26–27.
15. Давыдова Т.Р. К проблеме дисбиоза в стоматологической практике / Т.Р. Давыдова, Я.Н. Карасенков, Е.Ю. Хавкина // Стоматология. – 2001. – Т. 80, № 2. – С. 23–24.
16. Регуляция микробиоценоза полости рта с помощью про- и пребиотиков / А.П. Левицкий, О.В. Денъга, Л.Н. Россаханова и др. // Вісник стоматології. – 2008. – № 1. – С. 12–13.
17. Попова О.І. Клінічна ефективність комбінації амінону з пробіотиком у комплексному лікуванні герпетичної інфекції порожнини рота / О.І. Попова // Совр. стоматология. – 2006. – № 4. – С. 83–85.
18. Лісничук М.В. Обґрунтування поєднаного застосування про- та пребіотиків для лікування експериментального гінгівіту / М.В. Лісничук, В.М. Зубчик, О.А. Макаренко // Вісник стоматології. – 2008. – № 1. – С. 14.
19. Ивашкина Н.Ю. Оригинальный отечественный пробиотик аципол: молекулярно-биологические и метаболические характеристики / Н.Ю. Ивашкина, С.Г. Ботина // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 2009. – Т. 19, № 2. – С. 58–64.
20. Применение пробиотиков в терапии заболеваний пародонта и слизистой оболочки полости рта / И.С. Мащенко, К.В. Скидан, Е.П. Ступак, А.К. Николишин // Вісник стоматології. – 2008. – № 1. – С. 14–15.
21. Банченко Г.В. Язык – «зеркало» организма (Клиническое руководство для врачей) / Г.В. Банченко, Ю.М. Максимовский, В.М. Гринин. – М., 2000. – 408 с.

МІКРОФЛОРА ПОРОЖНИНИ РОТА, ДИСБАКТЕРІОЗ І ШЛЯХИ ЙОГО КОРЕКЦІЇ ПРОБІОТИКАМИ

І.І. Соколова, К.В. Скидан, Л.В. Воропаєва, Т.В. Томіліна, С.І. Герман, Ю.А. Слинко, О.Є. Успенський

Наведені сучасні відомості щодо мікроекології порожнини рота, її значення в забезпеченні стабільності середовища і розвитку дисбіозу. Дана характеристика сучасних препаратів, що є перспективним напрямком у комплексному лікуванні стоматологічної патології.

Ключові слова: порожнина рота, мікроорганізми, дисбактеріоз, бактерійні препарати.

MICROFLORA OF THE ORAL CAVITY, DYSBACTERIOSIS AND METHODS ITS CORRECTION

I.I. Sokolova, K.V. Skidan, L.V. Voropaeva, T.V. Tomilina, S.I. Hermann, Yu.A. Slinko, O.Ye. Uspenskyi

It is presented contemporary data in microecology of oral cavity, its importance in environment providing and disbiosis development. It is given characteristic of contemporary prospective drags for integrated dental pathology treatment.

Key words: oral cavity, microelements, dysbacteriosis, bacteritic preparations.

Поступила 08.02.10

ТЕРАПІЯ

ЗМІНИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ

В.О. Сірик

Національний медичний університет ім. акад. О.О. Богомольця, м. Київ

У статті відображені сучасні уявлення про імунну систему. Розглянуті основні механізми формування, розвитку і прогресування артеріальної гіпертензії, а також основні механізми порушення функції імунної системи.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ендотелін-1, ремоделювання, дисфункція ендотелію, інтерлейкіни, тромбоцити, імунна система.

Первинна артеріальна гіпертензія (АГ) – це підвищення артеріального тиску (АТ) – систолічного (САТ) і / або діастолічного (ДАТ), причина якого не може бути виявлена. За рекомендаціями ВООЗ, підвищенням вважається САТ, що дорівнює або перевищує 140 мм рт. ст., ДАТ – 90 мм рт. ст. і більше.

На сьогодні медицина має досить доказів того, що АГ є мультифакторним захворюванням з полігенним типом спадкування. Однак, незважаючи на велику кількість запропонованих теорій патогенезу АГ, основним механізмом її становлення вважають ендотеліальну дисфункцію, маючи на увазі дисбаланс між вазодилататорними і вазоконстрикторними механізмами [1]. Одним з базових механізмів розвитку дисфункції ендотелію є дисбаланс міжклітинних медіаторів, що забезпечують регуляцію судинного тонуусу. Патогенез АГ (як і інших захворювань) можна розглядати з принципово нових позицій як результат порушення «звичайних» міжклітинних взаємозв'язків [2].

Вважають, що характерна для АГ зміна кровотоку є додатковим активуючим фактором, що підвищує функціональну готовність імунокомпетентних клітин крові до секреції медіаторів у ремодельованих, екстремальних умовах при прогресуванні АГ. Високий базовий рівень розчинних форм молекул клітинної адгезії при АГ свідчить про значні зміни клітинної координаційної комунікації і може бути використаний для діагностики і оцінки ефективності лікування захворювання [3].

Отримано дані, які свідчать, що посилення продукції Т-хелперів у відповідь на імунне пошкодження призводить до вивільнення інтерлейкіну-8, ФНП- α , тромбоцитарного фактора росту, які в подальшому запускають самопідтримуючий процес пошкодження ендотелію судин, проліферацію клітин ендотелію і накопичення клітинного матриксу, який, за сучасними уявленнями, є субстратом атеросклерозу [4, 5]. Накопичення в ендотелії констрикторних факторів може сприяти проліферативному ефекту по відношенню до внутрішньої й середньої оболонки судин, їх ремоделюванню, порушенню структури барорецепторів і підвищенню системного тиску [6]. Ремодельовання судин і ендотеліальна дисфункція – дві сторони одного і того ж процесу, що тісно пов'язані між собою [2].

Матеріал і методи. Досліджено 104 хворих на АГ на базі поліклініки № 1 м. Києва. Серед них 66 чоловіків (63,5 %) і 38 жінок (36,5 %) у віці від 45 до 65 років, середній вік – (50,2 \pm 4,8) року. Середня тривалість захворювання становила (4,3 \pm 2,1) року. Контрольну групу склали 30 практично здорових осіб (20 чоловіків і 10 жінок) віком від 35 до 54 років. За класифікацією ВООЗ, за рівнем АТ хворі були розділені шляхом рандомізації на дві групи, репрезентативні за статтю, віком, тривалістю і тяжкістю перебігу захворювання. Перша група – пацієнти з АГ II ступеня (САТ 160–179 мм рт. ст., ДАТ 100–109 мм рт. ст.), 33 чоловіки і 19 жінок, середній вік – (48,8 \pm 0,8) року. Друга група – хворі на АГ III ступеня (САТ >

180 мм рт. ст., ДАТ > 110 мм рт. ст.), 33 чоловіки і 19 жінок, середній вік – (51,2±1,1) року.

Діагноз АГ встановлювали відповідно до сучасних критеріїв при наявності типових для цього захворювання скарг, анамнезу, клінічної картини і відповідних результатів фізикальних, лабораторних (загальний аналіз крові, цукор крові, вміст калію і натрію в плазмі крові, рівень холестерину, тригліцеридів, β-ліпопротеїдів, креатиніну, сечовини, загальний аналіз сечі) та інструментальних (ЕКГ, ехокардіографія, рентгенологічні дослідження серця і легень, дослідження очного дна) методів обстежень. В дослідження включені хворі, які не отримували лікування гіпотензивними препаратами. Обстеження здійснювали до і після лікування на базі біохімічної лабораторії науково-дослідного інституту ім. М.Д. Стражеска. Були використані: набір реактивів Diaclone; коагулометр; імуноферментний аналізатор Stat Fax 303; термостат, центрифуга 25 с⁻¹. Отримані дані були статистично оброблені.

Результати та їх обговорення. Результати аналізу показників імунного статусу у хворих на помірну і тяжку АГ наведені в таблиці. Відмічено тенденцію до зменшення кількості Т-лімфоцитів (CD3) у гіпертензивних пацієнтів. Так, у хворих на АГ II ступеня їх кількість дорівнювала (29,38±3,29) %, у хворих на АГ III ступеня цей показник був більше – (32,40±7,40) %, ніж у попередній групі, але ці відмінності були статистично невірогідні [7].

У гіпертензивних пацієнтів у порівнянні зі здоровими отримані вірогідно статистичні зміни таких показників, як кількість Т-лімфоцитів-хелперів (CD4) і В-лімфоцитів (CD22). По мірі прогресування АГ відзначено статистично вірогідне зменшення кількості CD4-клітин у хворих на АГ II ступеня – (25,65±0,89) % (p<0,01), і у хворих на АГ III ступеня – (28,59±5,54) % (p<0,01) у порівнянні зі здоровими і CD22-клітин у хворих на АГ II ступеня – (13,62±4,72) % (p<0,01), і у хворих на АГ III ступеня – (13,05±3,32) % (p<0,01) у порівнянні зі здоровими.

При зіставленні показників кількості Т-лімфоцитів-супресорів (CD8) серед здорових осіб, осіб з АГ II і III ступенів не визначена тенденція до зміни кількості цих клітин, тобто відмінності показників були статистично невірогідні. Також у гіпертензивних пацієнтів у порівнянні зі здоровими отримані вірогідно статистичні зміни таких показників, як фагоцитарний індекс (ФІ) і фагоцитарне число (ФЧ).

По мірі прогресування АГ від II до III ступеня відзначено статистично вірогідне збільшення ФІ і ФЧ у порівнянні зі здоровими особами. НСТ-показник (показник функціональної активності фагоцитуючих клітин периферичної крові в реакції з нітросинім тетразолем) у гіпертензивних пацієнтів також був підвищеним у порівнянні зі здоровими особами.

Отже, у хворих на АГ II і III ступенів по мірі прогресування захворювання відмічається пригнічення Т-клітинної ланки імуні-

Вміст показників імунної системи у хворих з різним ступенем АГ до (1, 3) і після (2, 4) фізичного навантаження (I ступінь 35 %) (M±m)

Показник	Контроль	АГ II ступеня		АГ III ступеня		P ₁₋₂	P ₃₋₄
		до ₁	після ₂	до ₃	після ₄		
CD3	37,80±4,38	29,38±3,29 [#]	42,99±2,92 [^]	32,40±7,40 [*]	45,80±1,82 [^]	<0,05	<0,01
CD4	34,40±3,51	25,65±0,89 [#]	51,03±2,17 [^]	28,59±5,54 [*]	47,63±3,51 [^]	<0,001	<0,001
CD8	24,00±2,24	25,20±3,21 [*]	39,63±1,79 [#]	23,43±1,73 [*]	39,30±3,78 [#]	<0,001	<0,05
CD22	22,80±4,76	13,62±4,72 [#]	20,56±1,34 [*]	13,05±3,32 [#]	23,95±1,67 [*]	<0,05	<0,001
IgG, г/л	12,76±0,23	13,50±0,20 [*]	14,30±0,15 [#]	13,70±0,27 [*]	14,53±0,24 [#]	<0,05	<0,05
IgM, г/л	1,25±0,37	3,10±0,14 [^]	4,99±0,18 [#]	3,03±0,08 [^]	5,18±0,09 [^]	<0,01	<0,001
IgA, г/л	2,18±0,83	3,12±0,21 [*]	4,18±0,21 [#]	3,73±0,42 [*]	4,78±0,22 [#]	<0,05	<0,05
НСТ, %	21,20±0,40	31,50±2,10 [^]	35,42±2,10 [^]	32,20±2,20 [^]	37,88±1,43 [^]	<0,01	<0,01
НСТ СЦК	0,30±0,02	0,48±0,06 [*]	0,54±0,05 [*]	0,50±0,03 [*]	0,64±0,02 [*]	<0,01	<0,01
ФІ	54,50±2,10	72,60±2,60 [#]	86,60±2,44 [^]	73,70±2,20 [#]	84,60±2,10 [^]	<0,001	<0,01
ФЧ	4,80±0,25	5,34±0,40 [*]	6,30±0,20 [*]	6,40±0,21 [*]	7,60±0,21 [#]	<0,01	<0,01

Примітка. * p<0,05; # p<0,01; ^ p<0,001 достовірність відносно контролю.

тету з одночасною активацією процесів фагоцитозу [1].

Аналіз показників гуморального імунітету у досліджуваних пацієнтів дав наступні результати. Кількість IgG у хворих на АГ II і III ступенів підвищилась у порівнянні зі здоровими особами, але відмінності між показниками були статистично невірогідні. Те саме спостерігається і відносно кількості IgA, і відмінності між показниками також були статистично невірогідні. У гіпертензивних пацієнтів у порівнянні зі здоровими особами отримані вірогідно статистичні зміни такого показника, як IgM. Так, по мірі прогресування АГ вірогідно збільшилась кількість IgM у хворих на АГ II ст. і в меншій мірі у хворих на АГ III ст. (таблиця).

При проведенні кореляційного аналізу між показниками імунного статусу і показниками гемодинаміки у хворих на АГ II ст. виявлено високовірогідний позитивний середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями CD3 і ЧСС ($r=+0,45$, $p<0,01$), між рівнями CD3 і САТ ($r=+0,34$, $p<0,01$), між рівнями CD3 і CD4 ($r=+0,44$, $p<0,01$), між рівнями CD3 і CD22 ($r=+0,53$, $p<0,01$), між рівнями IgG і САТ ($r=+0,45$, $p<0,01$), між рівнями IgG і CD3 ($r=+0,3$, $p<0,01$), між рівнями IgG і CD22 ($r=+0,3$, $p<0,01$), між рівнями IgA і CD4 ($r=+0,33$, $p<0,01$); виявлено високовірогідний негативний середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями CD3 і CD8 ($r=-0,41$, $p<0,01$), між рівнями IgG і ДАТ ($r=-0,36$, $p<0,01$).

При проведенні кореляційного аналізу між показниками імунного статусу і показниками гемодинаміки у хворих на АГ III ст. виявлено високовірогідний позитивний середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями CD3 і ЧСС ($r=+0,33$, $p<0,01$), між рівнями CD3 і САТ ($r=+0,34$, $p<0,01$), між рівнями CD3 і CD22 ($r=+0,45$, $p<0,01$), між рівнями IgG і САТ ($r=+0,31$, $p<0,01$), між рівнями IgG і ЧСС ($r=+0,3$, $p<0,01$), між рівнями IgG і CD4 ($r=+0,3$, $p<0,01$), між рівнями IgG і CD22 ($r=+0,3$, $p<0,01$), між рівнями IgA і CD4 ($r=+0,33$, $p<0,01$), між рівнями IgA і CD3 ($r=+0,3$, $p<0,01$); виявлено високовірогідний негативний середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями CD3 і ДАТ ($r=-0,32$, $p<0,01$), між рівнями CD3 і CD4 ($r=-0,37$, $p<0,01$), між рівнями CD3 і CD8 ($r=-0,38$, $p<0,01$).

Отже, у хворих на АГ II і III ступенів по мірі прогресування захворювання відмічається активація гуморальної ланки імунітету з одночасним збільшенням продукції

антитіл і активацією імунозапальних процесів, зокрема фагоцитозу.

При проведенні кореляційного аналізу кореляційне поле даних свідчить про те, що активність CD3, CD4, CD22, IgG у хворих на АГ II і III ступенів лінійно зростає зі збільшенням ЧСС і САТ. Кореляційне поле даних зі спадаючою лінійною функцією характерне для кореляції показників CD3, CD4, CD22, IgG, ЧСС і САТ та показника CD8, тобто при підвищенні CD3, CD4, CD22, IgG, ЧСС і САТ кількість CD8 знижується. Дані процеси посилюються при прогресуванні АГ від II до III ступеня. Наведений кореляційний зв'язок між приведеними показниками свідчить про можливе залучення імунокомпетентних клітин в активацію адгезивних властивостей тромбоцитів як безпосередньо, так і опосередковано через можливе імунозапальне ушкодження ендотелію з наступною продукцією антитіл.

Визначення імунного статусу в динаміці проведення навантажувальних тестів у осіб в період становлення АГ, при транзиторних підвищеннях АТ дозволять клініцисту об'єктивізувати прогноз перебігу захворювання, переходу від пограничних станів до формування саме АГ.

З метою вияву прихованих порушень імунної системи у хворих на помірну і тяжку АГ проведено дослідження в умовах навантажувальної проби з використанням ВЕМ (таблиця).

При проведенні навантажувального тесту отримані наступні результати показників імунного статусу.

Відзначено тенденцію до збільшення кількості Т-лімфоцитів (CD3) у хворих на АГ II ст. і в більшій мірі на АГ III ст., але ці відмінності були статистично невірогідні.

У гіпертензивних пацієнтів у порівнянні зі здоровими отримані вірогідно статистичні зміни таких показників, як кількість Т-лімфоцитів-хелперів (CD4) і В-лімфоцитів (CD22). При проведенні навантажувального тесту відзначено статистично вірогідне збільшення кількості CD4-клітин у хворих на АГ II і III ступенів у порівнянні зі здоровими особами, а кількість CD22-клітин у хворих обох груп мала тенденцію до нормалізації. Відмічена тенденція до збільшення кількості Т-лімфоцитів-супресорів (CD8) у пацієнтів з АГ обох груп у порівнянні зі здоровими особами при проведенні I ступеня навантажувального тесту, відмінності показників були статистично вірогідні. Також серед показників клітинного імунітету при

проведенні ВЕМ у гіпертензивних пацієнтів у порівнянні зі здоровими отримані вірогідно статистичні зміни таких показників, як ФІ і ФЧ. По мірі проведення тесту відзначено статистично вірогідне збільшення ФІ і ФЧ у порівнянні зі здоровими. Відзначено статистично вірогідне збільшення НСТ у гіпертензивних хворих.

Аналіз показників гуморального імунітету у хворих на помірну і тяжку АГ при проведенні ВЕМ свідчить про підвищення кількості IgG, IgA та IgM по мірі проведення навантажувального тесту у порівнянні зі здоровими особами.

При проведенні кореляційного аналізу між показниками імунного статусу і показниками гемодинаміки у хворих на АГ II ступеня після фізичного навантаження виявлено високовірогідний позитивний середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями CD3 і ЧСС ($r=+0,44$, $p<0,01$), між рівнями CD3 і САТ ($r=+0,56$, $p<0,01$), між рівнями CD3 і ДАТ ($r=+0,45$, $p<0,01$), між рівнями CD3 і CD4 ($r=+0,47$, $p<0,01$), між рівнями CD3 і CD22 ($r=+0,89$, $p<0,01$), між рівнями IgG і САТ ($r=+0,53$, $p<0,01$), між рівнями IgG і ЧСС ($r=+0,3$, $p<0,01$), між рівнями IgG і CD4 ($r=+0,45$, $p<0,01$); високовірогідний негативний середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями CD4 і CD8 ($r=-0,34$, $p<0,01$), між рівнями CD22 і CD8 ($r=-0,3$, $p<0,01$), між рівнями IgG і ДАТ ($r=-0,34$, $p<0,01$), між рівнями IgG і CD8 ($r=-0,53$, $p<0,01$).

Після фізичного навантаження у хворих на АГ II ст. виявлено високовірогідний позитивний середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями IgG і CD22 ($r=+0,32$, $p<0,01$), між рівнями IgM і CD8 ($r=+0,84$, $p<0,01$), між рівнями IgA і CD8 ($r=+0,63$, $p<0,01$), між рівнями IgA і CD22 ($r=+0,35$, $p<0,01$).

При проведенні кореляційного аналізу між показниками імунного статусу і показниками гемодинаміки у хворих на АГ III ступеня після фізичного навантаження виявлено високовірогідний позитивний середньої сили кореляційний зв'язок між рівнями CD3 і ЧСС ($r=+0,53$, $p<0,01$), між рівнями CD3 і САТ ($r=+0,52$, $p<0,01$), між рівнями CD3 і CD4 ($r=+0,58$, $p<0,01$), між рівнями IgG і САТ ($r=+0,38$, $p<0,01$), між рівнями IgG і ЧСС ($r=+0,41$, $p<0,01$), між рівнями IgG і CD4 ($r=+0,45$, $p<0,01$), між рівнями IgG і CD22 ($r=+0,34$, $p<0,01$), між рівнями IgM і CD8 ($r=+0,87$, $p<0,01$), між рівнями IgA і CD8 ($r=+0,67$, $p<0,01$), між рівнями IgA і CD22 ($r=+0,34$, $p<0,01$); виявлено високовірогідний негативний середньої сили

кореляційний зв'язок між рівнями CD3 і CD8 ($r=-0,37$, $p<0,01$), між рівнями CD4 і CD8 ($r=-0,95$, $p<0,01$), між рівнями IgG і CD8 ($r=-0,53$, $p<0,01$).

Посилення ендотеліальної дисфункції у відповідь на ВЕМ більш виражене по мірі прогресування патологічних змін в ендотелії, що розвиваються в процесі прогресування АГ, відображають залежність між параметрами гемодинаміки, активацією процесів агрегації тромбоцитів і імунної системи [8].

Системна АГ сприяє вторинному ураженню ендотелію з викидом ендотеліну і розвитком вторинних причин, що призводять до атеросклерозу. Під впливом ЕТ-1 інтерлейкін-8 викликає підвищення кількості активних Т-клітин в 1,5–4,0 рази і їх цитолітичної активності в 80 разів. Підвищення концентрації ЕТ-1 і активація Т-ланки імунітету в кінцевому результаті потенціюють проліферацію клітин ендотелію, здійснюючи тим самим запуск імунологічних механізмів прогресування патологічного процесу в судинах [9].

У хворих на АГ II і III ступенів відмічається підвищення активності Т-клітинної і гуморальної ланок імунітету з одночасною активацією процесів фагоцитозу зі збільшенням продукції антитіл і активацією імунозапальних процесів, що посилюються по мірі прогресування АГ від II до III ступеня.

При проведенні кореляційного аналізу кореляційне поле даних свідчить про те, що активність CD3, CD4, CD22, IgG й IgM у хворих на АГ II і III ступенів лінійно зростає зі збільшенням ЧСС, ДАТ і САТ. Кореляційне поле даних зі спадаючою лінійною функцією є характерним для кореляції показників CD3, CD4, CD22, IgG, ЧСС, САТ і CD8, тобто при підвищенні CD3, CD4, CD22, IgG, ЧСС і САТ кількість CD8 знижується. Дані процеси посилюються при прогресуванні АГ від II до III ступеня. Кореляційний зв'язок між наведеними показниками свідчить про залучення імунокомпетентних клітин до активації адгезивних властивостей тромбоцитів як безпосередньо, так і опосередковано через можливе імунозапальне ушкодження ендотелію з наступною продукцією антитіл, що посилюється по мірі прогресування АГ.

Висновки

1. У хворих на артеріальну гіпертензію відбувається ураження судинної стінки, яке супроводжується характерним вірогідним підвищенням активності Т-кілерів і Т-хелперів (в 1,5 рази) і зниженням Т-супресорів

(в 1,2 раза). Дані зміни є результатом імунозапальної відповіді ушкодженого ендотелю при гіпертензії і вказують на підвищення адаптаційних можливостей організму по мірі прогресування захворювання.

2. При проведенні фізичного навантаження у гіпертензивних пацієнтів відбуваються негативні зміни показників імунного статусу. Вірогідно збільшується гемодинамічна пресорна реакція і відзначається посилення активності Т-клітинної і гуморальної ланок імунітету, яка стає більш вираженою по мірі прогресування патологічних змін у судинах. У відповідь на фізичне на-

вантаження спостерігається підвищення активності Т-клітинної і гуморальної ланок імунітету з одночасною активацією фагоцитозу зі збільшенням продукції антитіл і посиленням імунозапальних процесів.

3. При проведенні кореляційного аналізу між САТ, ДАТ, ЧСС і CD4 виявлено вірогідний кореляційний зв'язок ($r=+0,46$, $p<0,05$). Кореляційне поле даних показників свідчить про те, що активність імунозапальних процесів лінійно зростає зі збільшенням значень CD4, CD22 й IgG у хворих у період прогресування артеріальної гіпертензії від II до III ступеня.

Література

1. *Mulvny M.J.* Changes in resistance vessels in hypertension / M.J. Mulvny // High. Blood Press. – 2003. – V. 2, suppl. 2. – P. 40–44.
2. Participation of peripheral polymorphonuclear leukocytes in the oxidative stress and inflammation in patients with essential hypertension / B. Kristal, R. Shurtz-Swirrski, J. Chezar et al. // Am. J. Hypertens. – 2004. – V. 11, № 6. – P. 921–928.
3. Interleukin I stimulates platelet – activating factor production in cultured production in cultured human endothelial cells / F. Bussolino, F. Breviario, C. Tetta et al. // J. Clin. Invest. – 2003. – V. 77, № 6. – P. 2027–2033.
4. *Unju P.* Cytokines and endothelial cell biology / P. Unju, J.S. Pober // Physiol. Rev. – 1995. – V. 70, № 2. – P. 427–451.
5. The endothelin: a new target for therapy / G.D. Gomez, V. Knotkow, J.P. Cooke et al. // Vasc. Med. – 1996. – V. 5, № 1. – P. 49–53.
6. Left ventricular cardiac structure and systolic function in elderly patients with «burned-out» diastolic hypertension / T. Sumimoto, H. Okayama, H. Kawada et al. // J. Hypertens. – 1998. – V. 17, suppl. 3–8. – S. 122.
7. Simultaneous expression of nitric oxide synthase and estrogen receptor in human breast cancer cell lines / R. Zeillinger, F. Tanscher, C. Schneeberger et al. // Breast. Canc. Res. Treat. – 2003. – V. 40, № 2. – P. 205–207.
8. *Schor K.* Eicosanoids in myocardial ischemia / K. Schor, C. Thiemermann // Biomed. Biochim. Acta. – 2003. – V. 48, № 5. – P. 729–734.
9. *Panza J.A.* Endothelial dysfunction in essential hypertension / J.A. Panza // Clin. Cardiol. – 1997. – V. 20, suppl. 11. – P. 11–33.

ИЗМЕНЕНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

В.О. Сирик

Отражены современные представления об иммунной системе. Рассмотрены основные механизмы формирования, развития и прогрессирования артериальной гипертензии, а также основные механизмы нарушений функции иммунной системы.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, эндотелин-1, ремоделирование, дисфункция эндотелия, интерлейкины, тромбоциты, иммунная система.

CHANGE OF IMMUNE SYSTEM OF PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

V.O. Syrik

In the review the modern representations about the immune system are explained. The basic mechanisms of forming, development and progressing of primary arterial hypertension and basic mechanisms of immune system disturbances are considered.

Key words: arterial hypertension, endothelin-1, remodeling, endothelial dysfunction, interleikins, thrombocytes, immune system.

Поступила 21.12.09

ОСОБЕННОСТИ ОРТОСТАТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ ДИАСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ С ОСТЕОАРТРОЗОМ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ЭТАПАХ ТЕРАПИИ

И.В. Солдатенко, Н.И. Яблучанский

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Показано, что коморбидная с остеоартрозом (ОА) артериальная гипертензия (АГ) наблюдалась у половины пациентов, при этом в группе АГ+ОА наблюдались более высокие степень и стадия АГ, чем в группе с изолированной АГ (ИАГ) независимо от типа ортостатической реакции. До терапии при АГ+ОА, как и при ИАГ, преобладал гипертензивный тип ортостатической реакции, гипотензивный тип встречался в два раза чаще, чем при ИАГ. Коморбидность АГ с ОА на этапах терапии усиливала миграцию типов ортостатических реакций в гипотензивный тип. При АГ+ОА и ИАГ к концу периода наблюдения происходило одинаковое снижение частоты неблагоприятной квалифицированной гипотензивной ортостатической реакции ДАД. Используемые препараты и схемы терапии в целом оказывали положительное влияние на течение АГ в обеих сравниваемых группах, будучи менее эффективными в отношении ДАД у пациентов с АГ+ОА.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, остеоартроз, ортостатические реакции, коморбидность, лечение.

Представляет интерес изучение коморбидности артериальной гипертензии (АГ) и остеоартроза (ОА) [1–3]. Эти два, на первый взгляд разных, патологических состояния объединяют не только высокая распространенность в популяции, увеличивающаяся с возрастом, и общие факторы риска, но и во многом вовлечение единых нейрогуморальных механизмов и реализация заболеваний через эти механизмы [4].

Многочисленными проспективными клиническими исследованиями установлена высокая прогностическая значимость диастолического артериального давления (ДАД) в отношении смертности от ишемической болезни сердца и мозгового инсульта [5–7].

В более ранних работах выявлена взаимосвязь между типом ортостатической реакции ДАД и течением АГ [8, 9]. Однако данных о диагностическом значении ДАД у пациентов с коморбидной патологией в имеющийся литературе мы не нашли.

Целью данной работы было установить особенности ортостатических реакций ДАД коморбидной с остеоартрозом АГ для разработки предложений по повышению качества её диагностики и лечения.

Материал и методы. На базе городской поликлиники № 6 г. Харькова обследовано 89 пациентов, из них 39 с коморбидной с ОА АГ (группа наблюдения – АГ+ОА), 50 – с

изолированной АГ (группа сравнения – ИАГ). Данные о пациентах двух сравниваемых групп приведены в табл. 1.

Таблица 1. Распределение пациентов на группы с учётом возраста, пола, степени и стадии заболевания

Показатель	Группы пациентов	
	АГ+ОА	ИАГ
Число пациентов	39	50
Возраст, лет	61,2±11,1	55,9±10,1*
муж.	11	21
жен.	28	29
Степень АГ, (% ±σ)		
мягкая	7±4	6±3
умеренная	93±4	92±5*
тяжелая	–	2±2
Стадия АГ, (% ±σ)		
I	8±4	16±5*
II	92±4	84±5*
Стадия ОА, (% ±σ)		
I	–	–
II	54±8	–
III	46±8	–

* p<0,05.

Диагноз АГ устанавливали согласно Рекомендациям Украинской ассоциации кардиологов по профилактике и лечению артериальной гипертензии [10], остеоартроза – на основании Классификации ревматических заболеваний Украинской Ассоциации ревматологов [11].

В исследование не включали лиц, перенёвших инфаркт миокарда и острое нарушение мозгового кровообращения, с фибрилляцией предсердий, сахарным диабетом, страдающих ХСН IV ФК, АГ III стадии, ожирением III–IV степени, со вторичными остеоартрозом и АГ, поражением суставов 4-й стадии по классификации Kellgren–Lawrence.

За 24 часа до исследования пациенты не принимали кофе, алкоголя и лекарственных препаратов, за 30 минут ограничивалась физическая нагрузка.

АД измеряли в утреннее время по методу Короткова тонометром Microlife BP AG1-20 в клиностазе после 5-минутного отдыха и спустя 3 минуты после перехода в ортостаз. Оценивали ортостатические реакции ДАД. При повышении ДАД при проведении ортостатической пробы > 4 мм рт. ст. классифицировали гипертензивный тип ортостатической реакции, при понижении > 4 мм рт. ст. – гипотензивный, при изменении не более чем на 4 мм рт. ст. – изотензивный. Критерием квалифицированной ортостатической реакции ДАД было её отклонение при переходе с клиностаза в ортостаз > 10 мм рт. ст.

Терапия АГ основывалась на протоколах МЗ Украины о предоставлении медицинской помощи больным с гипертонической болезнью I–II стадии [12]. Всем пациентам давали стандартные рекомендации по модификации образа жизни и диете. Начальная терапия включала комбинации препаратов: ингибитор АПФ (лизиноприл) + диуретик (гидрохлортиазид либо индапамид). В среднем через месяц от начала терапии в случае неэффективности дополнительно назначали антагонист кальция (амлодипин). При сопутствующей синусовой тахикардии назначали – бета-адреноблокатор (биспролол) для достижения целевых уровней АД. Терапия остеоартроза основывалась на протоколах МЗ Украины о предоставлении медицинской помощи больным с остеоартрозом [13] и включала двигательный режим с ограничением чрезмерной нагрузки на суставы, комплекс лечебной гимнастики, приём хондропротекторов перорально (хондроитин сульфат 750 мг

2 раза в день 1 месяц, потом 500 мг 2 раза в день длительно) и местно. При воспалительных явлениях в суставных тканях использовали местно мази с диклофенаком натрия.

Обследование проводили до, спустя 2 недели, 1 и 3 месяца от начала терапии. По типу ортостатической реакции ДАД до начала терапии пациентов каждой группы разделили на три подгруппы в зависимости от типа ортостатической реакции (табл. 2).

Изучали также исходное частотное распределение и миграцию пациентов на этапах терапии в подгруппах.

Полученные данные обработали статистически с использованием критерия Стьюдента при уровнях значимости $p < 0,05$ и $p < 0,01$.

Результаты. Коморбидная АГ с ОА отмечена у 44 % пациентов, то есть почти у половины всей наблюдавшейся нами выборки. Частота коморбидности не зависела от пола, средний возраст пациентов при АГ, коморбидной с ОА, был на 5 лет выше, чем при ИАГ ($p < 0,05$), см. табл. 1.

У пациентов обеих групп преобладала умеренная АГ ($p < 0,05$). Значительно реже встречались мягкая и тяжёлая степени АГ ($p > 0,05$). АГ стадии II, которая преобладала в обеих группах, достоверно чаще встречалась в группе АГ+ОА ($p < 0,05$). В группе АГ+ОА у большей части пациентов был диагностирован ОА II стадии, у меньшей – III.

В обеих сравниваемых группах пациентов наблюдались все три типа ортостатических реакций ДАД с преобладанием гипертензивного (табл. 2). Гипотензивный тип ортостатических реакций ДАД встречается чаще в группе АГ+ОА, изотензивный – в группе ИАГ. Возраст пациентов при АГ+ОА был выше, чем при ИАГ, в подгруппах с гипертензивным ($p < 0,05$) и гипотензивным ($p > 0,05$) типами ортостатических реакций. Существенной разницы между подгруппами пациентов с различными типами ортостатических реакций ДАД по половым признакам не обнаружено.

До начала терапии квалифицированная гипертензивная ортостатическая реакция ДАД при АГ+ОА имела место у 6 пациентов, при ИАГ – у 17, квалифицированная гипотензивная ортостатическая реакция была у 3 пациентов при АГ+ОА и у одного при ИАГ.

В подгруппах пациентов с гипертензивным и изотензивным типами ортостатических реакций ($p < 0,01$) ДАД преобладала умеренная АГ при АГ+ОА и ИАГ. В группе АГ+ОА реже всего наблюдалась тяжёлая

Таблиця 2. Распределение пациентов на подгруппы с учётом ортостатических реакций (ОР) ДАД

Показатель	Подгруппы по типу ОР ДАД					
	гипертензивный		изотензивный		гипотензивный	
	АГ+ОА	ИАГ	АГ+ОА	ИАГ	АГ+ОА	ИАГ
Число пациентов	17	29	15	16	8	4
Возраст, лет	61±11	54±11*	62±6	60±8	59±17	54±5
муж.	4	14	5	6	2	—
жен.	13	15	10	10	6	4
Степень АГ, (% ±σ)						
мягкая	23±10	31±9*	28±12	31±11	12±11	25±22 [#]
умеренная	65±11	38±9 [#]	50±13	38±12 [#]	63±17	50±25*
тяжёлая	12±8	31±9 [#]	22±11	31±11*	25±15	25±22
Стадия АГ, (% ±σ)						
I	—	10±5	14±9	19±10	12±11	—
II	100	90±5	86±9	81±10	88±11	100
Стадия ОА, (% ±σ)						
I	—	—	—	—	12±11	—
II	53±12	—	57±13	—	50±18	—
III	47±12	—	43±13	—	38±17	—

Примечание. * p<0,05; # p<0,01.

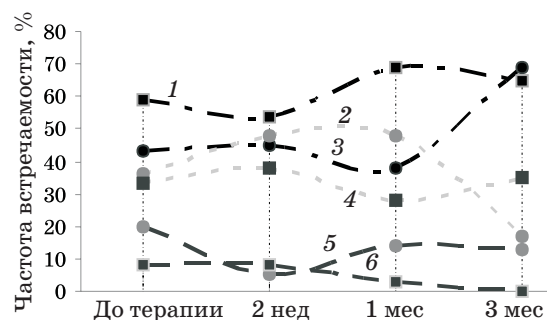
АГ, в группе ИАГ мягкая и тяжёлая АГ встречались с одинаковой частотой. В подгруппах пациентов с гипотензивным типом ортостатических реакций умеренная АГ наблюдалась у большинства пациентов в обеих сравниваемых группах. При АГ+ОА наименьшей по частоте встречаемости была мягкая АГ, при ИАГ – мягкая и тяжёлая.

В подгруппах с гипертензивным и гипотензивным типами ортостатических реакций АГ II стадии наблюдалась у всех пациентов в группе АГ+ОА и у большинства пациентов в группе ИАГ. В подгруппах пациентов с изотензивным типом ортостатических реакций ДАД также превалировала АГ II стадии, которая по частоте встречаемости была выше в группе АГ+ОА, чем в группе ИАГ (p>0,05). АГ I стадии встречалась значительно реже, чем АГ II стадии, но при этом в группе АГ+ОА с меньшей частотой, чем в группе ИАГ (p>0,05).

В подгруппах со всеми типами ортостатических реакций ДАД превалировали пациенты со II стадией ОА.

Динамика типов ортостатических реакций ДАД на этапах терапии в пределах групп АГ+ОА и ИАГ представлена на рисунке.

Частота встречаемости гипертензивного типа ортостатических реакций на фоне



Частота встречаемости гипертензивного (1, 2), изотензивного (3, 4) и гипотензивного (5, 6) типов ортостатических реакций ДАД у пациентов ИАГ (1, 3, 5) и АГ+ОА (2, 4, 6) до и на этапах терапии * p<0,05, ** p<0,01 в текущих значениях внутри групп АГ+ОА и ИАГ против исходных

терапии в первые две недели в обеих группах остаётся неизменной (p>0,05), но в дальнейшем снижается при АГ+ОА и повышается при ИАГ и к концу периода наблюдения оказывается практически на одном уровне при АГ+ОА и ИАГ (p>0,05). Частота встречаемости изотензивного типа ортостатических реакций в первые две недели терапии при АГ+ОА возрастает в большей степени, чем при ИАГ (p<0,01), но в дальнейшем снижается и к концу наблюдения оказывается меньшей при АГ+ОА в сравнении с ИАГ (p<0,01). Частота встречаемости ги-

потензивного типа ортостатических реакций в первые две недели терапии при АГ+ОА снижается в большей степени, чем при ИАГ ($p<0,01$), в дальнейшем возрастает и к концу наблюдения оказывается большей в сравнении с ИАГ ($p<0,01$), где она продолжает плавно снижаться.

В конце периода наблюдения (3 месяца от начала терапии) частота встречаемости квалифицированной гипертензивной ортостатической реакции ДАД возросла при АГ+ОА и снизилась при ИАГ. В группе АГ+ОА квалифицированная гипотензивная ортостатическая реакция сохранилась лишь у одного пациента, в группе ИАГ – исчезла на фоне проводимой терапии.

Миграция типов ортостатических реакций ДАД на этапах терапии в пределах выделенных подгрупп пациентов по исходным типам ортостатических реакций отображена в табл. 3. Из табл. 3 видно, что она наблюдалась при всех трёх типах ортостатических реакций. При этом часть пациентов оставалась с исходным типом, а часть мигрировала в другие типы. Эти процессы происходили на всех этапах терапии таким образом, что к концу наблюдения (3 месяца от начала терапии) большая часть пациентов в обеих сравниваемых группах перешла в гипертензивный тип ортостатических реакций ДАД.

При всех типах ортостатических реакций при АГ+ОА миграция пациентов в гипотензивный тип происходила в большей степени, чем при ИАГ. На фоне терапии при исходно гипотензивном типе ортостатиче-

ских реакций в группе АГ+ОА наблюдалась миграция в основном в изотензивный, а в группе ИАГ – в гипертензивный тип ОР ДАД. При исходно гипертензивном типе ортостатических реакций ДАД при АГ+ОА переход пациентов в изотензивный тип оказывался меньшим, чем при ИАГ.

Обсуждение результатов. Нами обнаружена высокая частота коморбидности АГ и ОА, рост коморбидности с возрастом, более тяжёлое течение АГ в сочетании с ОА, что соответствует данным [14].

В группе АГ+ОА наблюдались более высокая степень и стадия АГ, чем в группе ИАГ, независимо от типа ортостатических реакций ДАД. В группе ИАГ чаще встречались пациенты с гипертензивным типом ортостатических реакций, изотензивный тип встречался реже, а гипотензивный был лишь у небольшого количества пациентов. Наши результаты совпадали с данными исследований [1, 2].

При АГ+ОА, как и при ИАГ, преобладал гипертензивный тип ОР ДАД, а гипотензивный встречался в два раза чаще, чем при ИАГ. Большую частоту гипертензивного и меньшую – гипотензивного типа ортостатических реакций при АГ+ОА против ИАГ можно объяснить участием в развитии обоих заболеваний одних нервно-гуморальных механизмов [4]. Согласно данным [7, 15], существует прямая взаимосвязь между степенью тяжести АГ и гипотензивным типом ортостатических реакций ДАД, и наши результаты подтверждают, что ОА усугубляет течение АГ.

Таблица 3. Миграция типов ортостатических реакций ДАД в группах пациентов с АГ+ОА и ИАГ на этапах терапии

Исходный тип	ОР ДАД		направление миграции	АГ+ОА			ИАГ		
	количество пациентов до начала терапии			2 нед	1 мес	3 мес	2 нед	1 мес	3 мес
	АГ+ОА	ИАГ							
Гипотензивный	15	12	Гипо	–	–	1	–	–	–
			Изо	5	2	1	1	1	–
			Гипер	1	–	1	3	1	1
Изотензивный	8	18	Гипо	1	3	1	2	1	–
			Изо	6	6	3	5	5	3
			Гипер	6	5	7	3	4	4
Гипертензивный	16	20	Гипо	1	1	1	1	–	–
			Изо	5	5	–	7	3	4
			Гипер	7	6	5	14	14	12

Примечание. $p<0,05$, $p<0,01$ в текущих значениях внутри групп АГ+ОА и ИАГ против исходных.

По нашим данным, на фоне проводимой терапии при АГ+ОА и ИАГ наблюдались колебания частот встречаемости всех типов ортостатических реакций ДАД и миграция пациентов из одного типа в другие. В ранее проведенных исследованиях это не учитывалось.

Согласно нашим результатам, миграция типов ортостатических реакций ДАД при АГ+ОА в гипотензивный тип происходила в большей степени, чем при ИАГ, независимо от исходного типа ортостатических реакций. Следовательно, коморбидность с ОА в значительной мере способствует миграции типов ортостатических реакций в гипотензивный тип. Это необходимо учитывать в каждом индивидуальном случае.

По данным [16, 17], квалифицированные гипер- и гипотензивные ортостатические реакции ДАД являются менее благоприятными с точки зрения риска возникновения сердечно-сосудистых осложнений. К концу периода наблюдения в обеих группах наблюдалось снижение частоты квалифицированной гипотензивной ортостатической реакции ДАД и прирост квалифицированной гипертензивной при АГ+ОА. Полученные результаты могут свидетельствовать о том, что использовавшиеся в нашем исследовании группы и схемы препаратов в целом оказывали положительное влияние на течение АГ, недостаточно, однако, влияя на снижение ДАД.

Выводы

1. Коморбидная с остеоартрозом артериальная гипертензия встречалась у половины пациентов.

2. В группе с коморбидной с остеоартрозом артериальной гипертензией наблюдались более высокие степень и стадия артериальной гипертензии, чем в группе изоли-

рованной артериальной гипертензии, независимо от типа ортостатической реакции диастолического артериального давления.

3. До терапии при коморбидной с остеоартрозом артериальной гипертензии, как и при изолированной, преобладал гипертензивный тип ортостатической реакции диастолического артериального давления, гипотензивный тип встречался в два раза чаще, чем при изолированной артериальной гипертензии.

4. Коморбидность артериальной гипертензии с остеоартрозом на этапах терапии усиливала миграцию типов ортостатических реакций диастолического артериального давления в гипотензивный тип.

5. Одинаково при артериальной гипертензии в сочетании с остеоартрозом и вне него к концу периода наблюдения происходило одинаковое снижение частоты неблагоприятной квалифицированной гипотензивной ортостатической реакции диастолического артериального давления.

6. Использованные препараты и схемы терапии в целом оказывали положительное влияние на течение артериальной гипертензии в обеих сравниваемых группах, будучи менее эффективными в отношении диастолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией, коморбидной с остеоартрозом.

Перспективы последующих исследований в данном направлении. Представляется целесообразным исследование изменений ортостатических реакций пульсового артериального давления и вариабельности сердечного ритма на этапах терапии артериальной гипертензии, коморбидной с остеоартрозом, для последующего улучшения качества диагностики и лечения данного контингента пациентов.

Литература

1. Борткевич О.П. Современные принципы лечения остеоартроза / О.П. Борткевич // Здоров'я України. – 2009. – № 3. – С. 46.
2. Joel M. Gore. Coexisting conditions and management of hypertension / M. Joel // J. Watch Cardiology. – 2008. – V. 521. – P. 5.
3. Wang P. Hypertension / P. Wang // J. Hypertension. – 2005. – V. 46. – P. 273.
4. Солдатенко И.В. Социально-экономическая значимость и факторы риска остеоартроза и артериальной гипертензии: общего гораздо больше, чем отличий / И.В. Солдатенко, Н.И. Яблучанский // Вестник ХНУ им. В.Н. Каразина. – 2008. – № 831. – С. 104–111.
5. Levy D. Framingham Heart Study 100 K Project: Genome-wide Associations for Blood Pressure and Arterial Stiffness / D. Levy, M.G. Larson, E.J. Benjamin // BMC Med Genet. – 2007. – V. 8, suppl 1. – S3.
6. Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents. Effects morbidity of treatment on in hypertension. II. Results in patients with diastolic blood pressure averaging 90 through 114 mm Hg // JAMA. – 1970. – V. 213 (7). – P. 1143–1152.

7. Роль систолического и диастолического артериального давления для прогноза смертности от сердечно-сосудистых заболеваний / С.А. Шальнова, А.Д. Деев, Р.Г. Оганов, Д. Б. Шестов // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2002. – № 1. – С. 10–15.

8. *Гарькавий П.А.* Типы ортостатических реакций и показатели диастолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией / П.А. Гарькавий, А.Ю. Сараева, Н.И. Яблучанский // Вестник ХНУ им. В.Н. Каразина. – 2006. – № 738. – С. 75–79.

9. *Егорова А.Ю.* Гипертензивный тип ортостатической реакции диастолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией / А.Ю. Егорова, Н.И. Яблучанский // Вестник ХНУ им. В.Н. Каразина. – 2008. – № 831. – С. 45–49.

10. Міністерство охорони здоров'я України – Рекомендації Українського товариства кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії // Здоров'я України. – 2005. – № 117. – С. 25–27.

11. *Коваленко В.Н.* Ревматические заболевания: Итоги пленума правления Ассоциации ревматологов Украины / В.Н. Коваленко, Н.А. Корж, С.И. Герасименко // Здоровья Украины. – 2007. – № 21. – С. 13–15.

12. Міністерство охорони здоров'я України – Протокол надання медичної допомоги хворим із гіпертонічною хворобою (есенціальною артеріальною гіпертензією) I–II стадії // Ліки України. – 2009. – № 4. – С. 5–6.

13. Міністерство охорони здоров'я України – Клінічний протокол надання медичної допомоги хворим із остеоартрозом (ОА) // Укр. ревматол. журн. – 2007. – № 1. – С. 74–75.

14. *Лыгина Е.В.* Клинические аспекты и оптимизация фармакотерапии у больных с гипертонической болезнью в сочетании с остеоартрозом: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е.В. Лыгина. – Рязань, 2007. – 26 с.

15. *Fedorowski A.* Orthostatic hypotension in genetically related hypertensive and normotensive individuals / A. Fedorowski, Ph. Burri, O. Melander // J. Hypertension. – 2009. – V. 27. – P. 976–982.

16. *Jacqueline C.* Orthostatic hypotension linked to increased mortality risk in elderly / C. Jacqueline, M. Witteman // J. Am. Geriatr. Soc. – 2008. – V. 56. – P. 1816–1820.

17. *Hoshida S.* Orthostatic hypertension detected by self-measured home blood pressure monitoring: a new cardiovascular risk factor for elderly hypertensives / S. Hoshida, Y. Matsui, S. Shibasaki // Hypertension Research. – 2008. – V. 31. – P. 1509–1516.

ОСОБЛИВОСТІ ОРТОСТАТИЧНИХ РЕАКЦІЙ ДІАСТОЛІЧНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ КОМОРБІДНОЇ З ОСТЕОАРТРОЗОМ АРТЕРІАЛЬНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ НА ЕТАПАХ ТЕРАПІЇ

І.В. Солдатенко, М.І. Яблучанський

Показано, що коморбідна з остеоартрозом (ОА) АГ зустрічалася у половини пацієнтів, при цьому в групі АГ+ОА спостерігалися більш високі ступінь і стадія АГ, ніж у групі ізольованої АГ (ІАГ) незалежно від типу ортостатичних реакцій. До терапії при АГ+ОА, як і при ІАГ, переважав гіпертензивний тип ортостатичних реакцій ДАТ, гіпотензивний тип зустрічався в два рази частіше, ніж при ІАГ. Коморбідність АГ з ОА на етапах терапії посилювала міграцію типів ортостатичних реакцій в гіпотензивний тип. При АГ+ОА та ІАГ відбувалося однакове зниження частоти несприятливої кваліфікованої гіпотензивної ОР ДАТ. Використані препарати та схеми терапії в цілому позитивно впливали на перебіг АГ в обох порівнюваних групах, будучи менш ефективними у відношенні ДАТ у пацієнтів з АГ+ОА.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, остеоартроз, ортостатичні реакції, коморбідність, лікування.

FEATURES OF ORTHOSTATIC REACTIONS OF DIASTOLIC BLOOD PRESSURE COMORBID HYPERTENSION WITH OSTEOARTHRITIS AT STAGES OF THERAPY

I.V. Soldatenko, N.I. Iabluchanskyi

It is shown that comorbid with osteoarthritis (OA), arterial hypertension (H) was observed in half of patients, while in group H+OA observed a higher degree and stage of hypertension than in the group with isolated H (IH), regardless of the type of orthostatic reaction. Before therapy in patients with H+OA, as with H, dominated hypertensive type of orthostatic reactions, hypotensive type met two times more frequent than in IH. Comorbidity of hypertension with OA at the stages of therapy enhanced the migration of types of orthostatic reactions in hypertensive type. In H+OA and IH at the end of the observation period occurred the same reduction in the frequency of adverse hypotensive skilled orthostatic reaction DBP. Used drugs and therapies in general have a positive impact on the course of H in both comparative groups, being less effective against DBP in patients with H+OA.

Key words: hypertension, osteoarthritis, orthostatic reactions, comorbidity, treatment.

Поступила 21.01.10

ТИПЫ ОРТОСТАТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ СИСТОЛИЧЕСКОГО АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ СЕРДЕЧНОГО РИТМА У ПАЦИЕНТОВ С КОМОРБИДНОЙ С ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

Е.Е. Томина, Н.И. Яблучанский

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Изучены частотное распределение типов (гипо-, изо- и гипертензивного) ортостатической реакции систолического артериального давления (САД) и показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР) у пациентов с изолированными и коморбидными артериальной гипертензией (АГ) и язвенной болезнью (ЯБ). Установлено, что гипертензивный тип ортостатической реакции САД превалировал во всех группах пациентов, чаще при коморбидной с ЯБ АГ, реже при изолированных ЯБ и АГ. Реакция общей мощности ВСР на ортостаз была правильной при изолированных АГ и ЯБ, неправильной при коморбидной с ЯБ АГ. Коморбидная с ЯБ АГ характеризовалась утратой правильных при изолированных АГ и ЯБ механизмов регуляции, что может свидетельствовать о взаимном усугублении протекания данных заболеваний.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, язвенная болезнь, ортостатические реакции (гипотензивная, изотензивная, гипертензивная) систолического артериального давления, вариабельность сердечного ритма

В последнее время внимание исследователей всё больше привлекает проблема мульти- и коморбидности. Нозологическая синтропия особенно актуальна в отношении широко встречающихся и социально-значимых патологий сердечно-сосудистой системы и желудочно-кишечного тракта. В общей структуре сердечно-сосудистых заболеваний одно из ведущих мест занимает артериальная гипертензия (АГ) – 46,2 % [1], язвенная болезнь (ЯБ) желудка и двенадцатиперстной кишки лидирует среди заболеваний органов пищеварения (18,5 %) [2, 3]. Распространённость АГ в Украине составляет 29,3 % [1], ЯБ – около 6 % в популяции и возрастает с каждым годом (за период с 1997 по 2002 г. на 12,0 %) [2]. С возрастом происходит существенное увеличение распространённости и АГ, и ЯБ. По разным данным, заболеваемость АГ в сочетании с ЯБ в популяции составляет 1,1–15,2 % [4, 5]. В механизмах развития как АГ, так и ЯБ задействовано множество факторов, среди которых исключительно важную роль играет нейрогуморальная регуляция, состояние которой можно оценить, исследуя ортостатические реакции систолического артериального давления (САД) и вариабельность сердечного ритма (ВСР).

Целью данной работы было определение частоты встречаемости типов ортостатических реакций САД и выявление особенностей ВСР у пациентов с разными типами ортостатических реакций САД с коморбидной с ЯБ АГ для разработки и внедрения в практику индивидуализации подходов в диагностике и лечении.

Материал и методы. Обследован 141 пациент, находящийся на амбулаторном лечении. Все пациенты были разделены на три группы: основную и две сравнения. В основную группу вошел 41 пациент с АГ в сочетании с ЯБ (34 женщины, 7 мужчин), средний возраст которых (63 ± 10) лет, из них АГ I степени была в 37 %, II – в 53 % и III – в 10 % случаев, АГ 1-й стадии – в 10 %, 2-й стадии – в 90 % случаев. Средняя продолжительность АГ составляла ($11 \pm 7,1$) лет, ЯБ – ($10 \pm 6,8$) лет, *Helicobacter Pylori* (Hp)-ассоциированная ЯБ встречалась в 62 % случаев. В группу сравнения 1 вошло 58 пациентов с изолированной АГ (36 женщин, 22 мужчины), средний возраст которых ($56,5 \pm 10,3$) лет, из них АГ I степени была у 28 % пациентов, II – у 53 %, III – у 19 %, АГ 1-й стадии – у 14 %, 2-й стадии – у 86 %, средняя продолжительность АГ была ($9,1 \pm 5,9$) лет. Группу сравнения 2 составили

42 пациента с изолированной ЯБ (28 женщин, 14 мужчин), средний возраст которых $(42,4 \pm 14,1)$ лет, средняя продолжительность ЯБ – $(9,5 \pm 6,2)$ лет, ассоциированная с Нр ЯБ была в 70 % случаев.

В исследование не были включены пациенты, у которых были зафиксированы следующие состояния: АГ III стадии, инфаркт миокарда, инсульт, хроническая сердечная недостаточность IV ФК, хроническая почечная недостаточность, ЯБ, осложнённая кровотечением, перфорацией, пенетрацией, малигнизацией.

АД измеряли по методу Короткова тонометром Microlife BP AG1-20 в клиностазе после 5-минутного отдыха и на 3-й минуте перехода в ортостаз. Точность изменения АД – 1,0 мм рт. ст. По характеру изменений САД при переходе из клиностаза в ортостаз определяли тип ортостатической реакции САД у каждого пациента: гипо-, изо- или гипертензивный. Тип ортостатической реакции САД оценивали согласно критериям American Academy of Neurology (1996), предложенным для гипотензивной ортостатической реакции АД. Критериями изотензивного типа ортостатической реакции было отклонение САД в ортостазе от значений в клиностазе не более 5 мм рт. ст., гипертензивного – увеличение более 5 мм рт. ст., гипотензивного – снижение более 5 мм рт. ст. ВСР оценивали по данным интервалокардиографии на электрокардиографе «Cardiolab 2000» на 5-минутных интервалах ЭКГ, которую регистрировали во втором стандартном отведении в клиностазе, ортостазе и тесте с метрономизированным дыханием [6]. При проведении дыхательного теста частоту дыхательных движений для всех пациентов устанавливали одинаковой (3 с вдох : 4 с выдох), что позволяло контролировать взаимоотношения в дыхательных ядрах и ядрах блуждающего нерва на уровне средних частот. Изучали спектральные показатели ВСР: общую мощность спектра (Total power – TP, ms^2) и соотношение низ-

ко- и высокочастотных доменов (Low Frequency/High Frequency – LF/HF), где TP – интегральный показатель, характеризующий ВСР в целом, LF отображает преимущественно симпатическую, HF – парасимпатическую активность периферической нервной системы. Отношение мощностей LF/HF – мера симпатовагального баланса [6, 7].

В каждой из групп были выделены три подгруппы: с изотензивным, гипер- и гипотензивным типами ортостатической реакции САД. В основной группе и группах сравнения рассчитывали процентное соотношение типов ортостатической реакции САД, а также статистические характеристики TP ВСР и LF/HF. Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием критерия Пирсона.

Результаты. В основной группе наиболее распространённым был гипертензивный тип ортостатической реакции САД, следующий по частоте – гипотензивный, самым редким оказался изотензивный (табл. 1). В группе сравнения 1 преобладал гипертензивный тип ортостатической реакции САД и с одинаковой частотой встречались изо- и гипотензивный типы.

В группе сравнения 2 самым частым также был гипертензивный тип ортостатической реакции САД, реже наблюдался изотензивный и еще более редко – гипотензивный. В основной группе ортостатическая гипотензия (ОГ) встречалась у одного и ортостатическая гипертензия (ОГР) – у 5 пациентов. В группе сравнения 1 ОГ и ОГР наблюдались по одному случаю, в группе сравнения 2 ОГ была у одного пациента, а ОГР не было.

В основной группе в клиностазе TP ВСР имела наибольшее значение в подгруппе с гипотензивным типом ортостатической реакции САД, промежуточное – в подгруппе с гипертензивным и наименьшее – в подгруппе с изотензивным (табл. 2). В ортостазе в подгруппах с изо- и гипертензивным типами ортостатической реакции САД TP ВСР

Таблица 1. Частота встречаемости типов ортостатических реакций САД при коморбидной и изолированных АГ и ЯБ ($\% \pm \sigma$)

Группа пациентов	Тип ортостатической реакции САД		
	гипотензивный	изотензивный	гипертензивный
Основная (АГ+ЯБ)	38,0 \pm 7,9	11,0 \pm 5,1	51,0 \pm 8,2
Сравнения 1 (АГ)	31,0 \pm 6,2	33,0 \pm 6,3*	36,0 \pm 6,3*
Сравнения 2 (ЯБ)	22,0 \pm 6,8*	32,0 \pm 7,6*	46,0 \pm 8,1*

* $p < 0,05$.

Таблица 2. Показатели вариабельности сердечного ритма (ВСР) при коморбидной и изолированных АГ и ЯБ ($M \pm m$)

Группа	TP, мс ²			LF/HF		
	клиностаз	ортостаз	дыхание	клиностаз	ортостаз	дыхание
Основная (АГ+ЯБ)	1392±2,1	1552±2,3	1864±2,1	3,3±2,6	5,2±2,2	3,1±2,3
А	2136±2,5	1772±2,1	2443±2,1	3,9±2,7	5,9±2,5	3,0±2,3
Б	619±1,3	1344±2,6*	821±1,7	2,9±2,1*	3,6±1,9	2,7±1,5
В	1125±2,0	1445±2,4*	1530±2,1	3,1±2,9	4,9±2,1	4,1±2,8
Сравнения 1 (АГ)	1380±2,2	1318±2,1	2528±1,9	2,3±2,1*	4,3±2,5	4,7±2,0
А	1114±2,1*	1005±2,3	1945±1,7	2,1±1,4*	4,0±2,7	5,4±1,6
Б	1312±2,1	1439±2,1	3073±2,3	2,4±1,4	4,2±1,9	5,9±1,7
В	1436±2,1	1397±2,0	2592±2,0	2,4±1,8	5,0±3,3	3,3±2,3
Сравнения 2 (ЯБ)	2130±2,4*	1658±2,0	3446±2,1	1,7±1,8*	7,1±2,4	4,7±2,2
А	2094±2,0	2009±2,0	3828±1,8	1,5±1,2*	5,8±2,0	5,6±2,0
Б	2473±3,0*	1548±2,0	3056±1,7	2,0±1,3	5,6±2,4	3,9±1,6
В	1906±2,3*	1523±2,1	3416±2,7	1,6±1,4	8,8±2,7	4,6±2,6

Примечания: 1. А. – с гипотензивным типом ортостатической реакции САД, Б – с гипотензивным, В – с гипертензивным.

2. * $p < 0,05$.

повышалась, с гипотензивным – понижалась. В тесте с метрономизированным дыханием повышение TP ВСР имело место во всех подгруппах. LF/HF в клиностазе было смещено в сторону низкочастотного домена (LF), особенно в подгруппе с гипотензивным типом ортостатической реакции САД. В ортостазе во всех подгруппах наблюдалось увеличение LF/HF. Тест с метрономизированным дыханием показал снижение LF/HF в подгруппах с изо- и гипотензивными типами ортостатической реакции САД и повышение – с гипертензивным (табл. 2).

В группе сравнения 1 (изолированная АГ) TP ВСР в клиностазе была низкой во всех подгруппах, с наименьшим значением в подгруппе с гипотензивным типом ортостатической реакции САД. Реакцией на ортостаз в подгруппах с гипер- и гипотензивными типами было снижение TP ВСР, в подгруппе с изотензивным – повышение. Во всех подгруппах данной группы тест с метрономизированным дыханием характеризовался повышением TP ВСР. LF/HF в клиностазе во всех подгруппах имело близкие значения и было смещено в сторону LF. В ортостазе и тесте с метрономизированным дыханием наблюдалось равномерное увеличение LF/HF во всех подгруппах.

В группе сравнения 2 (изолированная ЯБ) TP ВСР в клиностазе имела более высокое значение в подгруппе с изотензивным

и менее высокое в подгруппах с гипо- и гипертензивными типами ортостатической реакции САД. В условиях ортостаза отмечалось её снижение во всех подгруппах с минимальными изменениями в подгруппе с гипотензивным типом. При метрономизированном дыхании TP ВСР повышалась во всех подгруппах до близких по величине значений. LF/HF в клиностазе было смещено в сторону высокочастотного домена (HF) в подгруппах с изо- и гипотензивными типами ортостатической реакции САД. При ортостазе и тесте с метрономизированным дыханием отмечался сдвиг LF/HF в сторону LF во всех подгруппах.

Обсуждение результатов. Полученные нами данные о том, что у пациентов с АГ более часто встречался гипертензивный, реже изотензивный и еще реже гипотензивный типы ортостатической реакции САД, соответствует данным других авторов [8–10].

По нашим данным, в группе с ЯБ процентное соотношение типов ортостатической реакции САД было близким к таковому в группе с АГ. В группе с коморбидной с ЯБ АГ гипертензивный тип ортостатической реакции САД также был наиболее частым, а соотношение изо- и гипотензивного типов было обратным таковому в группах с изолированными АГ и ЯБ.

Гипотензивный тип ортостатической реакции САД наиболее частым был в группе с

коморбидной с ЯБ АГ, наиболее редким – в группе с ЯБ. При этом частота ОГ во всех группах была одинаковой. Частота изотензивного типа ортостатической реакции САД была одинаковой в группах с изолированной патологией и значительно меньшей в группе с коморбидной с ЯБ АГ. Гипертензивный тип ортостатической реакции САД был самым частым во всех трёх группах с максимальной частотой в группе с коморбидной с ЯБ АГ. При этом частота ОГР в основной группе была значительно выше (5 случаев), чем в группах сравнения (1 случай в группе с АГ и не было в группе с ЯБ).

Из всех типов ортостатической реакции САД гипотензивный является наиболее изученным, ему придаётся значение как независимому предиктору сосудистой смертности, фактору риска развития инсульта, коронарного синдрома [10]. ОГР освещена меньше, имеются единичные данные о её связи с развитием немых инсультов [11]. Согласно данным этих работ, сочетание ЯБ и АГ усугубляет течение изолированной патологии.

Метод анализа ВСР широко применяется при изучении АГ [12–14]. Согласно данным [12, 15, 16], для пациентов с АГ характерно снижение ТР ВСР и повышение LF/HF (за счёт усиления активности LF и снижения активности HF), что нашло подтверждение в нашем исследовании. Согласно полученным нами данным, ТР ВСР в группе с АГ также была низкой и LF/HF смещено в сторону низкочастотного домена. Реакция на ортостаз в группе в целом была правильной (снижение ТР ВСР, увеличение LF/HF). В подгруппах реакция со стороны ТР ВСР была неоднозначной – правильной при гипо- и гипертензивном типах ортостатической реакции САД, неправильной – при изотензивном типе. Наши результаты в целом соответствуют данным [17]. Реакция на тест с метрономизированным дыханием в группе и подгруппах была правильной (повышение ТР ВСР и LF/HF).

Нами установлено, что ТР ВСР у пациентов с ЯБ в клиностазе была высокой и наибольшей среди других групп. Реакция на ортостаз и тест с метрономизированным дыханием со стороны ТР ВСР в группе были правильными вне зависимости от типа ортостатической реакции САД. LF/HF в группе в целом и в подгруппах с гипо- и гипертензивными типами ортостатической реакции САД было смещено в сторону HF, а в подгруппе с изотензивным преобладала LF. По

соотношению симпатовагального баланса эти данные согласуются с данными [18–20]. Реакция на ортостаз и тест с метрономизированным дыханием со стороны LF/HF были правильными вне зависимости от типа ортостатической реакции САД.

Встречаются единичные работы по исследованию ВСР у пациентов с коморбидной с ЯБ АГ [21], в которых отмечено большее значение LF/HF в группе с сочетанной патологией, чем в группе с изолированной АГ, что подтверждено в нашем исследовании. Наши данные по ВСР с учётом типа ортостатической реакции САД у пациентов с коморбидной с ЯБ АГ являются новыми. ТР ВСР в клиностазе в группе с коморбидной с ЯБ АГ имела промежуточное значение по сравнению с группами с изолированной патологией, что может свидетельствовать о модифицирующем воздействии каждого заболевания в отдельности на нейрогуморальную регуляцию при коморбидных состояниях. Реакция на ортостаз была неоднозначной: правильная в подгруппе с гипотензивным типом ортостатической реакции САД, неправильная – в других двух подгруппах. Тест с метрономизированным дыханием показал правильную реакцию ТР ВСР во всех подгруппах. Соотношение LF/HF было большим в основной группе, чем в группах сравнения. Реакция на ортостаз была правильной (увеличение LF/HF) во всех подгруппах, на дыхательный тест – в группе в целом без изменений, в подгруппах с изо- и гипотензивным типом ортостатической реакции САД неправильной и только в подгруппе с гипертензивным типом правильной.

В группах с изолированными АГ и ЯБ были сохранены правильные реакции на тесты (ортостатический и с метрономизированным дыханием), за исключением реакции ТР ВСР на ортостаз в подгруппе изотензивного типа ортостатической реакции САД. В группе же с коморбидной с ЯБ АГ отмечались неправильные реакции в ортостатическом тесте со стороны ТР ВСР в подгруппах с изо- и гипертензивными типами (5 случаев ОГР) и в тесте с метрономизированным дыханием со стороны LF/HF в подгруппах с изо- и гипотензивными типами ортостатической реакции САД. Таким образом, можно предположить, что утрачиваются правильные механизмы регуляции, которые были сохранены при изолированной патологии, в переходных процессах при их коморбидности, что свидетельствует об усугублении взаимоотношения данных заболеваний.

Выводы

1. Гипертензивный тип ортостатической реакции систолического артериального давления (САД) превалировал во всех группах пациентов, чаще при коморбидной с язвенной болезнью артериальной гипертензии (51 %), реже при изолированных язвенной болезни (46 %) и артериальной гипертензии (36 %).

2. Изотензивный тип ортостатической реакции САД был следующим по частоте после гипертензивного при изолированных артериальной гипертензии (33 %) и язвенной болезни (32 %) и самым редким при коморбидной с язвенной болезнью артериальной гипертензии (11 %).

3. Гипотензивный тип ортостатической реакции САД был следующим по частоте после гипертензивного при коморбидной с язвенной болезнью артериальной гипертензии (38 %) и самым редким при изолированных артериальной гипертензии и язвенной болезни (31 и 22 % соответственно).

4. Наибольшей общая мощность вариабельности сердечного ритма в клиностазе была при изолированной язвенной болезни, наименьшей – при изолированной артериальной гипертензии и промежуточной – при коморбидной с язвенной болезнью артериальной гипертензии.

5. Симпатовагальное соотношение в клиностазе было большим при коморбидной с язвенной болезнью артериальной гипер-

тензии, промежуточным – при изолированной артериальной гипертензии и меньшим – при изолированной язвенной болезни.

6. Реакция общей мощности вариабельности сердечного ритма на ортостаза была правильной при изолированных артериальной гипертензии (кроме подгруппы с изотензивным типом ортостатической реакции САД) и язвенной болезни (во всех подгруппах), неправильной при коморбидной с язвенной болезнью артериальной гипертензии (в подгруппах с изо- и гипертензивным типами). Реакции общей мощности на тест с метрономизированным дыханием была правильной во всех группах (всех подгруппах).

7. Реакция симпатовагального соотношения на ортостаза была правильной во всех группах (всех подгруппах), на тест с метрономизированным дыханием правильной при изолированных артериальной гипертензии и язвенной болезни (во всех подгруппах), неправильной при коморбидной с язвенной болезнью артериальной гипертензии (в группах с гипо- и изотензивным типами ортостатической реакции САД).

Перспективы дальнейших исследований. Полученные данные свидетельствуют о необходимости детального исследования вариабельности сердечного ритма при переходных процессах у пациентов с коморбидной и изолированной АГ и ЯБ в группах с разными типами ортостатической реакции САД.

Литература

1. Манойленко Т.С. Хвороби системи кровообігу: динаміка і аналіз / Т. С. Манойленко, О.І. Прокопишин, І.Л. Ревенко; під ред. В.М. Коваленка, В.М. Корнацького (Аналітично-статистичний посібник). – К.: Ін-т кардіології ім. М.Д. Стражеска, 2008. – С. 38–47.
2. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби органів травлення / М.В. Голубчиков // Сучасна гастроентерологія і гепатологія. – 2000. – № 1. – С. 17–20.
3. Філіппов Ю.О. Стан показників здоров'я населення адміністративних територій України та діяльності гастроентерологічної служби / Ю.О. Філіппов, З.М. Шмігель // Гастроентерологія. – 2003. – № 34. – С. 3–12.
4. Гребенев А.Л. Некоторые клинические аспекты сочетания язвенной и гипертонической болезни / А.Л. Гребенев, Т.Д. Большакова, А.А. Шептулин // Сов. медицина. – 1983. – № 10. – С. 12–16.
5. Эпидемиологические аспекты сочетания артериальной гипертензии и язвенной болезни / Ю.В. Смирнов, В.Н. Ослопов, И.Л. Билич, В.Д. Менделевич // Терап. арх. – 1990. – № 2. – С. 48–50.
6. Standards of measurements, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (Membership of the Task Force listed in the Appendix) // Europ. Heart J. – 1996. – V. 17. – P. 354–381.
7. Яблчанский Н.И. Неотъемлемая часть современной кардиологии / Н.И. Яблчанский, А.В. Мартыненко, Л.А. Мартимьянова. – Харьков: ХНУ им. В.Н. Каразина, 2006. – 183 с.
8. Гарькавий П.А. Типы ортостатических реакций систолического артериального давления у пациентов с артериальной гипертензией / П.А. Гарькавий, А.Ю. Егорова, Н.И. Яблчанский // Вестник ХНУ им. В.Н. Каразина. – 2007. – № 774. – С. 89–93.
9. Єгорова А.Ю. Гіпертензивний тип ортостатичної реакції систолічного і діастолічного тиску у здорових добровольців / А.Ю.Єгорова, М.І. Яблчанський // Одеськ. мед. журн. – 2008. – № 5 (109). – С. 50–53.
10. Rose K.M. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study / K.M. Rose, M.L. Eigenbrodt, R.L. Biga // Circulation. – 2006. – V. 114 (7). – P. 630–636.

11. *Sahni M.* A clinical physiology and pharmacology evaluation of orthostatic hypotension in elderly / M. Sahni, D.T. Lowenthal, J. Meuleman // Intern. Urology and Nephrology. – 2005. – V. 37. – P. 669–674.
12. *Guzzetti S.* Altered pattern of circadian neural control of heart period in mild hypertension / S. Guzzetti, S. Dassi, M. Pecic // J. Hypertens. – 1991. – V. 9. – P. 831–838.
13. *Langewitz W.* Reduced parasympathetic cardiac control in patients with hypertension at rest and under mental stress / W. Langewitz, H. Ruddle, H. Schachinger // Am. Heart J. – 1994. – V. 127. – P. 122–128.
14. *Бильченко А.В.* Гипертензивные кризы и вариабельность сердечного ритма у больных гипертонической болезнью / А.В. Бильченко // Вестник ХНУ им. В.Н. Каразина. – 2004. – № 6 (39). – С. 12–16.
15. Cardiac dysautonomia and arterial distensibility in essential hypertensives / M. Asampa, M. Franchi, F. Guideri, I. Lamberti // Auton. Neurosci. – 2008. – V. 31. – P. 663–684.
16. *Соловьяк А.О.* Взаимосвязь между гиперкатехоламинемией и показателями вариабельности сердечного ритма у больных гипертонической болезнью / А. О. Соловьяк // Вісник ХНУ ім. В.Н. Каразіна. – 2002. – № 5. – С. 55–59.
17. *Гарькавий П.О.* Показники ВСР у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та гіпотензивною ортостатичною реакцією на етапах терапії амлодипіном, метопрололом або еналаприлу малеатом / П.О. Гарькавий // Медицина транспорту України. – 2008. – № 4 – С. 6–13.
18. Особенности параметров вариабельности ритма сердца та гістологічної структури слизової оболонки шлунка залежно від інфікованості *Helicobacter pylori* у хворих на виразкову хворобу дванадцятипалої кишки та здорових волонтерів / А.П. Черкас, Х.О.Семен, О.П. Елісеєва та ін. // Сучасна гастроентерол. – 2006. – № 4 (30). – С. 44–49.
19. *Katoh R.* Autonomic nervous activity before and after eradication of *Helicobacter pylori* in patients with chronic duodenal ulcer / R. Katoh, M. Nomura, Y. Nakayaka // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – V. 16. – P. 180–186.
20. Autonomic control of heart period in duodenal ulcer patients insights from spectral analysis of heart rate variability / D. Lucini, M. Cerchiello, G. Basilisco et al. // Auton. Neuroscience. – 2000. – V. 84 (3). – P. 122–129.
21. Evaluation of autonomic nervous function in patients with essential hypertension complicated with peptic ulcer / M. Yukinaka, M. Nomura, T. Saijyo et al. // J. Gastroenterol. Hepatol. – 2000. – V. 1. – P. 40–41.

ТИПИ ОРТОСТАТИЧНИХ РЕАКЦІЙ СИСТОЛІЧНОГО АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ І ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ СЕРЦЕВОГО РИТМУ У ПАЦІЄНТІВ З КОМОРБІДНОЮ З ВИРАЗКОВОЮ ХВОРОБОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

О.Є. Томіна, М.І. Яблужанський

Досліджено частотне розподілення типів (гіпо-, ізо- і гіпертензивного) ортостатичної реакції систолічного артеріального тиску (САТ) та показники вариабельності серцевого ритму (ВСР) у пацієнтів з ізольованими й коморбідними артеріальною гіпертензією (АГ) і виразковою хворобою (ВХ). Встановлено, що гіпертензивний тип ортостатичної реакції САТ превалював в усіх групах пацієнтів, частіше при коморбідній з ВХ АГ, рідше при ізольованих АГ і ВХ. Реакція загальної потужності ВСР на ортостаз була вірною при ізольованих АГ і ВХ, невірною при коморбідній з ВХ АГ. Коморбідна з ВХ АГ характеризувалась втратою правильних при ізольованих АГ і ВХ механізмів регуляції, що свідчить про взаємне обтяжування перебігу даних захворювань.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, виразкова хвороба, ортостатичні реакції систолічного артеріального тиску, вариабельність серцевого ритму.

TYPES OF ORTHOSTATIC REACTIONS SYSTOLIC BLOOD PRESSURE AND HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH COMORBID WITH PEPTIC ULCER DISEASE HYPERTENSION

О.Ye. Tomina, N.I. Iabluchanskyi

It were studied the frequency distribution of types of orthostatic reaction systolic blood pressure (SBP) and indicators of heart rate variability (HRV) at patients with isolated and comorbid hypertension (H) and peptic ulcer (PU) disease. When comorbid with PU H, as in isolated H and PU have met all three types of OR SBP, and hypertensive type OR SBP was more frequent. Comorbid with PU H characterized losing its right in the isolated H and PU regulatory mechanisms, which indicates the mutual flow of exacerbating these diseases. These data suggest the need for a detailed study of HRV in patients with comorbid with PU H based on the types OR SBP.

Key words: arterial hypertension, peptic ulcer disease, orthostatic reaction systolic blood pressure, heart rate variability.

Поступила 21.01.10

ХРОНІЧНА СЕРЦЕВА НЕДОСТАТНІСТЬ ПРИ ХРОНІЧНІЙ ХВОРОБІ НИРОК: ФАКТОРИ РИЗИКУ, ОСНОВНІ МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ

М.М. Кочуєва, А.С. Шалімова, Г.В. Лінська

Харківська медична академія післядипломної освіти

ДУ «Інститут неврології, психіатрії і наркології АМН України», м. Харків

Серцево-судинні ускладнення є найчастішими причинами смерті пацієнтів на хронічну хворобу нирок. Вони можуть бути як наслідком хронічних захворювань нирок, так і фактором, що викликає прогресування хронічної хвороби нирок при діабетичних і недіабетичних ураженнях нирок. Підтримка цільового рівня АТ при хронічній хворобі нирок дозволяє істотно сповільнити темп зниження швидкості клубочкової фільтрації та імовірність розвитку серцево-судинних ускладнень. Комплексне дослідження взаємного впливу хронічної хвороби нирок і хронічної серцевої недостатності та диференційований підхід до лікування пацієнтів із зазначеною патологією є важливою і актуальною проблемою, яка вимагає якісного рішення.

Ключові слова: *хронічна хвороба нирок, хронічна серцева недостатність, артеріальна гіпертензія, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту, антагоністи рецепторів ангіотензину II.*

Однією з актуальних проблем сучасної медицини є поліпшення якості життя і профілактика серцево-судинних ускладнень при хронічній хворобі нирок. Поняття «хронічна хвороба нирок» (ХХН) вперше було запропоновано експертами Національного ниркового фонду США (NKF) K/DOQI [1], а у 2005 р. затверджено II з'їздом нефрологів України. ХХН об'єднує всі захворювання нирок (первинний гломерулонефрит і гломерулонефрит як нирковий прояв системних захворювань, вроджені нефропатії, хронічний пієлонефрит, інтерстиціальний нефрит, а також безсимптомні і малосимптомні ураження нирок) тривалістю більше 3 місяців, які можуть прогресувати з розвитком термінальної хронічної ниркової недостатності (ХНН) [2]. Необхідність об'єднання багатьох нозологічних форм у групу ХХН обумовлена великою вірогідністю прогресування ниркової патології з розвитком ХНН. Провідне місце у розвитку ХНН займають діабетична (30–40 %) і гіпертензивна (10–15 %) нефропатії, які можуть розвиватися безсимптомно з втратою функції нирок або супроводжуватися мікроальбумінурією.

Відомо, що серцево-судинні ускладнення є найчастішими причинами смерті пацієнтів на ХХН і становлять 30–52 % від загальної смертності, що в 5–20 разів вище, ніж у популяції. Висока частота і різнома-

нітність цих ускладнень істотно впливають на подальший прогноз [3].

Деякі автори виділяють проблему ураження серцево-судинної системи при захворюваннях нирок в окремий розділ медицини – «кардіонефрологія» [4, 5], підкреслюючи тим самим значення факторів ризику, пов'язаних з функціонуванням нирок у розвитку серцево-судинних захворювань. Це, насамперед, фактори, які впливають на прогресування атеросклерозу (дисліпопротеїнемія і артеріальна гіпертензія – АГ), що супроводжується зниженням активності оксиду азоту і розвитком ендотеліальної дисфункції [6]. Вплив цих факторів призводить до структурно-функціональних змін міокарда і розвитку систолічної й діастолічної дисфункції лівого шлуночка (ЛШ). Однак поширеність і захворюваність на серцево-судинну патологію в популяції ниркових хворих значно вищі, ніж це можна було б очікувати, виходячи із впливу традиційних факторів ризику [7]. В останні роки доведено, що зниження функції нирок супроводжується метаболічними і гемодинамічними змінами з переважанням інших факторів ризику атерогенезу, що визначаються як нетрадиційні: альбумінурія/протеїнурія, анемія, гіпергомоцистеїнемія [6].

АГ може бути як наслідком хронічних захворювань нирок, так і фактором, що впливає на прогресування ХХН при діабетичній хворобі нирок.

тичних і недіабетичних ураженнях нирок (поряд з іншими факторами ризику – статтю, расою, протеїнурією, гіперліпідемією, палінням тощо) [8, 9]. Поширеність АГ залежить від типу ураження клубочків. Найчастіше АГ розвивається при мембрано-проліферативному, ендо- і екстракапілярному гломерулонефриті [9]. Поширеність АГ в групі пацієнтів із захворюваннями нирок становить 60,5 %, але ці показники різнилися в залежності від нозологічної форми захворювання: при діабетичній нефропатії – 87 %, полікістозній хворобі нирок – 74 %, хронічному пієлонефриті – 63 %, гломерулонефриті – 54 %.

До теперішнього часу вчені не мають єдиної точки зору щодо ролі порушення функції нирок при ХХН у патогенезі АГ [7, 10]. Питання первинності і стадійності АГ у нефрологічних хворих залишається відкритим.

Ризик розвитку серцево-судинних ускладнень збільшується при зниженні швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ) до менш ніж 90 мл/хв [11]. Пацієнти на ХХН I–IV ст. мають у 6–12 разів більший ризик померти, ніж дожити до термінальної ХНН [12]. Зниження ШКФ нерідко спостерігається у пацієнтів на хронічну серцеву недостатність (ХСН), особливо у похилому віці [12]. Як показало дослідження ANCHOR, ХХН збільшує ризик смерті і кількість госпіталізацій при ХСН.

Результати досліджень останнього десятиріччя обумовили необхідність перегляду уявлень про патогенез ХСН. За сучасними концепціями, провідну роль у розвитку ХСН відіграє імунзапальна активація, що опосередкована прозапальними цитокінами [13]. Отримано переконливі експериментальні і клінічні докази значення зміни активності про- і протизапальних цитокінів у патогенезі ХСН [14].

На цей час склалася концепція єдиного серцево-судинного континуума, під якою розуміють безперервний розвиток серцево-судинних ускладнень від факторів ризику до розвитку ХСН [15]. Необхідними складовими континуума є ендотеліальна дисфункція і процеси серцево-судинного ремоделювання.

Істотне значення у розвитку ремоделювання міокарда і серцевої недостатності (СН) відводиться ендотеліальній дисфункції або порушенню функціонального стану ендотелію судин [16]. Під дисфункцією ендотелію розуміють дисбаланс між системами локальної регуляції гомеостазу і су-

динного тону [6]. Останніми роками доведена роль дисфункції ендотелію в патогенезі АГ, СН, колагенозів, ниркової недостатності і ряду інших патологічних процесів [17]. Встановлено, що гострий гломерулонефрит супроводжується збільшенням синтезу оксиду азоту в клубочках. Оксид азоту відносять до списку медіаторів, що сприяють розвитку тканинного ушкодження, надмірна кількість його може безпосередньо здійснювати цитостатичний або цитотоксичний ефект, обумовлений його реакцією із сульфгідрильними групами заліза і ДНК [16].

Традиційно СН пов'язують із порушенням скорочувальної функції міокарда. Однак за сучасними уявленнями про патофізіологію синдрому ХСН систолічна дисфункція розглядається лише як один із факторів поряд зі зміною напруження стінок і структури діастолічного наповнення, тобто з усім тим, що включається в поняття «ремоделювання» лівого шлуночка (ЛШ) [6, 15]. Процеси серцево-судинного ремоделювання включають проліферацію гладком'язових клітин судин, у результаті чого змінюється співвідношення товщини стінки до просвіту судини з підвищенням периферичного опору, збільшенням жорсткості аорти і великих еластичних судин з підвищенням швидкості поширення пульсової хвилі, що є прогностичним чинником розвитку серцево-судинних ускладнень і незалежним фактором смертності від серцево-судинних ускладнень [15]. Процеси судинного ремоделювання збільшують постнавантаження ЛШ з розвитком його гіпертрофії та процесами адаптивного і дезадаптивного ремоделювання [15, 16, 18].

Аналіз літературних даних свідчить, що порушення діастолічної функції відіграє не менш важливу роль у розвитку ХСН, ніж порушення скоротливої функції серця [15]. При рестриктивному типі діастолічної дисфункції ремоделювання ЛШ досягає такого ступеня, при якому систолічна дисфункція вже не відіграє провідної ролі, як на початкових стадіях ХСН. Рестриктивний тип порушення діастолічного наповнення ЛШ є важливим предиктором серцево-судинної смертності і вимушеної трансплантації серця [10, 15, 19].

Відомо, що основу патологічної гіпертрофії міокарда ЛШ при АГ становить не сам ріст кардіоміоцитів, а ремоделювання позаклітинного простору, що призводить до розвитку діастолічної й скорочувальної

дисфункції серця, прогресування СН [12, 15, 20]. У розвитку фіброзу при АГ основну роль відводять підвищеному утворенню колагену I і III типів на фоні зниження його деградації [17]. Останніми роками активно досліджуються механізми, клінічна значущість і фармакотерапія процесу ремоделювання ЛШ, взаємозв'язок між рівнем С-кінцевого телопептиду проколагену I типу (СТП-I) – маркером деградації колагену I типу, і ступенем концентричності ЛШ [12, 17, 20].

На думку дослідників [18, 20], тяжкість ХСН в окремих хворих найбільш вірогідно відбивають натрійуретичні пептиди (НУП) – передсердний (ПНП) і мозковий (МНП). Доведено, що мозкові натрійуретичні пептиди тісно корелюють із розмірами, функцією та масою ЛШ [20]; мають важливе значення в діагностиці СН; виступають у ролі прогностичних маркерів розвитку серцево-судинних ускладнень в загальній популяції [18, 20].

Особливо важко змінювалися уявлення про роль артеріального тиску (АТ) при гломерулопатіях, але останніми роками в багатьох роботах було доведено, що зниження АТ значно знижує рівень прогресування ХСН у пацієнтів із протеїнурією [21, 22]. Це свідчить про те, що порушення функції нирок змінює активність вазоактивних гормональних систем і виділення натрію ще до зниження ШКФ. У дослідженні MRFIT (The Multiple Risk Factor Intervention Trial) було доведено, що ризик розвитку термінальної стадії ХСН вірогідно корелює з підвищенням АТ. Результати інших HDFP (The Hypertension Detection and Follow-up Program), MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) показали, що у пацієнтів з підвищеним АТ відзначався більш високий рівень креатиніну.

У роботі [20] доведений кореляційний взаємозв'язок добового АТ з такими факторами ризику розвитку серцево-судинних ускладнень, як маса міокарда ЛШ, порушення функції ЛШ, мікро- і макропротеїнурія, церебральні ускладнення, тяжкість ретинопатії.

На підставі експериментальних досліджень було доведено, що підвищення АТ при порушенні функції нирок обумовлено порушенням взаємозв'язку АТ/натрійурез [7, 16]. Встановлено, що взаємозв'язок між захворюваннями нирок і АГ ще більш складний: хоча хвороби нирок, безумовно, можуть призводити до гіпертонії, але генетична схильність до гіпертонії підвищує ризик

розвитку гломерулонефриту [6, 21, 22]. Незалежними факторами ризику, що визначають розвиток АГ при нефропатіях, були ниркова недостатність, вік, наявність цукрового діабету, гіпертригліцеридемія і протеїнурія [19, 20]. Отже, наявні дані свідчать, що захворювання нирок, безсумнівно, можуть призводити до гіпертонії; разом з тим генетична схильність до гіпертонічної хвороби підвищує ризик розвитку гломерулопатій [6].

Підтримка цільового рівня АТ у хворих на ХСН дозволяє істотно сповільнити темп зниження ШКФ і імовірність розвитку серцево-судинних ускладнень [21, 22], при цьому важливе значення має вибір раціональної антигіпертензивної терапії з урахуванням не лише її антигіпертензивного, а також кардіо- і нефропротективного ефектів.

Широко вивчалися можливості фармакологічної корекції розвитку і прогресування ХСН, у тому числі і вплив на ендотеліальну дисфункцію. Серед сучасних антигіпертензивних препаратів, що мають органопротекторні властивості, основне місце посідають інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) [23]. Ефективність впливу препаратів даної групи доведена в багатоцентрових дослідженнях (EUROPA, TOMHS, VASC, LIVE). Ренопротективний ефект ІАПФ багато в чому пояснюється їх антипротеїнуричним впливом (Guidelines subcommittee 1999 World Health Organization-International Society of Hypertension). Лікування ІАПФ зменшує вираженість ниркової недостатності при діабетичному (UKPDS дослідження) і недіабетичному (REIN, AIPRI, AIPRI розширене дослідження) ураженні нирок. У пацієнтів із ХСН, що приймали ІАПФ, в залежності від дози й тривалості прийому препарату відзначалося зниження рівня НУП – прогностичного маркера розвитку серцево-судинних ускладнень.

Проведено декілька великих клінічних досліджень, присвячених оцінці ролі антагоністів рецепторів ангіотензину II (АТІІ) у лікуванні АГ на фоні патології нирок (IRMA-2, MARVAL, IDNT, RENAAL). Показано сприятливу дію антагоністів рецепторів АТІІ на функцію ендотелію, про що свідчить значне зменшення ендотеліального вазоконстриктора ендотеліну-1 [14]. Узагальнюючим результатом всіх цих досліджень став висновок, що антагоністи рецепторів АТІІ перевершують за нефропротекторною дією інші антигіпертензивні препарати (окрім ІАПФ). Лікування препаратами даної групи

попереджало розвиток діабетичної нефропатії і здійснювало захисну дію на нирки у хворих із уже розвинутою діабетичною нефропатією [24, 25].

Доведено, що ІАПФ і антагоністи рецепторів АТІІ послаблюють не лише внутрішньониркові гемодинамічні, але й проліферативні ефекти АТІІ [17, 23, 24]. Крім того, зазначені препарати здійснюють потужний антигіпертензивний ефект, що доповнює їх нефропротективну дію [24].

Таким чином, ІАПФ і антагоністи рецепторів АТІІ є не лише ефективними антигіпертензивними засобами, вони також сприятливо впливають на внутрішньониркову гемодинаміку. При тривалому застосуванні ці препарати позитивно діють на два основних фактори прогресування ниркової пато-

логії до стадії термінальної ниркової недостатності – внутрішньоклубочкову гіпертензію і тубулоінтерстиціальний фіброз [17, 24].

Узагальнюючи наведені факти, можна відзначити, що механізми розвитку і прогресування хронічної серцевої недостатності при хронічній хворобі нирок залишаються до теперішнього часу до кінця не з'ясованими і потребують подальшого уточнення. Комплексне дослідження загальних універсальних механізмів прогресування серцевосудинних змін і ураження нирок, їх внесок у розвиток і подальше прогресування ХХН і ХСН, взаємний вплив цих синдромів і диференційований підхід до лікування пацієнтів із зазначеною патологією є важливою і актуальною проблемою, яка вимагає якісного рішення.

Література

1. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease // *Am. J. Kidney Dis.* – 2003. – V. 41. – P. 1–9.
2. *Милованова Л.Ю.* Хроническая почечная недостаточность – важнейшая и малоизученная причина сердечно-сосудистой смертности / Л.Ю. Милованова, А.Ю. Николаев, Ю.С. Милованов // *Клин. медицина.* – 2006. – № 10. – С. 51–56.
3. *Иванов Д.Д.* Хроническая болезнь почек и кардиоваскулярные риски: поиск решений / Д.Д. Иванов // *Здоров'я України.* – 2007. – № 12/1. – С. 16–17.
4. *Козловская Л.В.* Кардиоренальный анемический синдром: клиническое значение и принципы терапии / Л.В. Козловская, Ю.С. Милованов, В.В. Фомин // *Терап. арх.* – 2005. – № 6. – С. 82–86.
5. Кардиоренальный анемический синдром у больных пожилого возраста / А.М. Шутов, Л.Ю. Тармонова, Е.В. Чернышева, М.А. Альберт // *Нефрология и диализ.* – 2006. – Т. 8, № 4. – С. 350–354.
6. *Топчий И.И.* Взаимодействие оксида азота, калликреин-кининовой и плазминоген-плазминовой систем как терапевтическая мишень для лечения и профилактики фиброза при хронической болезни почек / И.И. Топчий // *Укр. журн. нефрології та діалізу.* – 2007. – № 2. – С. 2–8.
7. *Мухин Н.А.* Нефрогенная артериальная гипертензия (клинический разбор) / Н.А. Мухин, Н.Л. Козловская, Ю.С. Милованов // *Врач.* – 2004. – № 10. – С. 4–10.
8. Guidelines on the management of stable angina pectoris. The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of European Society of Cardiology // *ESC Guidelines, 2006.* – 63 p.
9. Gnanasekaran I. SHAPE-UP – A management program for Chronic Kidney Disease / I. Gnanasekaran, S. Kim, V. Dimitrov // *Dialysis and Transplantation.* – 2006. – V. 5. – P. 294–302.
10. *Ольбинская Л.И.* Общность патогенеза АГ и ХСН / Л.И. Ольбинская // *Сердечная недостаточность.* – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 17.
11. *Snyder S.* Detection and evaluation of chronic kidney disease / S. Snyder, B. Pendergraph // *Am. Fam. Physician.* – 2005. – V. 72, № 9. – P. 1723–1732.
12. *Guerin A.P.* Impact of aortic stiffness attenuation on survival of patients in end-stage renal failure / A.P. Guerin, J. Blacher, B. Pannier // *Circulation.* – 2001. – V. 103. – P. 987–992.
13. *McTiernan C.F.* The role of tumor necrosis factor alpha in the pathophysiology of congestive heart failure / C.F. McTiernan, A.M. Feldman // *Curr. Cardiol. Rep.* – 2000. – V. 2, № 3. – P. 189–197.
14. *Sharma R.* The role of inflammatory mediators in chronic heart failure: cytokines, nitric oxide, and endothelin-1 / R. Sharma, A.J. Coats, S.D. Anker // *Int. J. Cardiology.* – 2000. – V. 72, № 2. – P. 175–186.
15. *Беленков Ю.Н.* Сердечно-сосудистый континуум / Ю.Н. Беленков, В.Ю. Мареев // *Сердечная недостаточность.* – 2002. – Т. 3, № 1. – С. 7.
16. *Ильичева О.Е.* Артериальная гипертензия и эндотелиальная дисфункция у больных с ХПН / О.Е. Ильичева // *Актуальные вопросы внутренних болезней: сб. трудов, посвящ. 80-летию проф. Л.Г. Фоминой.* – Челябинск, 2003. – С. 115–116.
17. *Van Biesen W.* The glomerular filtration rate in an apparently healthy population and its relation with cardiovascular mortality during 10 years / W. Van Biesen, D. de Bacquer, F. Verbeke // *Eur. Heart. J.* – 2007. – V. 28, № 4. – P. 478–483.

18. Ильичева О.Е. Хроническая сердечная недостаточность у больных хронической болезнью почек / О.Е. Ильичева, В.В. Белов // Вестник Южно-Уральск. гос. ун-та. – 2005. – Т. 44, № 4. – С. 310–312.

19. Белов В.В. Обратимость проявлений хронической сердечной недостаточности у больных хронической болезнью почек / В.В. Белов, О.Е. Ильичева // Кардиоваскулярная терапия и профилактика – 2007. – Т. 6, № 1. – С. 68–72.

20. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL / D. De Zeeuw, G. Remuzzi, H.H. Parving et al. // Kidney Int. – 2004. – V. 65, № 6. – P. 2309–2320.

21. Foley R. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study / R. Foley, C. Herzog, A. Collins // Kidney Int. – 2002. – V. 62. – P. 1784–1790.

22. Ruilope L. Blood pressure lowering or selection of antihypertensive agent: which is more important? / L. Ruilope, J. Segura // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – V. 21, № 4. – P. 843–846.

23. Сидоренко Б.А. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента при лечении гипертонической болезни / Б.А. Сидоренко, М.В. Савченко, Д.В. Преображенский // Кардиология. – 2000. – № 40 (2). – С. 74–82.

24. Shahinfar S. Losartan in patients with type 2 diabetes and proteinuria: Observations from the RENAAL Study / S. Shahinfar, T.Z. Dickson, B.M. Brenner // Kidney Int. – 2002. – V. 62, suppl. 82. – P. 64–67.

25. Shlipak M. Diabetic nephropathy. Clinical Evidence Concise by BMJ Publishing Group / M. Shlipak // Am. Fam. Physician. – 2005. – V. 72, № 11. – P. 2299–2302.

ХРОНИЧЕСКАЯ СЕРДЕЧНАЯ НЕДОСТАТОЧНОСТЬ ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ ПОЧЕК: ФАКТОРЫ РИСКА, ОСНОВНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ

М.Н. Кочуева, А.С. Шалимова, Г.В. Линская

Сердечно-сосудистые осложнения являются наиболее распространёнными причинами смерти пациентов с хронической болезнью почек. Они могут быть как следствием хронических заболеваний почек, так и фактором, вызывающим прогрессирование хронической болезни почек при диабетических и недиабетических поражениях почек. Поддержание целевого уровня АД при хронической болезни почек позволяет существенно замедлить темпы снижения скорости клубочковой фильтрации и вероятность развития сердечно-сосудистых осложнений. Комплексное исследование взаимного влияния хронической болезни почек и хронической сердечной недостаточности, дифференцированный подход к лечению пациентов с указанной патологией является важной и актуальной проблемой, требующей качественного решения.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, хроническая сердечная недостаточность, артериальная гипертензия, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, антагонисты рецепторов ангиотензина II.

CHRONIC HEART FAILURE AT CHRONIC KIDNEY DISEASE: RISK FACTORS, BASIC MECHANISMS OF DEVELOPMENT

M.M. Kochuyeva, A.S. Shalimova, G.V. Linska

Cardiovascular complications are the most frequent reasons of death of patients with chronic kidney disease. They can be both investigation of chronic diseases of kidneys and factor, that cause progress of chronic kidney disease at the diabetic and undiabetic defeats of kidneys. Support of having a special purpose level of AP at chronic kidney disease allows substantially to slow the rate of decline of speed of glomerular filtration that probability of development of cardiovascular complications. Complex research of cross-coupling of chronic kidney disease and chronic heart failure and going is differentiated near treatment of patients with the noted pathology is an important and actual problem which requires a high-quality decision.

Key words: chronic kidney disease, chronic heart failure, arterial hypertension, angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin-II receptor antagonists.

Поступила 19.04.10

ОСОБЛИВОСТІ КЛІНІКО-ЕНДОСКОПІЧНИХ ПРОЯВІВ ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЇ РЕФЛЮКСНОЇ ХВОРОБИ З УРАХУВАННЯМ СТАТІ І МАСИ ТІЛА ХВОРИХ

В.О. Краснокутська, О.І. Сергієнко

Харківська медична академія післядипломної освіти

Наведені результати дослідження клінічних і ендоскопічних проявів гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби з урахуванням статі й маси тіла хворих. Показано, що прояви гастроєзофагеального рефлюксу у жінок характеризуються більшою інтенсивністю скарг при менш значних змінах слизової оболонки стравоходу. Встановлено взаємозв'язок між ожирінням і розвитком рефлюксного езофагіту.

Ключові слова: *гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба, статі, ожиріння.*

Гастроєзофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) є одним з найпоширеніших гастроентерологічних захворювань, яке характеризується гетерогенністю проявів і може супроводжуватись розвитком тяжких ускладнень [1–3]. Нещодавно встановлено, що 47 % хворих на ГЕРХ жителів Європи прояви захворювання оцінюють як незручності, 13 % рецидиви хвороби вважають стражданнями і 40 % стверджують, що захворювання «руйнує» їхнє життя [1]. Вчені приділяють увагу вивченню факторів, які можуть провокувати розвиток захворювання або змінювати його перебіг.

Головна роль в патогенезі ГЕРХ відводиться гастроєзофагеальному рефлюксу і пошкодуючій дії складових рефлюксату на слизову оболонку стравоходу [4]. Серед факторів ризику виникнення гастроєзофагеального рефлюксу розглядаються статі, надлишкова маса тіла й ожиріння [4–6].

Із аналізу літератури стає зрозумілим, що результати досліджень можливого впливу вказаних факторів на формування клінічних проявів захворювання і змін слизової оболонки стравоходу досить суперечливі. Більшість дослідників підтримує гіпотезу про гендерні особливості розвитку ГЕРХ. Вони вважають, що у чоловіків частіше спостерігається ерозивна форма рефлюксної хвороби [4, 7]. При аналогічних за частотою і інтенсивністю клінічних проявах захворювання стравохід Барретта у два рази частіше виявляють у чоловіків, ніж у жінок [5, 8]. Автори [4] висловили думку, що розвитку ГЕРХ у чоловіків сприяє ожиріння. Одночасно деякі дослідники спостерігали залежність між збільшенням маси тіла і ризиком розвитку ГЕРХ у жінок, у той час як у чоловіків такий зв'язок не під-

тверджувався [6] або був менш вираженим [9]. Деякі автори вважають, що ожиріння є фактором розвитку ерозивного езофагіту незалежно від статі [10].

При вивченні можливого взаємозв'язку ожиріння і ГЕРХ дослідники аналізують різні характеристики ожиріння, що викликає труднощі при співставленні отриманих результатів [2]. Ряд авторів виявили прямий кореляційний зв'язок між індексом маси тіла (ІМТ) і розвитком ерозивного езофагіту [6, 10]. Інші автори не отримали доказів існування зв'язку між збільшенням показника ІМТ і ризиком розвитку ерозивного езофагіту [11]. Вивчається гіпотеза, згідно з якою фактором ризику розвитку ГЕРХ є не загальна маса тіла, яку відбиває ІМТ, а саме кількість інтраабдомінального жиру, що характеризує так зване «вісцеральне» ожиріння; ця форма ожиріння може бути опосередковано визначена за показником об'єму талії (ОТ). Вважають, що саме вісцеральне ожиріння сприяє розвитку ерозивного езофагіту [1]. Згідно з рекомендаціями ВООЗ, ожиріння пропонується виявляти на підставі визначення декількох антропометричних параметрів [12].

Результати досліджень, присвячених вивченню особливостей клінічної симптоматики у хворих на ГЕРХ в залежності від статі і маси тіла, так само суперечливі. Спостерігали більшу інтенсивність і частоту епізодів печії у хворих на ГЕРХ з надлишковою масою тіла й ожирінням [6]. За даними авторів [3], ожиріння не впливало на частоту й інтенсивність епізодів печії у хворих на ГЕРХ. У 34,2 % хворих з ожирінням ерозивна форма ГЕРХ не супроводжувалась ніякими клінічними симптомами [11]. Визначили наявність прямого кореляційного

зв'язку між частотою симптомів гастроєзофагеального рефлюксу і збільшенням показника ІМТ у жінок, навіть якщо цей показник збільшувався у межах нормального інтервалу ІМТ [5]. Припускають, що розбіжності результатів досліджень особливостей перебігу ГЕРХ з урахуванням статі й маси тіла хворих в різних країнах світу можуть бути обумовлені етнічними факторами [3, 10]. Дослідження ролі надлишкової маси тіла й ожиріння у розвитку ГЕРХ є цікавим дослідницьким напрямком не тільки для уточнення впливу вказаних факторів на перебіг захворювання, а й з точки зору можливої перспективи лікування ГЕРХ шляхом корекції маси тіла [13].

Метою дослідження було уточнення особливостей перебігу ГЕРХ на підставі вивчення клініко-ендоскопічних проявів з урахуванням статі й маси тіла хворих.

Матеріал і методи. Під спостереженням перебувало 183 хворих на ГЕРХ, які проходили лікування в гастроентерологічному відділенні 1-ї клінічної лікарні м. Харкова у 2008–2009 рр. Вік хворих коливався від 18 до 78 років, у середньому склав $(46,55 \pm 7,7)$ року. Діагноз ГЕРХ верифіковано згідно з рекомендаціями Монреальського консенсусу [14]. Хворим проводили загальноклінічні обстеження, ФГДС, рентгенологічне дослідження шлунка й рН-метрію. Аналіз клінічних проявів і стану слизової оболонки стравоходу проводили з урахуванням маси тіла у 89 жінок (1-ша група) і у 94 чоловіків (2-га група), які були порівнянними за віком. Клінічні прояви оцінювали за 5-бальною шкалою Лікерта. При ендоскопічному дослідженні оцінювали стан нижнього стравохідного сфінктера, виявляли наявність кили нижнього стравохідного отвору діафрагми, ступінь езофагіту визначали за Лос-Анджелеською класифікацією [14]. Масу тіла оцінювали, розраховуючи показники ІМТ, ОТ і співвідношення об'єму талії до об'єму стегон (ОТ/ОС). Згідно з рекомендаціями ВООЗ, ІМТ $\leq 25,0$ вважали нормою; ІМТ $= 25,1 - 29,9$ – надлишковою масою тіла; ІМТ $\geq 30,0$ розцінювали як ожиріння. Вісцеральну форму ожиріння визначали при ОТ > 84 см у жінок і ОТ > 102 см у чоловіків, співвідношенні ОТ/ОС $> 0,85$ у жінок і $> 0,95$ у чоловіків [12]. В групу спостереження не включали хворих на ГЕРХ у поєднанні з виразковою хворобою, після хірургічних втручань на травному каналі, зі злоякісними захворюваннями, тяжкою супутньою патологією; так само не вклю-

чали осіб, які приймали гормональні й нестероїдні протизапальні засоби. До початку обстеження всі пацієнти були інформовані про цілі і задачі дослідження, конфіденційність інформації та дали письмову згоду на проведення обстеження. Статистичну обробку даних проводили методами варіаційної статистики із визначенням коефіцієнта кореляції Пірсона (r).

Результати та їх обговорення. Основною скаргою у хворих на ГЕРХ жінок (1-ша група) була печія, її відмічали 85 (95,5 %) пацієнток. Показник частоти епізодів печії коливався від 1 до 4 балів і в середньому склав $(3,05 \pm 0,04)$ бала. Епізоди печії у нічний час відмічали 22 (24,7 %) пацієнтки. Показник інтенсивності печії у обстежених жінок склав $(3,2 \pm 0,07)$ бала. При ендоскопічному дослідженні встановлено, що у 51 (57,3 %) жінки клінічні симптоми гастроєзофагеального рефлюксу не супроводжувались візуальними змінами слизової оболонки стравоходу, ерозії та виразки виявлені у 35 (39,3 %), стравохід Барретта діагностований у 3 (3,4 %) осіб. У 47 (52,8 %) хворих жінок виявлена недостатність нижнього стравохідного сфінктера, у 22 (24,7 %) – кила стравохідного отвору діафрагми. Кила визначена у 68,2 % пацієнток з ЕРХ і у 31,8 % з неерозивною формою рефлюксної хвороби (НЕРХ). Аналіз клінічних і ендоскопічних даних показав, що у хворих на ЕРХ жінок інтенсивність печії була менш вираженою і становила $(2,8 \pm 0,03)$ бала, у той час як у пацієнток із НЕРХ інтенсивність симптому склала $(3,3 \pm 0,08)$ бала ($p < 0,05$). Частота печії у жінок без ендоскопічних змін стравоходу була більшою у порівнянні із пацієнтками з рефлюксним езофагітом: $(3,1 \pm 0,02)$ і $(2,9 \pm 0,03)$ бала відповідно ($p < 0,05$).

Аналіз антропометричних характеристик хворих жінок показав, що середній ІМТ у них дорівнював $29,85 \pm 0,03$, ОТ – $(88,3 \pm 8,03)$ см, співвідношення ОТ/ОС – $0,89 \pm 0,01$. Тридцять (33,8 %) обстежених жінок мали ІМТ $< 25,0$; у 34 (38,2 %) пацієнток ІМТ коливався від 25,1 до 29,9, ожиріння I ступеня мали 20 (22,4 %) жінок, II ступеня – 4 (4,5 %), III ступеня – 1 жінка (1,1 %). Серед жінок, хворих на НЕРХ, ожиріння I ступеня виявлено у 9 (17,7 %) хворих, II ступеня – у 2 (3,9 %). Серед жінок із рефлюксним езофагітом ожиріння I ступеня було у 11 (31,4 %), II ступеня – у 2 (5,7 %), III – у однієї (2,86 %) хворої. Серед хворих на стравохід Барретта жінок з надлишковою масою тіла не було.

При вивченні взаємозв'язку між характеристиками епізодів печії й антропометричними параметрами у хворих 1-ї групи з діагнозом ЕРХ встановлений прямий кореляційний зв'язок: частота печії/ІМТ ($r=0,33$), частота печії/ОТ ($r=0,38$), частота печії/ОТ/ОС ($r=0,36$). Так само визначено помірний кореляційний зв'язок між інтенсивністю печії й ОТ: інтенсивність печії/ОТ $r=0,35$; підтверджені зв'язку з іншими антропометричними показниками не отримано.

Серед хворих на ГЕРХ чоловіків (2-га група) симптом печії відчували 92 (97,9 %) особи. Показник частоти епізодів печії склав ($2,9 \pm 0,03$) бала ($p < 0,05$). Епізоди печії у нічний час відмічали 32 (34,0 %) хворих. Показник інтенсивності печії у обстежених склав ($3,0 \pm 0,03$) бала ($p < 0,05$). НЕРХ визначена у 23 (24,5 %) чоловіків, ЕРХ – у 65 (69,1 %), стравохід Барретта – у 6 (6,4 %). Недостатність нижнього стравохідного сфінктера спостерігалась у 42 (44,7 %) хворих, наявність кили стравохідного отвору діафрагми – у 26 (27,9 %). Аналіз основних клінічних ознак показав, що у хворих на НЕРХ чоловіків інтенсивність епізодів печії була меншою, ніж у жінок з НЕРХ: ($2,9 \pm 0,02$) проти ($3,3 \pm 0,02$) бала ($p < 0,05$), але більшою, ніж у чоловіків з ЕРХ, – ($2,7 \pm 0,03$) бала ($p < 0,05$). Така сама тенденція визначена і при співставленні показника інтенсивності печії у чоловіків з НЕРХ і ЕРХ: ($3,1 \pm 0,02$) і ($2,9 \pm 0,03$) бала відповідно ($p < 0,05$).

Середнє значення ІМТ у хворих на ГЕРХ чоловіків становило $29,1 \pm 0,01$, показник ОТ – ($102,4 \pm 5,2$) см, співвідношення ОТ/ОС – $1,01 \pm 0,05$. Чоловіків без надлишкової маси тіла було 29 (31,2 %), з надлишковою масою – 22 (23,4 %), ожиріння I ступеня мали 30 (32,6 %) чоловіків, II ступеня – 12 (12,8 %), III – 1 (1,1 %) чоловік. При аналізі показника ІМТ в залежності від ендоскопічних змін у стравоході визначили, що 8 (34,7 %) хворих на НЕРХ чоловіків не мали надлишкової маси тіла, 7 (30,4 %) мали ІМТ 25,1–29,9; ожиріння I ступеня виявлено у 6 чоловіків (26,1 %), II ступеня – у 2 (8,7 %). Серед чоловіків з рефлюксним езофагітом надлишкова маса тіла спостерігалась у 16 (24,6 %) хворих, ожиріння I ступеня – у 22 (33,8 %), II – у 10 (15,3 %) осіб, III ступеня – у 1 (1,5 %) хворого. У 16 (24,6 %) хворих ІМТ не перевищував норму. У 4 хворих на стравохід Барретта чоловіків показник ІМТ знаходився в інтервалі 25,1–29,9, у той час як показник ОТ перевищував 120 см, а спів-

відношення склало 1,1–1,3, що вказувало на вісцеральну форму ожиріння.

У хворих на ЕРХ чоловіків встановлений прямий характер зв'язку між показником інтенсивності печії й антропометричними характеристиками: інтенсивність печії/ІМТ $r=0,49$, інтенсивність печії/ОТ $r=0,51$, інтенсивність печії/співвідношення ОТ/ОС $r=0,43$. Так само у хворих на ЕРХ чоловіків виявлена кореляційна залежність між показником частоти печії та ІМТ $r=0,32$, частотою печії/ОТ $r=0,41$, частотою печії/співвідношенням ОТ/ОС $r=0,39$.

Отже, серед хворих, що мали симптоми гастроєзофагеального рефлюксу без візуальних змін слизової оболонки стравоходу, з великою різницею (30,68 %) переважали жінки, у той час як стравохід Барретта вдвічі частіше зустрічався у чоловіків. При ендоскопічному дослідженні у 29,4 % хворих (у 24,7 % жінок і 27,9 % чоловіків) визначена кила стравохідного отвору діафрагми. Кила стравохідного отвору діафрагми частіше спостерігалась у хворих на ерозивну форму хвороби незалежно від статі, а отримані результати були близькими до одержаних авторами [10].

Встановлений прямий характер зв'язку між частотою й інтенсивністю печії й показниками ІМТ, ОТ у хворих на ерозивний езофагіт, який був більш вираженим у чоловіків.

У жінок без візуальних запальних змін слизової оболонки стравоходу вираженість печії була в 1,2 раза вища за інтенсивністю та у 1,3 раза за частотою, ніж у чоловіків з НЕРХ. Можна припустити, що із-за інтенсивних клінічних проявів жінки раніше, ніж чоловіки, звертаються за допомогою і отримують адекватне лікування. Ці заходи запобігають розвитку ерозивних змін стравоходу езофагіту у жінок. З іншого боку, гендерні особливості перебігу ГЕРХ можуть бути обумовлені пов'язаними із впливом статевих гормонів патогенетичними відмінностями.

Висновки

1. Серед хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу рефлюксний езофагіт частіше виявляється у чоловіків, у той час як неерозивна форма рефлюксної хвороби більш поширена серед жінок; частота кили стравохідного отвору діафрагми не залежить від статі хворих.

2. Клінічні прояви гастроєзофагеального рефлюксу у жінок, хворих на НЕРХ, більш інтенсивні, ніж у чоловіків.

3. У хворих на гастроєзофагеальну рефлюксну хворобу із надлишковою масою тіла і ожирінням частота рефлюксного езофагіту, симптому незмикання кардії, кили стравохідного отвору діафрагми є високою

як у жінок, так і у чоловіків. У хворих на ерозивну форму рефлюксної хвороби чоловіків встановлено позитивний кореляційний зв'язок між інтенсивністю і частотою печії та показниками ІМТ і ОТ.

Література

1. King A. Understanding gastro-oesophageal reflux disease: a patient-cluster analysis / A. King, C. MacDonald, C. Orn // Intern. J. Clin. Practice. – 2008. – V. 62. – P. 1838–1843.
2. Anthropometry and esophageal cancer risk in the European prospective investigation into cancer and nutrition / A.I. Steffen, B. Matthias, T. Pischon et al. // Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev. – 2009. – V. 18. – P. 2079–2089.
3. Gastro-oesophageal reflux symptoms, oesophagitis and Barrett's oesophagus in the general population: the Loiano-Monghidoro study / R. Zagari, L. Fuccio, M. Wallander et al. // Gut. – 2008. – V. 57. – P. 1354–1359.
4. Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus / D.C. Whiteman, S. Sadeghi, N. Pandeya et al. // Gut. – 2008. – V. 57. – P. 173–180.
5. Body mass index and Barrett's oesophagus in women / B.C. Jacobson, A.T. Chan, E.L. Giovannucci, C.S. Fuchs // Gut. – 2009. – V. 58. – P. 1460–1466.
6. Association of body mass index with heartburn, regurgitation and esophagitis: results of the progression of gastroesophageal reflux disease study / M. Nocon, J. Labenz, D. Jaspersen et al. // J. Gastroenterol. and Hepatol. – 2007. – V. 22, № 11. – P. 1728–1731.
7. Risk factors for gastroesophageal reflux disease, reflux esophagitis and non-erosive reflux disease among Chinese patients undergoing upper gastrointestinal endoscopic examination / J. Du, J. Liu, H. Zhang et al. // World J. Gastroenterol. – 2007. – V. 13, № 45. – P. 6009–6015.
8. Distinct clinical characteristics between patients with nonerosive reflux disease and those with reflux esophagitis / C. Justin, C. Cheung, V. Wong et al. // Clin. Gastroenterol. and Hepatol. – 2007. – V. 5. – P. 690–695.
9. Obesity and estrogen as risk factors for gastroesophageal reflux symptoms / M. Nilsson, R. Johnsen, Y. Weimin et al. // JAMA. – 2003. – V. 290. – P. 66–72.
10. Association between GERD-related erosive esophagitis and obesity / H. Lee, C. Eun, O. Lee et al. // J. Clin. Gastroenterol. – 2008. – V. 42. – P. 672–675.
11. Value of heartburn for diagnosing gastroesophageal reflux disease in severely obese patients / V. Ortiz, M. Ponce, A. Fernandez et al. // Obesity. – 2006. – V. 14, № 4. – P. 696–700
12. World Health Organization-International Society of Hypertension. Guidelines for the management of Hypertension. Association of body mass index with heartburn, regurgitation and esophagitis: results of the Progression of Gastroesophageal Reflux Disease study. // J. Hypertension. – 1999. – V. 17. – P. 151–183.
13. Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease / D. Festi, E. Scaio-li, F. Baldi et al. // World J. Gastroenterol. – 2009. – V. 15, № 14. – P. 1690–1701.
14. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus / N. Vakil, S. van Zanten, P. Kahrilas et al. // Am. J. Gastroenterol. – 2006. – V. 101. – P. 1900–1920.

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКО-ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ С УЧЁТОМ ПОЛА И МАССЫ ТЕЛА БОЛЬНЫХ

В.А. Краснокутская, Е.И. Сергиенко

Представлены результаты изучения клинических и эндоскопических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни с учётом пола и массы тела больных. Отмечено, что проявления гастроэзофагеального рефлюкса у женщин характеризуются большей интенсивностью жалоб при менее значительных изменениях слизистой оболочки пищевода. Установлена взаимосвязь между ожирением и развитием рефлюксного эзофагита.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пол, ожирение

CLINICAL-ENDOSCOPIC MANIFESTATIONS OF THE GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE WITH ACCOUNT OF THE SEX AND BODY MASS INDEX

V.A. Krasnokutskaya, E.I. Sergienko

The results of clinical and endoscopic features of gastroesophageal reflux disease depending on sex and obesity are represented. It has been shown that women's of reflux are characterized by the higher intensity of complains as well as smaller changes of the mucous of esophagus. The correlations between the obesity and development of reflux esophagitis have been determined.

Key words: gastroesophageal reflux disease, sex, obesity.

Поступила 17.03.10

СЛУЧАЙ СИНДРОМА ЧАРДЖ–СТРОССА

*О.С. Бильченко, В.А. Клапоух, О.В. Веремеенко,
В.А. Савоськина*, Т.В. Теличко**

*Харьковский национальный медицинский университет
Харьковская областная клиническая больница
* Институт дерматологии и венерологии, г. Харьков*

Описан случай синдрома Чардж–Стросса, которым больная страдала на протяжении 25 лет. Диагноз поставлен на основании данных анамнеза и наличия наиболее характерных для этого синдрома симптомов: бронхиальная астма, симптомы васкулита, эозинофилии, преходящие эозинофильные инфильтраты в лёгких. Диагноз подтверждён гистологически. Случай представляет интерес, так как редко диагностируется. **Ключевые слова:** *гранулематозное воспаление, фазы клинического течения, симптомы, диагностирование.*

Синдром Чардж–Стросса относится к группе системных васкулитов с преимущественным поражением органов дыхания. В данную группу заболеваний также включены гранулематоз Вегенера, микроскопический полиангиит, пурпура Шенлейна–Геноха, эссенциальный криоглобулинемический васкулит.

Заболевание представляет собой гранулематозное воспаление с вовлечением в патологический процесс стенки сосудов мелкого и среднего калибра (капилляров, венул, артериол, артерий). Характерным для него является наличие у больных антител ANCA [1].

Выделяют три фазы клинического течения синдрома Чардж–Стросса. Первая фаза характеризуется одним основным синдромом – бронхиальной астмой, для второй фазы характерны повышенное содержание эозинофилов в периферической крови и выраженная миграция в ткани, третья фаза включает тяжёлые приступы бронхиальной астмы с развёрнутой клиникой системного васкулита [2].

Течение бронхиальной астмы становится тяжёлым и неконтролируемым. Вторая особенность течения – появление лёгочной инфильтрации и эозинофилии. При присоединении системного васкулита часто поражается сердце в виде миокардита, перикардита, что осложняется появлением признаков сердечной недостаточности, геморрагического инсульта. Поражение кожи отличается полиморфизмом симптомов: инфаркт кожи, буллёзные, макулярные, папулёзные или уртикарные высыпания.

При диагностике синдрома особое внимание уделяется эозинофилии периферической крови (более 10 %) и обнаружению антител ANCA, повышенное содержание которых выявляется более чем у 67 % больных [3].

В пульмонологическом отделении ОКБ г. Харькова наблюдали следующий клинический случай. Больная Ч., 51 год, поступила в стационар с жалобами на приступы удушья, повторяющиеся 6–8 раз на протяжении суток, продолжительностью более 10 минут, купирующиеся сальбутамолом. Пациентка отмечала также одышку в покое смешанного характера, нестерпимые боли в крупных суставах, интенсивные боли в мышцах, наличие плотных образований на верхних и нижних конечностях по ходу сосудов, резко болезненных при пальпации, головные боли, общую слабость.

Болеет около 25 лет, когда впервые появилось затруднённое дыхание. Длительное время лечилась по месту жительства по поводу обструктивного бронхита. С течением времени стала нарастать одышка, приступы удушья приняли более интенсивный характер, участились. В течение 20 лет больная принимает ингаляционные кортикостероиды. Появление эозинофилии (до 10 %) отмечает четыре года назад. На протяжении последних четырех лет у больной ежегодно диагностировали пневмонию. Накануне поступления в клинику у неё появились высыпания на коже правой нижней конечности, боли в крупных суставах. Обратилась к врачу по месту жительства, где было диагностировано рожистое воспаление. Не-

смотря на проводимую антибиотикотерапию, состояние больной не улучшалось, через 4 дня появились болезненные плотные образования на конечностях, выраженные миалгии, повышение температуры тела до фебрильных цифр, диагностирована узловатая эритема. При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки – неоднородная инфильтрация лёгкого, в синусе – незначительное количество жидкости. Больная была госпитализирована в клинику с диагнозом: негоспитальная левосторонняя нижнедолевая пневмония, III группа, стадия разгара. Бронхиальная астма 3-й степени, персистирующая, гормонозависимая, средней тяжести, стадия обострения.

При поступлении в клинику состояние пациентки было оценено как средней тяжести. Цианоз губ. Над лёгкими коробочный звук, притупление лёгочного звука ниже угла лопатки слева. На фоне жёсткого дыхания большое количество рассеянных свистящих и жужжащих хрипов. В гиподерме верхних и нижних конечностей плотные образования, располагающиеся по ходу сосудов, резко болезненные при пальпации. Суставы обычной конфигурации, активные и пассивные движения осуществляются в полном объёме. Со стороны сердечно-сосудистой системы патологических изменений не выявлено. АД 130/80 мм рт. ст. Пульс 80 уд/мин.

В клиническом анализе крови СОЭ – 20 мм/ч, в клиническом анализе мочи – следы белка (0,025 г/л), креатинин – 55,1 мкмоль/л, мочевины крови – 2,55 ммоль/л, показатели IgE – 736,31 МЕ/мл. Данные рентгенологического исследования органов грудной клетки: слева в верхней и нижней доле участок неоднородной лёгоч-

ной инфильтрации. В синусе – незначительное количество жидкости.

Больная была консультирована дерматологом, диагностирован васкулит, взята биопсия сосудов. Данные гистологии: в нижних отделах дермы и подкожной жировой клетчатке определяются массивные пери- и экстравакулярные полиморфноклеточные инфильтраты, представленные гистиоцитами, нейтрофилами, встречаются плазматические клетки и очень редко эозинофилы. Отмечается обилие гигантских клеток как типа инородных тел, так и типа Ланханса, в некоторых инфильтратах они доминируют. Тромбозов обычно нет. Некрозы частью. Ведущие морфологические изменения: васкулиты сосудов среднего и мелкокалибра глубоких отделов кожи, похожие на узел; полиморфно-клеточные инфильтраты с доминированием гигантских многоядерных клеток, частые некрозы.

На основании анамнеза (больная страдает неконтролируемой бронхиальной астмой в течение 25 лет), наличия рецидивирующих инфильтратов в лёгких, проходящей эозинофилии, гранулём, расположенных в гиподерме, данных биопсии был поставлен диагноз: синдром Чардж–Стросса.

Больной было назначено лечение кортикостероидами (внутри 40 мг/сут), антибиотикотерапия. На фоне проводимой терапии отмечалось выраженное улучшение общего состояния: исчезли кожные проявления, на 7-е сутки при рентгенологическом исследовании органов грудной клетки не определялись инфильтрации, приступы удушья стали менее интенсивными.

Описанный случай представляет интерес, так как диагностируется очень редко.

Литература

1. Насонов Е.Л. Васкулиты и васкулопатии / Е.Л. Насонов, А.А. Баранов, Н.П. Шилкина. – Ярославль: Верхняя Волга, 1999. – 616 с.
2. Cottin V. Postgraduate course / V. Cottin, J.F. Cordier. – San Francisco: ATS, 2001.
3. Guillevin J.G. Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg–Strauss syndrome: clinical aspects, neurologic manifestation and treatment / J.G. Guillevin, F. Lhote, R. Gherardi // Neurol. Clin. – 1997. – V. 15, № 4. – P. 865–886.

ВИПАДОК СИНДРОМУ ЧАРДЖ–СТРОССА

О.С. Більченко, В.О. Клапоух, О.В. Веремеско, В.О. Савоськіна, Т.В. Теличко

Описаний випадок синдрому Чарджа–Стросса, на який хвора страждала протягом 25 років. Діагноз поставлений на основі даних анамнезу й найбільш характерних симптомів для цього синдрому: бронхіальна астма, симптоми васкуліту, еозинофілії, приходять еозинофільні інфільтрати в легенях. Діагноз підтверджено гістологічно. Випадок представляє інтерес, тому що рідко діагностується.

Ключові слова: гранулематозне запалення, фази клінічного перебігу, симптоми, діагностування.

OCCURRENCE OF SYNDROME CHURG–STRAUSS***O.S. Bilchenko, V.A. Klapouh, O.V. Veremeyenko, V.A. Savoskina, T.V. Telichko***

In abstract case of syndrome Churg–Strauss was described. Diagnosis was done on the base of anamnesis and main characterological symptoms of this disorders. Such as: bronchial asthma, symptoms of vasculit, eosinophilia, eosinophyl infiltration of lungs. Diagnosis was identifying by histologically. Case is very interesting because of very seldom pathology.

Key words: *granulomatosis inflammation, phase of clinical course, symptoms, diagnosis.*

Поступила 29.12.09

ПОРТАЛЬНА ЕНЦЕФАЛОПАТІЯ ПРИ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОМУ СИНДРОМІ

Н.В. Пошегорова, Є.С. Сірчак, Х.В. Футько, В.І. Русин

Ужгородський національний університет

Для виявлення печінкової енцефалопатії у хворих на цироз печінки проведено психометричне тестування і визначення рівня вільних амінокислот крові. Спостерігали більш глибокі порушення функції ЦНС і більш виражені зміни в спектрі амінокислот у хворих на цироз печінки із гепаторенальним синдромом, ніж у хворих на цироз печінки без гепаторенального синдрому.

Ключові слова: цироз печінки, печінкова енцефалопатія, гепаторенальний синдром, психометричні тести, амінокислоти крові.

Цироз печінки (ЦП) – це системне захворювання, при якому уражається не тільки печінкова тканина, а і весь організм в цілому. ЦП практично завжди протікає з портальною гіпертензією, варикозним розширенням вен стравоходу, асцитом, спленомегалією, печінковою енцефалопатією, гепаторенальним і гепатопульмональним синдромом [1].

Гепаторенальний синдром (ГРС) визначається як прогресуюча олігурична ниркова недостатність на фоні гострих і хронічних захворювань печінки при відсутності інших причин для розвитку ниркової недостатності. Однією з основних причин розвитку ГРС є дисбаланс між звуженням судин нирок, а саме в корковій зоні, і розширенням судин черевної порожнини [2].

ГРС – це грізне ускладнення хронічних захворювань печінки, при декомпенсації ЦП його виявляють вже у 20 % пацієнтів, при подальшому 5-річному спостереженні – у 40 %, а смертність сягає 90 % [2, 3].

При ЦП розрізняють два типи ГРС. Перший тип розвивається швидко (менше двох тижнів): сироватковий креатинін збільшується в два рази і більше (0,221 ммоль/л), а клубочкова фільтрація зменшується наполовину від початкової і складає менше 20 мл/хв. Причинами розвитку першого типу ГРС частіше всього є інші ускладнення: інфікування асциту, кровотеча із вен стравоходу, евакуація великої кількості рідини при парацентазах [3]. Другий тип характеризується поступовим розвитком ГРС як результат рефрактерного асциту [4, 5].

Печінкова енцефалопатія на відміну від ГРС є грізним ускладненням портальної гіпертензії і може призвести до смерті хво-

рого, хоча потенційно вона є зворотним порушенням функції мозку, що виникає внаслідок гострої печінкової недостатності, хронічних захворювань печінки чи портосистемного шунтування крові. Розвиток ГРС частіше усього є свідченням незворотності функціональних змін печінки [1, 6].

При порушенні функції печінки і розвитку колатеральних шунтів між системою ворітної вени і загальною системою кровообігу (при ЦП) ендотоксини потрапляють у кров, обминаючи печінку, і/або не знезаражуються в ній. При цьому вміст аміаку в системі кровообігу збільшується до токсичного рівня (більше 45 мкмоль/л). Неіонізований аміак легко проходить гематоенцефалічний бар'єр, зменшує утворення і застосування нейроцитами АТФ, стимулює транспорт ароматичних амінокислот внутрішньоклітинно, що веде до накопичення в клітинах головного мозку продукту метаболізму триптофану – серотоніну.

Основні клінічні ознаки печінкової енцефалопатії – зміни особистості, порушення інтелекту, розвиток тривожно-депресивних станів, поява екстрапірамідних дисфункцій. За даними літератури, печінкова енцефалопатія зустрічається більше ніж у 50 % хворих на ЦП. У 30–70 % хворих з печінковою енцефалопатією виявляють її латентну форму, що значно погіршує можливість діагностики і вчасного призначення адекватного лікування [2]. Латентна форма печінкової енцефалопатії діагностується за допомогою спеціальних нейропсихометричних тестів і електроенцефалографії [7].

Метою роботи було проведення нейропсихометричних тестів для дослідження порушень функцій вищої нервової діяльності

і амінокислотного спектра сироватки крові у хворих на ЦП з ГРС і без нього для виявлення субклінічних і клінічних стадій печінкової енцефалопатії.

Матеріал і методи. Під нашим спостереженням у відділенні анестезіології і інтенсивної терапії та відділенні гастроентерології Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака за період з вересня 2007 по вересень 2009 р. знаходились 65 хворих на ЦП. Хворих розподілили на дві клінічні групи: 1-шу групу склали 46 хворих на ЦП без ознак ГРС (29 чоловіків і 17 жінок); 2-гу групу – 19 хворих на ЦП з ускладненим ГРС II типу (11 чоловіків і 8 жінок). Контрольну групу склали 20 фактично здорових осіб.

Діагноз ЦП встановлювали з урахуванням скарг, анамнестичних, лабораторних (біохімічний аналіз крові, визначення маркерів вірусів гепатиту В і С) і інструментальних методів дослідження (УЗД органів черевної порожнини, фіброезофагогастроудоденоскопія верхніх відділів травного тракту). ГРС встановлювали згідно з діагностичними критеріями V. Arroyo з співавт., 1996, в модифікації L. Dagner, K. Moore, 2001 (зменшення клубочкової фільтрації, підвищення рівня сироваткового креатиніну, наявність рефрактерного асцити, протеїнурії) [8].

Порушення функції ЦНС визначали у хворих на ЦП, які були у свідомості й адекватні, за допомогою наступних тестів.

Тест зв'язку чисел – оцінюється спроможність до здійснення когнітивних рухів. Пацієнт з'єднує лінією числа від 1 до 25, які надруковані відповідним чином на аркуші паперу. Оцінювали час, затрачений на виконання завдання.

Символьно-цифровий тест – застосовується для оцінки швидкості і точності рухів. Пацієнту пропонують набір цифр від 1 до 9, кожна з яких асоціюється з відповідним символом, і дають завдання заповнити порожній бланк символами, яким відповідає кожна із цифр. Оцінювали загальне число вірно внесених символів у відповідності до цифр протягом 90 с. Результат виражали у відсотках.

Шкала самооцінки (Ч.Д. Спілберга і Ю.Л. Ханіна) – дозволяє визначити рівень тривожності на даний момент (реактивна тривожність як стан) і особистої тривожності (як сталої характеристики людини). Реактивна тривожність характеризується напругою, нервозністю, неспокоєм. Особиста тривожність характеризується схильністю сприймати велике коло ситуацій станом

тривоги. Результати оцінювали: до 30 – низька тривожність, 31–45 – помірна, 46 і більше – висока.

Тест копіювання ліній (лабіринт) – оцінюється конструктивна апраксія.

Методика «Числовий квадрат» – застосовується для оцінки об'єму розподілу і переключення уваги. В квадраті з 25 клітинами у випадковому порядку розташовані числа від 1 до 40, причому 15 чисел пропущено. Пацієнт за 90 с має закреслити у числовому ряду числа, які відсутні у квадраті. Підраховували кількість вірних відповідей.

Кількісне визначення вільних амінокислот у сироватці крові проводили за методом одномірної низхідної хроматографії на папері і на автоматичному аналізаторі ААА-339 (Чехія) за І. Муром у модифікації М.А. Хазан із співавт. (1982) [9].

Результати та їх обговорення. Після проведення клініко-лабораторних обстежень хворих на ЦП розподілили по класах важкості. В клас А 1-ї групи увійшло 14 (30,4 %) хворих (стадія компенсації), у клас В – 21 (45,6 %) хворий (стадія субкомпенсації), у клас С – 11 (24 %) хворих (стадія декомпенсації).

Результати розподілу клінічних проявів печінкової енцефалопатії у хворих на ЦП в залежності від важкості ЦП по класах Child–Pugh показали наступне.

Латентна форма енцефалопатії виявлена у 4 хворих 1-ї групи, що склало 8,7 %, печінкова енцефалопатія I ст. – у 16 (34,8 %), II ст. – у 12 (26 %), III–IV ст. – у 3 (6,5 %). У хворих 2-ї групи латентну печінкову енцефалопатію не виявили, печінкову енцефалопатію I ст. спостерігали у 5 (26,3 %) хворих, II ст. – у 10 (52,6 %), III–IV ст. – у 4 (21,05 %) хворих. Отже, у хворих на ЦП з ознаками ГРС спостерігаються більш глибокі зміни з боку ЦНС, частіше виявляється печінкова енцефалопатія II–IV ст. – у 73,7 % хворих.

При проведенні тесту зв'язку чисел виявили, що хворі обох груп не справились із завданням (тобто латентна форма печінкової енцефалопатії була присутня по закінченню тесту від 15–30 с). Відповіді в обох групах були в 4 рази повільнішими, ніж при нормі (до 15 с).

Символьно-цифровий тест показав, що тільки половину вірних відповідей дали хворі 1-ї групи, у хворих 2-ї групи вірних відповідей було наполовину менше.

Шкала самооцінки свідчить про помірну реактивну тривожність у хворих як 1-ї, так

і 2-ї групи. На нашу думку, це пов'язано з тим, що хворі були збентежені перебуванням у лікарні, своїм станом здоров'я. Рівень особистої тривожності у хворих обох груп був високим (55 і 65 %).

При проведенні тесту копіювання ліній виявили явно виражену конструктивну апраксію у хворих обох груп, але гірші показники спостерігали у хворих 2-ї групи, а саме 200 і 300 с.

Після проведення методики «числовий квадрат» отримали наступні результати: найбільше вірних відповідей отримано в 1-й групі хворих – 5 проти 3 у хворих 2-ї групи. Саме ця методика викликала найбільше запитань у хворих. Хоча всі тести проводились з інтервалом 15–20 хв, для того щоб хворі відпочили і сконцентрували увагу,

Таблиця 1. Показники білкового обміну сироватки крові у обстежених хворих ($M \pm t$)

Показник	1-ша група (n=46)	2-га група (n=19)
Загальний білок, г/л	69,8±0,8*	60,1±1,1
Альбуміни, %	35,6±1,1*	32,0±1,3
Глобуліни, %		
α_1	5,3±0,2*	4,9±0,5
α_2	10,8±0,3*	12,1±0,5
β	12,1±0,2*	11,9±0,1
γ	22,8±1,1*	23,4±1,3

Примітка. * $p > 0,05$; статистично достовірної різниці між групами не виявлено.

Таблиця 2. Резерви вільних амінокислот у сироватці крові у хворих на ЦП і в контрольній групі, ($M \pm t$) мг %

Амінокислоти	Контрольна група (n=20)	1-ша група (n=46)	2-га група (n=19)
Цистеїн	1,26±0,03	1,33±0,02*	1,42±0,02*
Орнітин	0,46±0,03	0,41±0,04*	0,31±0,03 [#]
Лізин	0,51±0,01	1,05±0,06*	1,49±0,12 [#]
Гістидин	0,88±0,04	1,02±0,05*	1,23±0,02*
Аргінін	0,72±0,04	1,09±0,02*	1,46±0,04 [#]
Аспарагін	1,67±0,08	1,54±0,04*	1,11±0,03 [#]
Серин	1,05±0,05	0,99±0,04*	0,82±0,03*
Гліцин	0,84±0,15	0,67±0,01*	0,52±0,04 [#]
Глютамін	0,71±0,02	1,11±0,03*	1,64±0,04 [#]
Треонін	0,64±0,03	1,14±0,01*	1,43±0,12 [#]
Аланін	0,89±0,05	0,78±0,04*	0,65±0,04 [#]
Пролін	0,97±0,02	0,76±0,02*	0,75±0,02*
Тирозин	0,42±0,02	0,76±0,03*	0,99±0,02 [#]
Триптофан	1,33±0,06	2,22±0,07*	2,97±0,06 [#]
Метіонін	0,85±0,05	1,16±0,04*	1,46±0,02 [#]
Валін	0,56±0,04	0,67±0,06*	0,74±0,05*
Фенілаланін	1,03±0,04	1,03±0,04*	1,13±0,03*
Лейцин + ізолейцин	0,71±0,03	0,77±0,02*	0,82±0,03*

Примітка. $p < 0,05$; * достовірно у хворих 1-ї та 2-ї груп порівняно з контролем і [#] у хворих 2-ї групи порівняно з хворими 1-ї групи.

умови цього тесту приходилось роз'яснювати декілька разів.

Отже, у хворих на ЦП, який ускладнений ГРС (2-га група), спостерігаються більш виражені зміни з боку ЦНС у порівнянні із хворими 1-ї групи (без ознак ГРС).

При визначенні білкових фракцій сироватки крові у обстежених пацієнтів спостерігали ознаки диспротеїнемії, що проявлялося зменшенням рівня альбумінів і збільшенням рівнів γ - і α_2 -глобулінів (табл. 1).

Диспротеїнемія паралельно супроводжувалась розбалансуванням рівнів вільних амінокислот у сироватці крові (табл. 2).

Виявляли розбалансування резервів вільних амінокислот у сироватці крові у хворих як 1-ї, так і 2-ї групи з переважним накопиченням лізину, гістидину, аргініну, глютаміну, треоніну, тирозину, триптофану, метіоніну, валіну, фенілаланіну, що пояснюється вираженим зниженням індивідуальної деградації амінокислот, введенням їх у біосинтез білка у тканинах, особливо у синтез альбумінів у тканинах печінки. Зниження рівня вільних амінокислот у сироватці крові (орнітину, серину, аспарагіну, гліцину, аланіну, проліну) пов'язане із зменшенням ролі аргініну в сечоутворенні, про що свідчить зниження рівня сечовини у сироватці крові до (4,01±0,12) ммоль/л у хворих 1-ї групи і до (3,45±0,42) ммоль/л у хворих 2-ї групи.

Слід відмітити, що у хворих 2-ї групи спостерігали більш глибокі зміни в рівно-

вазі резервів вільних амінокислот у сироватці крові, і показники достовірно відрізнялись від показників хворих 1-ї групи.

Отже, для виявлення порушень з боку ЦНС у хворих на ЦП, поряд із проведенням психометричних тестів, доцільно визначати рівень вільних амінокислот у сироватці крові, тому що зміни цих показників співпадають зі ступенем клінічних проявів печінкової енцефалопатії і погіршуються при ускладнених формах ЦП, а саме при ГРС.

Висновки

1. Проведення нейропсихометричних тестів дозволяє ефективно виявляти латентну печінкову енцефалопатію у хворих на ци-

роз печінки. Ускладнені форми цирозу печінки проявляються у хворих розвитком конструктивної апраксії, високим рівнем особистої тривожності, зменшенням когнітивної рухомості, неможливістю швидкого переключення і сконцентрування уваги.

2. У хворих на цироз печінки спостерігається розбалансування резервів вільних амінокислот у сироватці крові.

3. У хворих на цироз печінки із гепаторенальним синдромом спостерігалися більш глибокі порушення функції вищої нервової діяльності і більш виражені зміни у спектрі вільних амінокислот у сироватці крові, ніж у хворих на цироз печінки без ознак гепаторенального синдрому.

Література

1. Декомпенсований цироз печінки / В.І. Русин, В.О. Сипливий, А.В. Русин та ін. – Ужгород, 2006. – 229 с.
2. Подымова С.Д. Болезни печени / С.Д. Подымова. – М.: Медицина, 2005. – 766 с.
3. Moreau R. Review article: hepatorenal syndrome – definitions and diagnosis / R. Moreau, D. Lebrec // Aliment Pharmacol. Ther. – 2004. – V. 20 (3). – P. 24–28.
4. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: Практич. руководство / Ш. Шерлок, Дж. Дули; пер с англ. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 1999. – 864 с.
5. Hepatorenal syndrome / P. Gines, M. Guevara, V. Arroyo, S.J. Rod // Lancet. – 2003. – V. 362. – P. 1819–27.
6. Маев И.В. Печёночная энцефалопатия / И.В. Маев. – М., 2005. – 29 с.
7. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика: Методики и тесты. – Самара: Бахрах – М, 2001. – 667с.
8. Arroyo V. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis / V. Arroyo, P. Gines, A.L. Gerbes et al. // Hepatology. – 1996. – V. 23 (1). – P. 164–176.
9. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справочник; в 2 т. / В.С. Камышников. – Минск: Интерпрессервис, 2003. Т. 1. – 495 с.; Т. 2. – 463 с.

ПОРТАЛЬНАЯ ЭНЦЕФАЛОПАТИЯ ПРИ ГЕПАТОРЕНАЛЬНОМ СИНДРОМЕ

Н.В. Пошегорова, Е.С. Сирчак, К.В. Футько, В.И. Русин

Для выявления печёночной энцефалопатии у больных циррозом печени проведены психометрическое тестирование и определение уровня аминокислот крови. Отмечены более глубокие изменения функции ЦНС и более выраженные изменения аминокислот у больных циррозом печени и гепаторенальным синдромом, чем у больных циррозом печени без гепаторенального синдрома.

Ключевые слова: цирроз печени, печёночная энцефалопатия, гепаторенальный синдром, психометрические тесты, аминокислоты крови.

PORTAL ENCEPHALOPATHY AT HEPATORENAL SYNDROME

N.V. Poshegorova, Ye.S. Sirchak, K.V. Futko, V.I. Rusin

For exposure of hepatic encephalopathy at patients with liver cirrhosis of the psychometric testing and determination a level of free aminoacid of blood is conducted. Looked after more deep parafunctions of CNS and changes are more expressed at aminoacid spectrum at patients with liver cirrhosis and hepatorenal syndrome than for patients without a hepatorenal syndrome.

Key words: liver cirrhosis, hepatic encephalopathy, hepatorenal syndrome, psychometric tests, aminoacides of blood.

Поступила 21.01.10

ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРОТЕИНАЗ-ИНГИБИТОРНОЙ СИСТЕМЫ КРОВИ ПРИ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ

В.А. Кубышкин

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

Исследовано влияние лучевой терапии на состояние протеиназ-ингибиторного потенциала сыворотки крови 64 больных со злокачественными новообразованиями различной локализации. Установлено, что опухолевый процесс в организме приводит к увеличению активности протеиназ и их ингибиторов в сыворотке крови независимо от локализации опухоли. Наиболее чувствительны к лучевой терапии показатели трипсиноподобной активности и α -1-ингибитора протеиназ. Реакция изученных показателей зависит от их исходного состояния и в большей степени проявляется тенденцией к их нормализации при эффективности лучевой терапии.

Ключевые слова: *злокачественные опухоли, лучевая терапия, протеиназы, ингибиторы протеиназ.*

Развитие современной радиационной онкологии (лучевой терапии) базируется на постоянном углублении знаний об этиологии и патогенезе злокачественных новообразований, клиническом течении заболеваний, о реакции опухолевых и нормальных тканей организма на различные виды ионизирующих излучений [1–3].

Лучевая терапия применяется как самостоятельный метод, а также в комплексном и комбинированном лечении 85–90 % случаев злокачественных опухолей. Для опухолей характерна разная радиочувствительность, которая зависит от их морфологической структуры, локализации, стадии развития и других факторов, вследствие чего поиск критериев для оценки эффективности лучевой терапии остаётся актуальной задачей. Такими критериями могут служить компоненты биологически активных систем, играющих существенную роль в патогенезе злокачественных новообразований. При этом особое значение приобретает выявление метаболически важных показателей, определение которых позволяет представить изменения всей системы клеточного метаболизма в условиях воздействия лучевой терапии на организм [4]. Одним из перспективных направлений поиска критериев может быть исследование клеточных и сывороточных протеиназ и их ингибиторов.

Активация протеолиза влияет на расщепление структуры соединительных тканей, фрагментов мембран и растворимых

белков, является одним из универсальных ответов организма на влияние различных факторов [5].

Опухоль представляет собой сложную клеточную систему с определённой внутренней организацией, которая сочетает в себе клеточные популяции и внеклеточные компоненты соединительной ткани. Известно, что опухоль вызывает ряд системных эффектов в организме, к числу которых можно отнести развитие кахексии, снижение мышечной массы, подавление клеточного звена иммунитета. К числу специфических системных эффектов можно отнести активацию различных протеиназ, в большом количестве продуцируемых опухолевыми клетками и попадающими в системный кровоток [6]. Установлено, что опухоли способны синтезировать активатор плазминогена, широкий спектр матриксных металлопротеиназ, различные группы катепсинов [7, 8]. Считается, что синтез протеиназ способствует процессам инвазии и метастазированию опухолей, а также приводит к накоплению пептидных факторов, в том числе токсичных, в крови [6, 9]. Кроме того, чрезмерная активация протеиназ может приводить к подавлению системы ингибиторов протеиназ.

Результаты исследований изменений в протеиназ-ингибиторной системе можно использовать при диагностике опухолей и оценке эффективности различных видов лечения.

Целью настоящей работы явилось установление роли изменений показателей протеолитических ферментов и их ингибиторов при лучевой терапии злокачественных опухолей.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 64 больных с онкопатологией в возрасте 50–70 лет, которых подвергали лучевой терапии в отделении радиологии Республиканской клинической больницы им. Н.А. Семашко и в отделении лучевой терапии Крымского Республиканского онкологического диспансера. Для характеристики больных использовали классификацию TNM. Распространённость опухоли и её локализацию устанавливали с помощью компьютерной томографии, обычного рентгенологического и рентгенотомографического исследований. У большинства больных диагноз был гистологически верифицирован.

Больных распределили на группы в зависимости от поражённого органа. Наибольшее число пациентов было с опухолями T2–T3 области головы и шеи и шейки матки, T1 был только у больных с опухолью матки, T4 – только с опухолью молочной железы. Окончательно в группу для анализа включали 38 пациентов, у которых в процессе лучевой терапии отмечалась положительная динамика и был проведён весь комплекс биохимических исследований. Контрольную группу составили 14 практически здоровых людей. Лучевую терапию применяли согласно стандартным схемам, которые зависели от локализации опухоли и её стадии.

У больных с опухолью в лёгких лечение проводили в суммарной очаговой дозе 40–45 Гр с повторением курса через 10–14 дней; у больных с опухолью тела матки суммарная очаговая доза составляла 30–45 Гр; с опухолью шейки матки I стадии – 36–38 Гр, II стадии – 40–42 Гр, III стадии – 44–46 Гр. У больных с опухолью молочной железы суммарная очаговая доза составляла не более 60 Гр, с опухолями головы и шеи – 30–40 Гр. При наличии метастазов последние независимо от степени распространения первичной опухоли включались в зону облучения. С учётом указанных доз после двухнедельного перерыва оценивали эффективность проведённой терапии. При полной регрессии новообразования или уменьшении объёма более чем на 50 % опухоль расценивали как радиочувствительную и лучевую терапию продолжали до ра-

дикальной дозы 50–70 Гр в зависимости от применённой методики облучения.

Материалом исследования служила сыворотка крови больных с онкопатологией, полученная в начале и конце курса лучевой терапии. Кровь для исследований брали из локтевой вены. Сыворотку крови получали из нестабилизированной крови путём центрифугирования в течение 15 мин при 50 c^{-1} после предварительного охлаждения.

Трипсиноподобную активность (ТПА) протеиназ определяли, измеряя скорость отщепления N-бензоил-L-аргинина (БА) от синтетического субстрата этилового эфира N- α -бензоил-L-аргинина (БАЭЭ) (Reanal) [10]; эластазоподобную активность (ЭПА) – изучая скорость гидролиза синтетического субстрата N-t-вос-аланил-n-нитрофенилового эфира (БАНФЭ) [11]. Концентрацию альфа-1-ингибитора протеиназ (α -1-ИП) устанавливали путём торможения расщепления трипсином белковых и низкомолекулярных субстратов (БАЭЭ) [12]. При определении активности кислотостабильных ингибиторов сыворотку крови, предварительно разбавленную цитратным буфером до pH-4,1, прогревали в течение 30 мин при $60\text{ }^{\circ}\text{C}$ при кислых значениях pH для полной инактивации лабильных ингибиторов. Дальнейшее определение проводили, как описано для α -1-ИП [12].

Полученные данные статистически обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента при $p < 0,05$. Эффект воздействия лучевой терапии оценивали с помощью непараметрических методов, включающих критерий знаков и парный критерий Вилкоксона.

Результаты. Установлено, что у больных со злокачественными новообразованиями наблюдалось увеличение ТПА протеиназ (таблица), причём степень увеличения зависела от органа и ткани, в котором развивалась опухоль. При опухоли тела матки и лёгких увеличение ТПА составляло 60 %, при опухоли молочной железы – 87 % ($p < 0,01$), при опухоли шейки матки ТПА увеличивалась более чем в 2 раза ($p < 0,05$), при опухоли в области головы и шеи – более чем в 3 раза ($p < 0,001$).

Менее динамично на развитие опухолевого процесса реагировала активность ЭПА. При формировании опухоли молочной железы, тела матки и области головы и шеи отмечалась некоторая тенденция к увеличению ЭПА, а при опухоли шейки матки и лёгких – к её снижению.

Изменения протеиназ-ингибиторной системы сыворотки крови больных с опухолями в процессе лучевой терапии (M±m)

Группа больных	ТПА, мкмоль/ (мл·мин)	ЭПА, нмоль/ (мл·мин)	α-ИП, ИЕ/мл	КСИ, ИЕ/мл
<i>До терапии</i>				
Контроль (n=14)	0,220±0,019	196,5±6,5	29,4±0,7	7,74±0,68
С опухолью молочной железы (n=7)	0,412±0,019 [^]	209,8±6,2	33,4±2,2	10,28±0,63*
С опухолью матки (n=7)	0,353±0,031*	209,5±4,3	39,5±2,3*	11,47±0,54 [#]
С опухолью шейки матки (n=12)	0,500±0,048*	172,5±8,2	39,5±2,1*	8,72±0,71
С опухолью лёгких (n=5)	0,358±0,047	168,5±16,5	44,7±4,8	10,46±0,57*
С опухолью головы и шеи (n=7)	0,713±0,059 [^]	204,7±7,2	46,9±2,6*	10,16±0,29 [#]
<i>После терапии</i>				
С опухолью молочной железы (n=7)	0,358±0,019*	195,6±9,2	43,1±4,1 [@]	10,79±0,57*
С опухолью матки (n=7)	0,396±0,033*	196,0±4,3 [@]	37,5±2,4	11,27±0,46*
С опухолью шейки матки (n=12)	0,459±0,029*	181,5±14,2	36,3±3,6*	9,35±0,44
С опухолью лёгких (n=5)	0,375±0,033*	181,5±23,2	36,7±4,2*	10,33±0,74
С опухолью головы и шеи (n=7)	0,649±0,037*	195,4±15,2	40,5±1,6* [@]	9,71±0,55

Примечания: 1. ТПА – трипсиноподобная активность; ЭПА – эластазоподобная активность; α-1-ИП – α-1-ингибитор протеиназ; КСИ – кислотостабильный ингибитор.

2. * p<0,05; # p<0,01; ^ p<0,001; достоверность различий по отношению к контролю (критерий Стьюдента); @ p<0,05 по отношению к до лучевой терапии (критерий знаков).

На фоне описанных изменений активности трипсино- и эластазоподобных протеиназ происходили изменения содержания α-1-ИП и кислотостабильных ингибиторов сыворотки крови. Реакция обоих классов ингибиторов заключалась в повышении активности, что свидетельствует об острофазной реакции этих белков в сыворотке крови.

Альфа-1-ингибитор протеиназ при опухолях молочной железы проявлял только тенденцию к увеличению, тогда как при опухоли тела и шейки матки отмечалось его увеличение на 34 % (p<0,05). Максимальное увеличение активности ингибитора на 60 % (p<0,01) отмечено при развитии опухолью головы и шеи.

Кислотостабильные ингибиторы протеиназ в сыворотке крови повышались при всех формах изученной онкопатологии. При этом наиболее значительное повышение (на 48 %, p<0,01) выявлено при опухоли тела матки, хотя и при опухолях лёгких, а также области головы и шеи отмечено достоверное их повышение.

Выявленные изменения компонентов протеиназ-ингибиторной системы крови в целом соответствуют развитию острофазной реакции. Процесс формирования опухоли усиливает деструктивные процессы в тканях в месте её локализации, что может способствовать инвазии и метастазированию.

Активация ингибиторов является ответной системной реакцией организма на развитие опухоли, которая направлена на предотвращение процессов инфильтрации опухолевой ткани.

Применение лучевой терапии в лечении опухолей различной локализации приводит к характерным сдвигам компонентов протеиназ-ингибиторной системы в сыворотке крови. Реакция трипсино- и эластазоподобных ферментов в сыворотке крови при применении лучевой терапии практически не зависела от локализации опухоли (таблица). Для трипсиноподобных протеиназ в процессе лучевой терапии характерным было снижение активности в тех группах, где начальные цифры были очень высокими, и некоторое повышение в группах, где начальные значения в меньшей степени отличались от контрольных. При этом во всех группах после лучевой терапии сохранялась достоверность отличий по сравнению с контролем. ЭПА менялась аналогичным образом, но в отличие от ТПА ни в одной из исследуемых групп она достоверно не отличалась от контроля ни до, ни после лучевой терапии. В то же время в группе больных с опухолями тела матки было обнаружено достоверное снижение ЭПА.

Установлено, что активность α-1-ИП изменялась в зависимости от исходного

уровня ингибитора в крови (таблица). В группах больных с низким значением ингибиторов протеиназ под влиянием лучевой терапии активность ингибитора повышалась, а в группах с исходно высоким значением – снижалась. Следует отметить, что практически во всех группах больных активность ингибитора была достоверно выше, чем в контроле, и сохраняла повышенные значения после курса лучевой терапии.

Использование критерия знаков показало наличие чётких тенденций сдвигов уровня α -1-ИП в процессе лучевой терапии в двух группах больных. В группе больных с опухолью молочной железы исходно низкие значения ингибитора достоверно повышались на 39 %, а в группе больных с опухолями в области головы и шеи исходно наиболее высокие значения достоверно снижались на 16 %. Уровень кислотостабильных ингибиторов при проведении лучевой терапии был подвержен минимальным сдвигам и во всех группах больных сохранял более высокие значения, чем в контроле.

Проведённый анализ показал, что в группах больных с опухолями различной локализации наибольшей динамике подвержены показатели, характеризующие

активность трипсиноподобных протеиназ и α -1-ИП. Причём в изменениях обоих показателей прослеживается характерная тенденция уменьшения активности исходно высоких значений и повышения активности показателей при исходных относительно низких значениях. В целом при применении лучевой терапии отмечается нормализация показателей протеиназ-ингибиторной системы, что можно обосновать уменьшением влияния опухолевого процесса при эффективной лучевой терапии на биохимические изменения в окружающих опухоль тканях.

Выводы

1. Развитие опухолевого процесса в организме сопровождается изменениями в протеиназ-ингибиторном балансе сыворотки крови, что проявляется повышением активности трипсиноподобных протеиназ и увеличением уровня ингибиторов протеиназ.

2. Применение лучевой терапии при лечении опухолей приводит к изменениям показателей протеиназ-ингибиторной системы сыворотки крови, среди которых наиболее выражено реагируют трипсиноподобная активность и уровень α -1-ингибитора протеиназ.

Литература

1. Акимов А.А. Апоптоз и лучевая терапия злокачественных новообразований / А.А. Акимов, С.Д. Иванов, К.П. Хансон // Вопросы онкологии. – 2003. – Т. 49, № 3. – С. 261–269.
2. Targeting apoptosis pathways in cancer therapy / M.I. Ghobrial, T.E. Witzig, A.A. Adjei, K.C. Anderson // Cancer J. Clinical. – 2005. – № 55. – P. 178–194.
3. Zhivotovsky B. Tumor radiosensitivity and apoptosis / B. Zhivotovsky, B. Joseph, S. Orrenius // Experim. Cell Research. – 1999. – V. 248. – P. 10–17.
4. Чорна В.І. Дослідження впливу хронічного та одноразового рентгенівського опромінення в малих дозах на цистеїнові катепсини крові / В.І. Чорна, Л.Ф. Педан // Вісник Дніпропетровськ. ун-ту. – 2000. – Вип. 7. – С. 237–241.
5. Ліхолат О.А. Метаболічні зрушення в тканині легень у ранні та віддалені терміни після опромінення в низьких дозах / О.А. Ліхолат, Т.В. Ананьєва, Н.Б. Лутова // Укр. радіол. журн. – 2000. – № 8. – С. 265–268.
6. Proteolytic-antiproteolytic balance and its regulation in carcinogenesis / E. Skrzydlewska, M. Sulowska, M. Koda, S. Sulkowski // World J. Gastroenterol. – 2005. – № 11 (9). – P. 1251–1266.
7. Nomura T. Involvement of cathepsins in the invasion, metastasis and proliferation of cancer cells / T. Nomura, N. Katunuma // J. Med. Invest. – 2005. – V. 52 (1–2). – P. 1–9.
8. Rubin H. Systemic effects of cancer: Role of multiple proteases and their toxic peptide products / H. Rubin // Med. Sci. Monit. – 2005. – № 11 (7). – P. 221–228.
9. Sun Z. Role of imbalance between neutrophil elastase and alpha 1-antitrypsin in cancer development and progression / Z. Sun, P. Yang // The lancet oncology. – 2004. – № 5. – P. 182–190.
10. Кринская А.В. Количественное определение калликреина и калликреиногена в сыворотке (плазме) крови человека / А.В. Кринская, Т.С. Пасхина // Современные методы биохимии. – М.: Медицина, 1977. – С. 163–170.
11. Активность протеиназ гранулоцитов и уровень кислотостабильных ингибиторов протеиназ в бронхоальвеолярном секрете детей с бронхопатиями различной этиологии / О.Г. Оглоблина, Л.В. Платонова, Л.В. Мясникова и др. // Вопросы мед. химии. – 1980. – № 3. – С. 387–392.
12. Нартикова В.Ф. Унифицированный метод определения активности α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека / В.Ф. Нартикова, Т.С. Пасхина // Вопросы мед. химии. – 1979. – № 4. – С. 494–499.

ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ПРОТЕЇНАЗ-ІНГІБІТОРНОЇ СИСТЕМИ КРОВІ ПРИ ПРОМЕНЕВІЙ ТЕРАПІЇ ЗЛОЯКІСНИХ ПУХЛИН***В.А. Кубишкін***

Досліджено вплив променевої терапії на стан протеїназ-інгібіторного потенціалу сироватки крові 64 хворих із злоякісними новоутвореннями різної локалізації. Встановлено, що пухлинний процес в організмі призводить до збільшення активності протеїназ і їх інгібіторів у сироватці крові незалежно від локалізації пухлини. Найбільш чутливими до променевої терапії є показники трипсиноподібної активності і α -1-інгібітора протеїназ. Реакція вивчених показників залежить від їх початкового стану і більшою мірою проявляється тенденцією до їх нормалізації при ефективності променевої терапії.

Ключові слова: злоякісні пухлини, променева терапія, протеїнази, інгібітори протеїназ.

CHANGES OF BLOOD PROTEINASE-INHIBITOR SYSTEM IN X-RAY THERAPY OF MALIGNANT TUMORS***V.A. Kubyshkin***

Influence of X-ray therapy on the state of proteinase-inhibitor potential of the blood of 64 patients with malignant tumors of different localization it was investigated. Cancer in organism results in increase activity of proteinases and their inhibitors in the blood and level of this activity not dependent from tumor localization. Trypsin-like activity and level of α -1-proteinase inhibitor are most sensitive to X-ray therapy. Their reactions depended from initial state and shows a tendency to normalization at efficiency of X-ray therapy.

Key words: malignant tumors, X-ray therapy, proteinases, proteinase inhibitors.

Поступила 11.01.10

ФТИЗИАТРІЯ

РОЛЬ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1 β , ФАКТОРА НЕКРОЗУ ПУХЛИН- α ,
ІНТЕРЛЕЙКІНУ-4 І МЕТАБОЛІТІВ ОКСИДУ АЗОТУ
У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ
ДЕСТРУКТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНІВ
ПРИ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧІЙ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

С.І. Зайцева, Д.О. Бутов, Т.О. Рогачевська, В.П. Марченко

Харківський національний медичний університет

На основі біохімічного дослідження встановлено підвищення показників ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНП- α , метаболітів NO при госпіталізації хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень. Після місячної терапії спостерігається зниження показників ІЛ-1 β , ФНП- α , метаболітів NO і підвищення ІЛ-4. Встановлено імуномодулюючий ефект органозберігаючого препарату «Корвітин». Розроблена схема лікування корвітином хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень.

Ключові слова: туберкульоз, корвітин, метаболіти NO, цитокіни, інтерлейкін-1 β , ФНО- α , інтерлейкін-4.

Дослідження цитокінів стає невід'ємною частиною імунологічних досліджень у клініці. Оцінка профілів цитокінів дозволяє одержати інформацію про функціональну активність різних типів імунокомпетентних клітин, виразність запального процесу і його прогноз, співвідношення процесів активації Т-хелперів (Th) [1], ефективність застосування нових імуномодулюючих препаратів [2], а також про моніторинг проведеної терапії [3].

Найважливішими серед цитокінів є інтерлейкін-1 бета (ІЛ-1 β), фактор некрозу пухлин-альфа (ФНП- α), а також інтерлейкін-4 (ІЛ-4), недостатньо вивчений при туберкульозі [3–5]. Ще одним важливим показником, що характеризує імунний статус і ефективність проведеної терапії, є оксид азоту (NO). Дослідження метаболізму і патофізіологічної ролі NO в експерименті і при різних захворюваннях є одним з найбільш активно досліджуваних напрямків у сучасній медицині. В численних публікаціях аналізуються різні аспекти його дії в експерименті та у хворих різними захворюваннями [6]. Роботи, присвячені дослідженню рівня метаболітів NO в крові хворих на туберкульоз легень, одиничні. Крім того, не існує єдиної думки щодо стану NO у хворих

на туберкульоз: деякі автори спостерігають гіперпродукцію NO, а інші відмічають зниження метаболітів NO у крові хворих [7–9].

Метою дослідження було вивчення показників ІЛ-1 β , ІЛ-4, ФНП- α , а також метаболітів NO у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз (ВДДТ) легень, що отримали базисну терапію у поєднанні з органозберігаючою фармакотерапією.

Матеріал і методи. В якості органозберігаючого препарату був узятий Корвітин. Препарат дозволений для застосування у клінічній практиці переважно хворим з інфарктом міокарда. Даних про його застосування при туберкульозі в літературі немає. Корвітин складається з кверцетину і полівінілпіролідону (повідону), відноситься до групи капіляростабілізуючих засобів і біофлавоноїдів. Випускається у вигляді порошку, в упаковці по п'ять флаконів, розчиняється в ізотонічному розчині натрію хлориду, застосовується внутрішньовенно. Головною дією корвітину при лікуванні інфаркту міокарда є відмежування ушкоджених тканин від здорових ділянок. Завдяки цьому зупиняється розповсюдження некрозу на здорові ділянки, патологічний процес в ураженому органі локалізується, що веде до його збереження. Саме збереження

органа спонукало нас до вивчення ефективності корвітину у хворих на ВДДТ, оскільки властивістю препарату є дія не тільки на «стерильний» некроз, як при інфаркті міокарда, але й на патологічне запалення при туберкульозі.

Під нашим спостереженням знаходилось 124 хворих (91 чоловік і 33 жінки) на ВДДТ легень у віці від 20 до 70 років, котрі лікувалися в обласному протитуберкульозному диспансері № 1 м. Харкова. До 1-ї (порівняльної) групи увійшов 31 (25 %) хворий, лікування яких проводилося антимікобактеріальними препаратами по першій категорії, п'ятикомпонентний режим. У 2-гу (основну) групу увійшло 93 (75 %) хворих, які отримували аналогічні антимікобактеріальні препарати і корвітин. Для розробки більш ефективної схеми лікування з застосуванням корвітину хворих 2-ї групи було розподілено на три підгрупи: 2А (корвітин 0,5 г вводили внутрішньовенно крапельно у 100 мл 0,9% -вого ізотонічного розчину NaCl один раз на добу протягом 10 днів) – 31 хворий; 2Б (препарат застосовувався один раз на добу протягом 5 днів) – 32 хворих; 2В (корвітин 0,5 г вводили при госпіталізації хворого до стаціонара у 50 мл 0,9% -вого ізотонічного розчину NaCl, потім через 2 і 12 год у 100 мл 0,9% -вого ізотонічного розчину NaCl; протягом 2-ї і 3-ї діб після першого введення вводили два рази на добу з інтервалом 12 год) – 30 хворих. Контрольну групу склали 29 практично здорових донорів (3-тя група). Всі хворі на туберкульоз були обстежені із застосуванням обов'язкових і додаткових методів дослідження.

Рівень цитокінів (ІЛ-1 β , ФНП- α та ІЛ-4) у сироватці венозної крові вимірювали імуноферментним методом з використанням набору фірми «Вектор-Бест», (Кольцове, Новосибірська обл., Росія). Дослідження проведено у 30 пацієнтів 1-ї групи, 30 – 2А підгрупи, 29 – 2Б підгрупи, 30 – 2В підгрупи і 20 здорових 3-ї групи.

Враховуючи, що NO є нестабільною молекулою із терміном напіврозпаду до 5 с, його здатність продукувати й забезпечувати фізіологічні ефекти на організм людини вивчали по вмісту в сироватці стабільних метаболітів (нітратів/нітритів). Рівень метаболітів оксиду азоту в сироватці крові визначали спектрофотометричним методом згідно з даними [10].

У деяких хворих було виявлено поєднання різних хвороб. Бактеріовиділення виявлено у 1-й групі у 29 (93,54 %) осіб, у 2-й – у

86 (92,47 %), $p \leq 0,05$. Монорезистентний туберкульоз спостерігався у 1-й групі у однієї особи (3,23 %), у 2-й – у 11 (11,82 %): 2А – 3 (9,67 %), 2Б – 5 (15,62 %), 2В – 3 (10 %); мультирезистентний туберкульоз спостерігався у 1-й групі у 3 (9,67 %), у 2-й – у 8 (8,6 %): 2А підгрупа – 3 (9,67 %), 2Б – 3 (9,37 %), 2В – 2 (6,67 %); полірезистентний туберкульоз взагалі не спостерігався, а розширена медикаментозна резистентність у 1-й групі не спостерігалась, а в 2-й групі спостерігалась у 7 (7,52 %) осіб: 2А підгрупа – 1 (3,23 %), 2Б – 1 (3,12 %), 2В – 5 (16,67 %).

Перед початком лікування інфільтративний туберкульоз спостерігався в усіх хворих 1-ї групи і у 88 (94 %) – 2-ї: у 2А підгрупі – 29 (94 %), 2Б – 31 (96 %) і 2В – 28 (90 %). Хворих з дисемінованим туберкульозом легень у 1-й групі не було, а у 2-й спостерігалось 5 (6 %): у 2А підгрупі – 2 (6 %), 2Б – 1 (4 %) і в 2В – 2 (10 %).

Дослідження сироватки крові проводили до і після місячної терапії. Кров забирали в ранкові часи (8–9 год ранку), натще.

Результати. До початку лікування у хворих на туберкульоз 1-ї і 2-ї груп спостерігалось достовірне підвищення цитокінів і метаболітів NO у сироватці крові у порівнянні зі здоровими донорами (таблиця). Причому у хворих 2-ї групи значення ФНП- α й ІЛ-1 β були вищими, ніж у 1-й групі, а вміст ІЛ-4 нижчим, за винятком 2Б підгрупи. Показник метаболітів NO у сироватці крові був майже однаковим в обох групах, за винятком підгруп 2А і 2В, де він був вищим.

Після місячної терапії вміст досліджуваних показників значно змінився. Так, вміст ІЛ-1 β , ФНП- α і метаболітів NO у сироватці крові вірогідно знизився при зіставленні з показником до лікування. Відповідно під час проведеної стандартної терапії спостерігається зниження ФНП- α , ІЛ-1 β і метаболітів NO. Під впливом корвітину спостерігалось ще більше зниження показників ФНП- α та ІЛ-1 β , про що свідчить різниця концентрації цих показників до початку лікування і місяць потому. Звертає на себе увагу, що метаболіти NO у сироватці крові після лікування були нижчими, ніж у 1-й групі. Вміст ІЛ-4, навпаки, достовірно підвищувався при зіставленні до лікування і через місяць. Під впливом стандартної місячної терапії ІЛ-4 підвищився, під впливом корвітину спостерігалось ще більше зростання даного цитокіну.

У хворих на ВДДТ легень відмічено підвищення ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-4 та метабо-

Концентрації ІЛ-1 β , ФНП- α , ІЛ-4 і метаболітів NO ($M \pm m$)

Група	n	ІЛ-1 β , пг/л		ФНП- α , пг/л	
		до лікування	через 1 міс після терапії	до лікування	через 1 міс після терапії
1-ша	30	166,80 \pm 5,20*	78,07 \pm 3,10 [#]	185,40 \pm 5,57*	125,00 \pm 5,84 [#]
2-га	89	168,70 \pm 5,02*	67,92 \pm 2,10 [#]	202,00 \pm 4,72*	127,40 \pm 4,63 [#]
2А	30	177,20 \pm 9,74*	70,88 \pm 2,47 [#]	226,50 \pm 8,83*	144,30 \pm 7,67 [#]
2Б	29	159,20 \pm 4,69*	77,63 \pm 3,70 [#]	219,20 \pm 5,26*	154,50 \pm 6,07 [#]
2В	30	169,30 \pm 10,32*	55,56 \pm 3,48 [#]	160,70 \pm 2,71*	84,33 \pm 1,14 [#]
3-тя	20	55,910 \pm 5,214		34,73 \pm 3,68	

Продовження таблиці

Група	n	ІЛ-4, пг/л		n	Метаболіти NO, мкмоль/л	
		до лікування	через 1 міс після терапії		до лікування	через 1 міс після терапії
1-ша	30	62,63 \pm 2,61*	85,19 \pm 3,01 [#]	31	59,37 \pm 1,62*	48,98 \pm 1,42 [#]
2-га	89	57,51 \pm 1,56*	97,46 \pm 3,02 [#]	93	58,31 \pm 0,82*	44,66 \pm 0,76 [#]
2А	30	57,53 \pm 2,93*	107,40 \pm 2,36 [#]	31	60,63 \pm 1,46*	45,69 \pm 1,28 [#]
2Б	29	63,41 \pm 2,20*	110,40 \pm 6,80 [#]	32	54,32 \pm 1,18*	43,51 \pm 1,09 [#]
2В	30	51,78 \pm 2,58*	74,95 \pm 2,68 [#]	30	60,17 \pm 1,35*	44,83 \pm 1,56 [#]
3-тя	20	30,75 \pm 1,13		29	49,78 \pm 0,94	

Примітка. $p \leq 0,001$; * розбіжність достовірна при зіставленні з відносно здоровими донорами, [#] при зіставленні з даними до лікування.

літів NO при порівнянні з відносно здоровими донорами. В процесі органозберігаючої фармакотерапії спостерігається імуномодулюючий ефект корвітину у порівнянні з 1-ю групою, де була призначена тільки стандартна терапія.

Отже, у хворих основної (2-ї) групи спостерігається більше зниження ІЛ-1 β і ФНП- α , ніж у хворих 1-ї групи, внаслідок використання корвітину, який покращує ріст ендотеліальних клітин і мікроциркуляції в осередку запалення, знижує згортання крові й кількість мікобактерій туберкульозу. Завдяки ІЛ-1 β і ФНП- α знижується продукція NO у периферичній крові, про що свідчить зниження його метаболітів у хворих. Показник метаболітів NO знижувався швидше під впливом корвітину. Про це свідчить попередження загибелі клітин і їх ушкодження, а також про активацію мікроциркуляції в осередку запалення – саме там NO підвищується, що знищує мікобактерії туберкульозу, а в периферичній крові змен-

шується. Крім того, стрімке підвищення ІЛ-4 під впливом корвітину забезпечує зниження продукції активних форм кисню макрофагами й свідчить про підвищення Т-хелперів, тому що саме ці клітини виробляють ІЛ-4 і внаслідок цього попереджується утворення казеозу.

Під впливом місячної стандартної терапії показник ІЛ-4 підвищився, під впливом корвітину – підвищився ще більше.

Висновки

1. У хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легенів підвищились значення ФНП- α , ІЛ-1 β , ІЛ-4 і метаболітів оксиду азоту порівняно з такими здорових донорів.

2. Імуномодулюючий ефект корвітину був вищим за такий стандартної терапії.

3. Встановлена оптимальна схема лікування хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легенів за допомогою корвітину.

Література

1. Cytokine production in NK and NKT cells from Mycobacterium tuberculosis infected patients / M. Kulpraneet, S. Sukwit, K. Sumransurp et al. // Southeast Asian J. Trop. Med. Public. Health. – 2007. – V. 38, № 2. – P. 370–375.

2. Интерлейкин-2 в коррекции анергии Т-клеток у больных туберкулезом легких / Л.В. Сахно, М.А. Тихонова, А.А. Остапин и др. // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2006. – № 1. – С. 48–52.
3. Панасюкова О.Р. Цитокині і туберкульоз (огляд літератури) / О.Р. Панасюкова, Л.П. Кадан. – Режим доступу: <http://www.ifr.kiev.ua/original/2008/panasiukova2008.pdf>.
4. Шаповалов В.П. Роль цитокинів у локальній регуляції специфічного запалення у хворих на деструктивний туберкульоз легень / Шаповалов В.П. // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – № 2. – С. 53–55.
5. Демьянов А.В. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 20–34.
6. Филиппова Н.А. Продукты NO-синтазной активности и воспаление дыхательных путей: метаболизм, патофизиологическая роль при аллергических заболеваниях / Н.А. Филиппова, Л.Ю. Каминская, И.В. Михаленкова // Клин. лаб. диагностика. – 2006. – № 8. – С. 3–9.
7. Каминская Г.О. Оксид азота – его биологическая роль и участие в патологии органов дыхания / Г.О. Каминская // Пробл. туберкулеза. – 2004. – № 6. – С. 3–11.
8. Сиренко И.А. Особенности L-аргининзависимого синтеза оксида азота у детей и подростков, больных туберкулезом органов дыхания / И.А. Сиренко, С.А. Шматько // Укр. пульмонол. журн. – 2006. – № 1. – С. 63–65.
9. Ячник А.І. Фізіологічні аспекти оксиду азоту при порушеннях легеневого кровообігу та роль L-аргініну в корекції його синтезу / А.І. Ячник, М.І. Гуменюк, А.Д. Чопчик // Укр. пульмонол. журн. – 2008. – № 1. – С. 40–44.
10. Метельская В.А. Скрининг-метод определения уровня метаболитов оксида азота в сыворотке крови / В.А. Метельская, Н.Г. Гуманова // Клин. лаб. диагностика. – 2005. – № 6. – С. 15–18.

РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1 β , ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ- α , ИНТЕРЛЕЙКИНА-4 И МЕТАБОЛИТОВ ОКСИДА АЗОТА У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ ПРИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

С.И. Зайцева, Д.А. Бутов, Т.А. Розачевская, В.П. Марченко

На основании биохимических исследований установлено повышение показателей ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-4 и метаболитов NO при госпитализации больных с впервые выявленным деструктивным туберкулёзом лёгких. После месячной терапии наблюдалось снижение показателей ИЛ-1 β , ФНО- α , метаболитов NO и повышение ИЛ-4. Установлен также иммуномодулирующий эффект органосохраняющего препарата «Корвитин». Разработана схема лечения корвитином больных с впервые выявленным деструктивным туберкулёзом лёгких.

Ключевые слова: туберкулёз, корвитин, метаболиты NO, цитокины, интерлейкин-1 β , ФНО- α , интерлейкин-4.

THE ROLE OF INTERLEUKINE-1 β , INTERLEUKINE-4, TUMOR NECROSIS FACTOR- α AND NO METABOLITES AS TO NEWLY DIAGNOSED DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS WITH CONSERVATIVE PHARMACOTHERAPY

S.I. Zajtseva, D.O. Butov, T.O. Rogachevska, V.P. Marchenko

By virtue of biochemical research results it was established the promotion of indexes patients and almost healthy people interleukine-1 β (IL-1 β), interleukine-4 (IL-4), tumor necrosis factor- α (TNF- α) and NO metabolites, before treatment starting and after carrying out the one month therapy of patients with destructive pulmonary tuberculosis. It was shown immunomodulatory effect of conservative preparation Corvitin. Moreover the Corvitin treatment scheme as to newly diagnosed destructive pulmonary tuberculosis patients in virtue of obtain data was elaborated.

Key words: tuberculosis, treatment tuberculosis, Corvitin, NO metabolites, cytokines, interleukine-1 β , tumor necrosis factor- α , interleukine-4.

Поступила 25.01.10

ПЕДІАТРІЯ

СТАН ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИХ ФЕРМЕНТАТИВНИХ СИСТЕМ
У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ НИРОК*Г.С. Сенаторова, І.С. Дриль, Н.І. Макєєва, Т.Ф. Колібаєва***Харківський національний медичний університет*** Обласна дитяча клінічна лікарня, м. Харків*

Досліджено рівень ферментів з різною внутрішньоклітинною локалізацією: малоний діальдегід і антитіла до фосфоліпідів у сироватці крові, лужна фосфатаза, кисла фосфатаза в добовій сечі. Виявлений дисбаланс внутрішньоклітинних ферментів свідчить про пошкодження каналцевого апарату нирок і є проявом ураження як базальної мембрани, так і матриксу плазматичних мембран проксимальних звивистих каналців нирок. Запропоновано використовувати рівень внутрішньоклітинних ниркових ферментів для діагностики ранніх порушень функціонування нирок.

Ключові слова: діти, хронічне захворювання нирок, малоний діальдегід, антитіла до фосфоліпідів, лужна фосфатаза, кисла фосфатаза.

Захворювання органів сечовидільної системи є актуальною проблемою сучасної педіатрії. За останні п'ять років частота цих захворювань збільшилась у два рази. У Харківській області за останні роки їх розповсюдженість зберігається на стабільно високому рівні – майже 84,92 на 1000 дитячого населення, що значно перевищує загальноукраїнський показник. Паралельно з цим зростає і кількість дітей, хворих на хронічну ниркову недостатність (ХНН).

Виходом хронічного захворювання нирок (ХЗН) є ХНН, що відноситься до найбільш тяжких патологічних станів і потребує проведення методів активної замісної терапії, які дорого коштують. Тому вдосконалення профілактичних і лікувальних заходів, спрямованих на попередження виникнення й прогресування ниркової недостатності, – одна з найважливіших проблем клінічної нефрології. До факторів ризику розвитку й прогресування ХЗН відносять метаболічні порушення у вигляді сольових включень, в основі яких лежать порушення окисно-відновлювальних процесів, обміну речовин і дисфункція внутрішньоклітинних ферментативних систем [1, 2].

Довготривала салурія викликає відкладення кристалів у нирковій тканині з подальшим розвитком інтерстиціального нефриту або дизметаболічної нефропатії і сечокам'яної хвороби із вторинним усклад-

ненням у вигляді пієлонефриту і порушення уродинаміки [3, 4].

Для раннього виявлення порушення структурно-функціональних елементів нефрону, оцінки ступеня його порушення і уточнення локалізації патологічного процесу в сучасній медицині використовуються різноманітні біохімічні методи. Визначення ферментів у плазмі крові набуло досить широкого практичного застосування при аутоімунних захворюваннях нирок – гломеруло-нефритах, а також у деяких розділах медицини (гастроентерологія, кардіологія, пульмонологія), де доведена типоспецифічність виявлених ферментативних порушень при окремих нозологічних формах [5, 6]. При наявності патологічного процесу в нирках відбувається пошкодження каналців і клубочків нирок, порушення цілісності клітинної мембрани і підвищення її проникнення з подальшим руйнуванням самої клітини і виходом ферментів із клітин у сечу. Визначення рівня ферментів у сечі дає змогу не тільки діагностувати наявність патологічного процесу в нирках, а й визначити топіку ураження нефрону [6–8]. Ферменти, які потрапили до сечі, мають різну внутрішньоклітинну локалізацію в каналцях, а саме мембранну, цитоплазматичну, мітохондріальну. Тому за їх рівнем можна визначити не тільки топіку, а й глибину тубулярного пошкодження [9, 10]. Діагностичними орієнтирами нир-

кової мітохондріальної дисфункції насамперед виступає порушення діяльності проксимальних і дистальних звивистих каналців, що, безумовно, є важливим для ранньої діагностики функціональних розладів при дизметаболических нефропатіях [1].

Метою дослідження було оцінити стан внутрішньоклітинних ферментативних систем у дітей при ХЗН і наявності сольових включень в нирках у дітей.

Матеріал і методи. Обстежено 25 дітей віком від 8 до 17 років з ХЗН I стадії. В залежності від нозологічної форми, що лежить в основі ХЗН, були створені групи: 1-ша (n=12) – діти з вторинним обструктивним хронічним пієлонефритом в стадії ремісії, 2-га (n=13) – діти з дизметаболическою нефропатією (ДМН), ускладненою ініціальною фазою сечокам'яної хвороби, 3-тю групу (порівняння) склали 8 практично здорових дітей віком від 9 до 13 років без ознак ураження нирок. Усі діти обстежені згідно з протоколами діагностики та лікування дітей за спеціальністю «Дитяча нефрологія» [11]. Крім загальноприйнятих клініко-лабораторних досліджень, додатково визначали рівень малонового діальдегіду (МДА) і антитіл до фосфоліпідів (АтФл) у сироватці крові кінетичним спектрофотометричним методом з використанням реагентів DAC-SpectroMed S.R.L. МД-2025 (Молдова). В добовій сечі визначали рівень лужної фосфатази (ЛФ) і кислій фосфатази (КФ) біохімічними кінетичними методами з використанням реагентів фірми «Ольвекс Діагностикум» (Росія).

Отримані дані статистично обробили. Перевірку розподілу на відповідність закону Гаусса виконували за допомогою критерію Шапіро-Вілка або χ^2 Пірсона. Для вибірок з розподілом, відмінним від нормального, визначали медіану (Me) і інтерквартильний розмах (Lq – нижній квартиль; Uq – верхній квартиль). Було використано критерії Стьюдента (t), Фішера (F), Манна-Уїтні (MW). Оцінку зв'язку між рядами показників визначали за допомогою методів рангової кореляції Спірмана (R). Результати вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Робота виконана згідно з етичними принципами медичного дослідження на людях, які були прийняті Гельсінською декларацією.

Результати та їх обговорення. Вікова характеристика обстежених хворих і їх розподіл за статтю наведені в табл. 1.

Різниця за віковими показниками а ні за середніми арифметичними ($t_{1-2} = 0,05$, $p > 0,05$;

Таблиця 1. Вікова характеристика і розподіл за статтю пацієнтів

Група	Вік, років (M±m)	Стать, абс. ч. (%)	
		чол.	жін.
1-ша (n=12)	12,57±0,99	5 (41,67)	7 (58,33)
2-га (n=13)	12,64±0,75	6 (46,15)	7 (53,85)
3-тя (n=8)	11,17±0,54	3 (37,50)	5 (62,50)

Примітка. $p > 0,05$.

$t_{1-3} = 1,18$, $p > 0,05$; $t_{2-3} = 1,33$, $p > 0,05$), а ні за дисперсіями ($F_1 = 1,11$, $p > 0,05$; $F_2 = 3,54$, $p > 0,05$; $F_3 = 3,94$, $p > 0,05$) не встановлено. Не знайдено групових відмінностей за статтю (табл. 1). Середня тривалість захворювання нирок у дітей 1-ї групи складала ($3,86 \pm 1,10$) року, у дітей 2-ї групи – ($2,91 \pm 0,87$) року, що також не відрізняло обрані групи ні за середніми арифметичними ($t = 0,68$, $p > 0,05$), ні за дисперсіями ($F = 1,022$, $p > 0,05$). Отже, обрані групи були однорідними.

Результати додаткових лабораторних досліджень з визначенням медіани й інтерквартильного розмаху наведені в табл. 2.

В обох групах хворих встановлений односпрямований характер змін, а саме статистично значуще підвищення АтФл ($p < 0,05$) і зниження МДА ($p < 0,05$). Вочевидь, це є проявом ураження як базальної мембрани, так і матриксу плазматичних мембран щіткової облямівки епітеліальних каналцевих клітин і свідчить про найменшу ступінь пошкодження каналцевого апарату нирок. При порівнянні рівнів АтФл між групами зафіксовано вірогідно більше їх підвищення у дітей 2-ї групи. Помірне збільшення їх у дітей з хронічним пієлонефритом є підтвердженням довготривалої ремісії запального процесу і проведення своєчасного адекватного лікування. Більш вірогідне підвищення цього показника у дітей з ДМН відзеркалює латентний, але більш суттєвий вплив сольових включень на перебіг захворювання нирок. Тому наявність патологічної ферментури в сечі у дітей з ХЗН була розцінена нами як прояв значних уражень саме каналцевого апарату нирок. Статистично значуще зниження рівня МДА у сироватці крові, імовірно, відзеркалює активацію компенсаторних можливостей антиоксидантних систем, спрямованих на збереження структурної цілісності клітин, що співпадає з даними [12, 13].

При визначенні у сечі КФ як маркера стану мітохондріальної активності встановлено, що її рівень у хворих 1-ї і 2-ї груп достовірно

Таблиця 2. Статистичні характеристики активності внутрішньоклітинних ферментів у сироватці крові і сечі у обстежених дітей

Показник	1-ша група (n=12)			2-га група (n=13)			3-тя група (n=8)			p
	Me	L _q	U _q	Me	L _q	U _q	Me	L _q	U _q	
<i>Сироватка крові</i>										
МДА, мкмоль/л	1,23	1,02	1,43	1,02	0,71	1,33	3,55	2,70	4,20	p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05 p ₁₋₂ >0,05
АтФл (k=0,25)	0,32	0,30	0,46	0,37	0,19	0,98	0,14	0,10	0,20	p ₁₋₃ <0,05 p ₂₋₃ <0,05 p ₁₋₂ <0,05*
<i>Сеча</i>										
КФ, МЕ/л	1,072	0,503	1,230	0,725	0,640	0,978	1,266	0,909	1,767	p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₂ >0,05
ЛФ, ЕД/л	2,320	1,868	2,568	3,597	1,425	7,120	4,230	3,319	9,370	p ₁₋₃ >0,05 p ₂₋₃ >0,05 p ₁₋₂ >0,05

* За критерієм Вальда–Вольфовиця.

не відрізнявся (p>0,05) від такого в контрольній групі. На наш погляд, це є свідченням відсутності глибоких незворотних змін в нирках з ураженням внутрішньоклітинних структур. Рівень лужної фосфатази, що відноситься до маркерів ураження матриксу плазматичних мембран щіткової облямівки каналцевого епітелію, також не був збільшеним і не мав достовірної різниці (p>0,05) у порівнянні з таким контрольної групи.

Додатковим аналізом встановлено позитивний кореляційний зв'язок між КФ і ЛФ (R = +0,43; p<0,05) і негативний – між АтФл і МДА (R = -0,45; p<0,05), що свідчить про наявність тенденції до пошкодження цілісності клітинної мембрани з паралельним включенням компенсаторних можливостей, спрямованих на збереження структурної цілісності клітин.

При внутрішньогруповому аналізі зафіксовано наявність у дітей 1-ї групи позитивного кореляційного зв'язку між КФ і ЛФ (R = +0,75; p<0,05). У пацієнтів 2-ї групи виявлено позитивний кореляційний зв'язок між АтФл і ЛФ (R = +0,6; p<0,024).

Враховуючи позитивний статистично значущий кореляційний зв'язок між рівнем АтФл і ЛФ серед обстежених дітей та його патогенетичну обґрунтованість, визначили рівняння регресії, що дає змогу прогнозувати рівень ЛФ як показника ступеня ураження каналців за допомогою наявного

рівня АтФл: $y = 1,87 + (3,9 \cdot x)$, де y = рівень ЛФ; x = рівень АтФл.

Використовуючи наведене рівняння, розраховували імовірний рівень АтФл (x ≥ 0,6), за умови наявності якого буде визначатися рівень ЛФ, більший за норму (y ≥ 4,2 ОД/л). Це дозволить констатувати порушення мембранної цілісності клітин щіткової облямівки дистальних ниркових каналців на основі більш доступних лабораторних тестів, що використовуються в клінічній практиці.

Висновки

1. Хронічне захворювання нирок у дітей з хронічним пієлонефритом і сольовими включеннями перебігає на тлі дисбалансу внутрішньоклітинних ферментів (антитіл до фосфоліпідів, малонового діальдегіду, лужної фосфатази, кислотої фосфатази).

2. Підвищений рівень антитіл до фосфоліпідів у сироватці крові в комплексі з підвищеним рівнем лужної фосфатази в сечі хворих на хронічне захворювання нирок свідчить про пошкодження каналцевого апарату нирок і є проявом ураження як базальної мембрани, так і матриксу плазматичних мембран саме проксимальних звистих каналців нирок.

3. За рівнем антитіл до фосфоліпідів можна емпірично розрахувати рівень лужної фосфатази і прогнозувати початок ураження не тільки мембрани каналцевого

епітелію нирок, а й більш глибоких внутрішньониркових структур.

4. Зниження рівня МДА у сироватці крові у дітей з хронічним захворюванням нирок є наслідком активації компенсаторних можливостей антиоксидантних систем, спрямованих на збереження структурної цілісності клітини, у відповідь на підвищення рівня антитіл до фосфоліпідів.

Література

1. Клембовский А.И. Митохондриальная дисфункция при нефропатиях у детей / А.И. Клембовский // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 45–49.
2. Нефрология детского возраста; под ред. акад. РАМН, проф. В.А. Таболина, проф. С.В. Бельмера, проф. И.М. Османова. – М.: Медпрактика, 2005. – С. 712.
3. Дизметаболические нефропатии у детей / И.В. Багдасарова, С.П. Фоміна, Н.І. Желтовська, О.В. Лавренчук // Совр. педиатр. – 2008. – № 3 (20). – С. 62–66.
4. Стоева Т.В. Критерии доклинической диагностики дизметаболических нефропатий у детей / Т.В. Стоева, О.В. Зубаренко // Совр. педиатр. – 2008. – № 4 (21). – С. 130–132.
5. Горбач Т.В. Состав фосфоинозитидов, активность ключевых ферментов гликолиза и цикла Кребса при нефрите в эксперименте и клинике / Т.В. Горбач, И.И. Топчий // Врач. практика. – 1997. – № 4. – С. 19–22.
6. Мухин И.В. Исследование и оценка функционального состояния почек в практике врача-терапевта / И.В. Мухин, Г.А. Игнатенко // Врач. практика. – 2002. – № 2. – С. 5–10.
7. Касараба М.М. Уражения почек кристаллами солей. Патогенез. Диагностика. Лечение / М.М. Касараба, О.О. Добрик // Совр. педиатр. – 2007. – № 2 (15). – С. 81–86.
8. Фоменко Г.В. Клинико-диагностическое значение энзимурии / Г.В. Фоменко, Г.Г. Арабидзе, В.Н. Титов // Терап. арх. – 1991. – Т. 63, № 6. – С. 142–145.
9. Вербицкий В.В. Активность ферментов в моче у здоровых детей первого года жизни (аспекты диагностики патологии почек) / В.В. Вербицкий // Врач. – 1996. – № 2. – С. 17–18.
10. Намазов О.С. Исследование ферментов мочи в диагностике поражений почек / О.С. Намазов // Педиатрия. – 1996. – № 3. – С. 83–86.
11. Наказ МОЗ № 365 від 20.07.2005 «Про затвердження Протоколів лікування дітей за спеціальністю “Дитяча нефрологія”».
12. Плазмменная активность фосфолипидных мембран при нефритах / Е.А. Мовчан, С.А. Лоскутова, А.В. Чупрова и др. // Терап. арх. – 2003. – № 4. – С. 40–44.
13. Нагоев Б.С. Изучение прооксидантных свойств плазмы крови больных псориазом по уровню малонового диальдегида / Б.С. Нагоев, М.В. Тлупова // Клини. и лаб. диагностика. – 2008. – № 8. – С. 15–17.

СОСТОЯНИЕ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ ФЕРМЕНТАТИВНЫХ СИСТЕМ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ПОЧЕК

А.С. Сенаторова, И.С. Дриль, Н.И. Макеева, Т.Ф. Колибаева

Изучен уровень ферментов с различной внутриклеточной локализацией: малоновый диальдегид и антитела к фосфолипидам в сыворотке крови, щелочная фосфатаза, кислая фосфатаза в суточной моче. Выявленный дисбаланс внутриклеточных ферментов свидетельствует о повреждении канальцевого аппарата почек и является проявлением поражения как базальной мембраны, так и матрикса плазматических мембран проксимальных извитых канальцев почек. Предложено использовать уровень внутриклеточных почечных ферментов для диагностики ранних нарушений функционирования почек.

Ключевые слова: дети, хроническое заболевание почек, малоновый диальдегид, антитела к фосфолипидам, щелочная фосфатаза, кислая фосфатаза.

STATE INTRACELLULAR ENZYMATIC SYSTEMS IN CHILDREN WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

G.S. Senatorova, I.S. Dryl, N.I. Makeieva, T.F. Kolybaieva

The level of enzymes with different subcellular location (malonic dialdehyde and antibodies to phospholipids in serum, alkaline phosphatase, acid phosphatase in daily urine) is investigated. The intracellular enzyme disbalance is determined. It reflects tubular apparatus kidney damage and destruction of basal membranes of proximal renal tubules. It was proposed to use the level intracellular enzyme for diagnostics of early kidney functional disorders.

Key words: children, chronic kidney disease, malonic dialdehyde, antibodies to phospholipids, alkaline phosphatase, acid phosphatase.

Поступила 18.11.09

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

ЗНАЧЕННЯ ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ ХВОРИХ НА ІНФЕКЦІЙНИЙ МОНОНУКЛЕОЗ У ФОРМУВАННІ СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ ПЕЧІНКИ

І.Ю. Анненкова, С.В. Кузнєцов

Харківський національний медичний університет

У дітей, хворих на інфекційний мононуклеоз, досліджено рівні прозапальних і протизапальних цитокінів у гострий період захворювання і у періоді ранньої реконвалесценції. Виявлено їх значення у формуванні структурно-функціонального стану печінки при інфекційному мононуклеозі.

Ключові слова: діти, інфекційний мононуклеоз, печінка, цитокіни.

Згідно з даними ВООЗ, захворювання, що зумовлені герпесвірусами, будуть визначати як інфекційну, так і соматичну патологію XXI ст. [1, 2]. Серед герпесвірусів величезний інтерес і увагу вчених всього світу привертає вірус Епштейна–Барр (ВЕБ). Широка циркуляція збудника серед населення, специфічна тропність вірусу до імунокomпетентних клітин, довічна персистенція з постійною загрозою розвитку інфекційного процесу і трансформування в імунodefіцитний стан, відсутність засобів специфічної профілактики й етіотропної терапії обумовлюють актуальність вивчення збудника і захворювань Епштейна–Барр вірусної етіології [3, 4].

ВЕБ обумовлює всі випадки серопозитивного клінічно маніфестного інфекційного мононуклеозу (ІМ) і більшість серонегативного [3, 5]. Він має тропність до ретикулоендотеліальної системи і зумовлює генералізовану реакцію з її боку. Тому одним із найбільш частих і характерних проявів ІМ є ураження печінки у вигляді гепатомегалії з імовірним наступним розвитком гепатиту.

Відомо, що в розвитку і перебігу вірусних уражень печінки важливу роль відіграють цитокіни, у зв'язку з чим викликає інтерес дослідження впливу цитокінового профілю хворих на формування структурно-функціонального стану печінки при ІМ у дітей.

Метою роботи було вивчення значущості цитокінів у формуванні структурно-функціонального стану печінки при ІМ у дітей.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на базі обласної дитячої інфекційної клінічної лікарні м. Харкова. Обстежено 103 дитини віком 12–17 років, хворих на ІМ Епштейна–Барр вірусної етіології середньої тяжкості. Етіологію захворювання встановлювали на основі виявлення в крові хворих специфічних маркерів до ВЕБ методами ІФА і ПЛР. Контрольну групу склали 32 здорові дитини, репрезентативні за віком, статтю. Серед хворих на ІМ було виділено дві групи: в 1-шу увійшли діти з незначним збільшенням розмірів печінки і структурними змінами паренхіми при УЗД, без порушення функціональних печінкових проб, у 2-гу – хворі з проявами гепатиту: гепатомегалією, характерними структурними змінами органа при УЗД, підвищенням рівнів трансаміназ АЛТ і АсАт, тимолового та інших показників. Цитокіновий профіль вивчали шляхом визначення вмісту у сироватці крові хворих прозапальних цитокінів – фактора некрозу пухлин- α (ФНП- α) і інтерлейкіну 1β (ІЛ- 1β) й рівня протизапальних цитокінів – інтерлейкінів 4 і 10 (ІЛ-4, ІЛ-10) методом імуноферментного аналізу з використанням комерційних тест-систем «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург).

Обстеження дітей проводили при надходженні їх у стаціонар (гострий період) і при виписці (період ранньої реконвалесценції). Достовірність результатів дослідження оцінювали за t-критерієм Стьюдента.

Результати. Вміст про- і протизапальних цитокінів у хворих на ІМ без структур-

но-функціональних змін печінки при надходженні у стаціонар і при виписці наведені в таблиці.

мів захисту організму хворого: в процесі видужання вірогідно підвищувався вміст прозапальних цитокінів ФНП- α на 41,6 %

Цитокіновий профіль хворих на ІМ без порушень і з порушеннями структурно-функціонального стану печінки, (M \pm t) пкг/мл

Показник	Гострий період (n=51)	Період реконвалесценції (n=49)	Контроль (n=32)
<i>Без порушень</i>			
ФНП- α	4,37 \pm 0,13	6,19 \pm 0,12* [^]	3,94 \pm 0,24
ІЛ-1 β	21,57 \pm 0,62*	25,91 \pm 0,37* [^]	6,00 \pm 0,52
ІЛ-4	1,17 \pm 0,06*	0,88 \pm 0,05* [^]	1,75 \pm 0,13
ІЛ-10	33,44 \pm 0,99*	16,84 \pm 0,52* [^]	9,38 \pm 0,99
<i>З порушеннями</i>			
ФНП- α	39,08 \pm 1,40*	38,90 \pm 1,66*	3,94 \pm 0,24
ІЛ-1 β	16,70 \pm 0,32*	29,60 \pm 1,65* [^]	6,00 \pm 0,52
ІЛ-4	1,15 \pm 0,05*	1,57 \pm 0,08 [^]	1,75 \pm 0,13
ІЛ-10	3,11 \pm 0,17*	3,41 \pm 0,16	9,38 \pm 0,99

Примітка. p<0,001; * вірогідність по відношенню до контролю; [^] між групами хворих.

Із даних таблиці видно, що у хворих без порушення структурно-функціонального стану печінки в гострий період захворювання спостерігались значні порушення імунітету: збільшення порівняно з контролем вмісту прозапального цитокіну ІЛ-1 β на 267,9 % (p<0,001), протизапального цитокіну ІЛ-10 на 53,3 % (p<0,001) і зниження рівня протизапального цитокіну ІЛ-4 на 33,2 % (p<0,001). І лише у відношенні прозапального цитокіну ФНП- α виявлена лише тенденція до збільшення його рівня на 10,9 % (p>0,05).

У періоді ранньої реконвалесценції не відмічалось нормалізації показників імунітету – встановлено вірогідні відмінності від нормативу, які полягали в підвищенні вмісту прозапальних цитокінів ФНП- α на 57,1 % (p<0,001), ІЛ-1 β на 331,7 % (p<0,001) і протизапального цитокіну ІЛ-10 на 78,7 % (p<0,001). При цьому встановлено значне посилення ролі ФНП- α . Це, певно, можна розцінювати з позиції посилення компенсаторних механізмів, бо ФНП- α сприяє апоптозу уражених ВЕБ В-лімфоцитів [3, 6]. Крім того, ФНП- α сприяє активації клітинної ланки імунної відповіді, яка є провідною в захисті від ВЕБ-інфекції [4, 7].

Отже, в періоді ранньої реконвалесценції у хворих на ІМ без структурно-функціональних змін печінки функціональне напруження імунного гомеостазу залишалось на доволі високому рівні, проте в порівнянні з гострим періодом захворювання спостерігалось посилення компенсаторних механізмів

(p<0,001), ІЛ-1 β на 19,9 % (p<0,001) та зниження протизапальних цитокінів ІЛ-4 на 24,8 % (p<0,001) і ІЛ-10 на 49,2 % (p<0,001).

У хворих на ІМ з порушеннями структурно-функціонального стану печінки в гострий період захворювання спостерігались вірогідні відхилення від норми: значно (майже в 9 разів) підвищувався рівень ФНП- α (p<0,001) і майже в 3 рази – ІЛ-1 β (p<0,001), у той час як протизапальні цитокіни знижувалися: ІЛ-4 на 34,3 % (p<0,001) і ІЛ-10 на 66,9 % (p<0,001), таблиця.

Активація прозапальних цитокінів відбувається на тлі виснаження потенціалу протизапальних цитокінів (зниження вмісту ІЛ-4 і ІЛ-10), засвідчуючи декомпенсацію регуляторних механізмів формування запального процесу в організмі хворого.

Нормалізації показників у періоді реконвалесценції не встановлено. Вірогідні відмінності від нормативу полягали в збільшенні рівня прозапальних цитокінів ФНП- α в 10 разів (p<0,001), ІЛ-1 β в 5 разів (p<0,001), а також зменшенні рівня протизапального цитокіну ІЛ-10 на 63,7 % (p<0,001). Щодо ІЛ-4, то виявлена лише тенденція (p>0,05) до зниження його рівня.

Проте, окрім зазначених патогенетичних імунних механізмів, у періоді реконвалесценції спостерігались й деякі компенсаторні механізми. При урахуванні динаміки показників у хворих в гострому періоді захворювання та періоді реконвалесценції це виявлялося вірогідним підвищенням на 36,5 % рівня протизапального цитокіну ІЛ-4

($p < 0,001$) і тенденцією до підвищення рівня ІЛ-10 на 9,6 % ($p > 0,05$). Щодо решти показників, то спостерігалась або стабілізація їх значень, як це мало місце для рівня ФНП- α ($p > 0,05$), або збільшення їх відхилень від нормативу (ІЛ-1 β на 77,2 %; $p < 0,001$). Однак в цілому структурна організація цитокінового профілю зберігала декомпенсаційний характер.

При порівнянні значення імунологічних показників хворих з різним структурно-функціональним станом печінки виявлено вірогідні відмінності між групами. Так, у хворих з порушенням структурно-функціонального стану печінки виявлено більш високі, ніж в групі без порушень, значення ФНП- α – у 8,9 раза ($p < 0,001$) і більш низькі значення ІЛ-10 – у 10,75 раза ($p < 0,001$) і ІЛ-1 β – на 22,7 % ($p < 0,001$). Щодо рівня ІЛ-4, то відзначалась лише тенденція до його зниження ($p > 0,05$) у хворих зі структурно-функціональними змінами печінки.

Щодо ступеня відхилення імунних показників від нормативу, то у хворих без порушень з боку печінки виявлена лише тенденція підвищення рівня ФНП- α ($p > 0,05$), тоді як у хворих зі структурно-функціональними змінами печінки підвищення рівня ФНП- α було значущим ($p < 0,001$). Крім того, дуже виражені відмінності між групами спостерігались відносно ІЛ-10 ($p < 0,001$), тобто відхилення в значеннях цих показників, на наш погляд, є провідною патогенетичною ланкою у формуванні гепатиту у хворих на ІМ.

Суттєві відмінності в цитокіновому профілі між групами відзначено і в періоді реконвалесценції. У хворих з порушенням структурно-функціонального стану печінки відзначались більш високі, ніж в групі без змін з боку печінки, значення ФНП- α – в 6,2 раза ($p < 0,001$), ІЛ-1 β – на 14,3 % ($p < 0,01$), ІЛ-4 – на 78,4 % ($p < 0,001$) і більш низький вміст ІЛ-10 – на 79,2 % ($p < 0,001$).

Отже, провідними були відмінності щодо вмісту ІЛ-10 і ФНП- α . Це означає, що в періоді ранньої реконвалесценції головні патогенетичні ознаки формування гепатиту збереглися незмінними.

Обговорення результатів. При ІМ, який перебігав без порушень структурно-функціонального стану печінки, відхилення імунних показників у гострому періоді мали компенсаторний характер, тобто відмічався баланс між підвищенням прозапальних (ІЛ-1 β) і протизапальних цитокінів (ІЛ-10). Відомо, що підвищена активність ІЛ-10 гальмує

продукцію ФНП- α , який займає ключову позицію в розвитку запальних реакцій печінки [8, 9]. Це підтверджує результати нашого дослідження, де рівень ФНП- α не перевищував нормативу. Звертає на себе увагу зниження рівня протизапального цитокіну ІЛ-4, що є основним цитокіном Т-хелперів 2-го типу, які контролюють активність гуморального імунітету [7, 9]. Звідси виходить, що при ІМ, який перебігав без структурно-функціональних змін печінки, домінує активність клітинного імунітету, що виконує основну контрольну функцію у відношенні ВЕБ [8, 10].

У періоді ранньої реконвалесценції при ІМ без порушень з боку печінки підвищення прозапальних цитокінів ІЛ-1 β і ФНП- α носить, на наш погляд, компенсаторний характер, що направлений на активацію клітинної ланки імунітету.

В групі хворих на ІМ з порушенням структурно-функціонального стану печінки в гострому періоді захворювання найбільш виражені порушення стосуються цитокінів ФНП- α і ІЛ-1 β , що свідчить про значні порушення імунітету у вигляді різкого посилення запального потенціалу. Надмірна активність ФНП- α веде до збільшення об'єму гепатоцитів, гепатомегалії, а також стимуляції гепатоцелюлярного апоптозу [11, 12].

У хворих зі структурно-функціональними змінами печінки в періоді ранньої реконвалесценції зберігались яскраво виражені зміни імунітету, що виявлялись у вигляді зниження активності протизапальних цитокінів і гіперактивації на цьому тлі прозапальних факторів. Зважаючи на виражену депресію продукції ІЛ-10, у хворих в цей період захворювання спостерігалось надмірне збільшення вмісту ФНП- α , що разом зі збільшенням вмісту ІЛ-1 β , згідно з даними багатьох вчених [11, 13], призводить до збільшення об'єму гепатоцитів, обумовлює формування гепатомегалії, порушує мікроциркуляцію в зоні запалення.

Висновки

1. При інфекційному мононуклеозі відзначається різна реакція печінки: від незначного збільшення її розмірів до розвитку проявів гепатиту.

2. У хворих на інфекційний мононуклеоз, перебіг якого не супроводжувався структурно-функціональними змінами печінки, в гострому періоді захворювання відзначалась динамічна рівновага між підвищенням прозапального (ІЛ-1 β) і протиза-

пального (ІЛ-10) цитокінів на тлі нормальних показників ФНП- α .

3. У дітей з порушенням структурно-функціонального стану печінки при інфекційному мононуклеозі в гострий період захворювання спостерігалось значне підвищення рівнів ФНП- α і ІЛ-1 β на тлі виснаження потенціалу протизапальних цитокінів, а саме ІЛ-4 і ІЛ-10.

4. В періоді ранньої реконвалесценції в обох досліджуваних групах спостерігалась незначна редукція імунологічних порушень, виявлених в гострому періоді захворювання, що, на наш погляд, повинно визначити напрямок відповідних терапевтичних дій на етапах подальшої реабілітації і диспансерного нагляду за реконвалесцентами.

Література

1. Панченко Л.О. Сучасні клініко-вірусологічні аспекти герпесвірусної інфекції / Л.О. Панченко, І.І. Торяник, Н.Г. Попова // Інфекц. хвороби. – 2005. – № 4. – С. 96–99.
2. Руденко А.О. Герпесвірусні інфекції людини – світова проблема / А.О. Руденко, Л.В. Муравська // Інфекц. хвороби. – 2001. – № 2. – С. 5–11.
3. Cohen J.I. Epstein-Barr virus infection / J.I. Cohen // N. Engl. J. Med. – 2000. – V. 343. – P. 481–492.
4. Крамарев С.О. Эпштейна-Барр вирусная инфекция у детей / С.О. Крамарев, Н.Г. Литвиненко, Л.О. Палатная // Совр. педиатрия. – 2004. – № 4 (5). – С. 105–109.
5. Возіанова Ж.І. Інфекційний мононуклеоз як поліетіологічне захворювання / Ж.І. Возіанова, А.І. Глей // Сучасні інфекції. – 2004. – № 2. – С. 37–41.
6. Serum cytokine levels in infectious mononucleosis at diagnosis and convalescence / V. Wright-Browne, A.M. Schnee, M.A. Jenkins et al. // Leuk. Lymphoma. – 1998. – V. 30, № 5–6. – P. 583–589.
7. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Дранник. – 3-е изд., доп. – К.: Полиграф плюс, 2006. – 482 с.
8. Ивашкин В.Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени / В.Т. Ивашкин // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 5. – С. 13–16.
9. Носик Н.Н. Цитокины при вирусных инфекциях / Н.Н. Носик // Вопр. вирусол. – 2000. – № 1. – С. 4–9.
10. Ярилин А.А. Межклеточная кооперация при иммунном ответе. Выбор клеткой формы ответа / А.А. Ярилин // Иммунология. – 1999. – № 1. – С. 17–24.
11. Буеверов А.О. Иммунологические механизмы повреждения печени / А.О. Буеверов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1998. – № 5. – С. 18–21.
12. Шерлок Ш. Заболевания печени и желчных путей: Практич. руководство / Ш. Шерлок, Дж. Дули. Пер. с англ. / под ред. З.Г. Апросиной, Н.А. Мухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. – 864 с.
13. Cytokines and the liver / J.S. Kenneth, W.L. Nicholas, C. Lisa et al. // J. Hepatology. – 1997. – № 27. – С. 1120–1132.

ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА БОЛЬНЫХ ИНФЕКЦИОННЫМ МОНОНУКЛЕОЗОМ В ФОРМИРОВАНИИ СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ПЕЧЕНИ

И.Ю. Анненкова, С.В. Кузнецов

У детей, больных инфекционным мононуклеозом, исследованы уровни провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в остром периоде заболевания и периоде ранней реконвалесценции. Выявлено их значение в формировании структурно-функционального состояния печени при инфекционном мононуклеозе.

Ключевые слова: дети, инфекционный мононуклеоз, печень, цитокины.

SIGNIFICANCE OF THE CYTOKINE STATUS IN PATIENT'S WITH INFECTIOUS MONONUCLEOSIS AND IT'S ROLE IN FORMING OF THE LIVER STRUCTURAL-FUNCTIONAL STATE OF THOUS PATIENTS

I.Yu. Annenkova, S.V. Kuznetsov

Proinflammatory and antiinflammatory cytokine levels have been researched during the acute period of the disease and early recovering period in children with infectious mononucleosis. The role of the above mentioned cytokines in formation of the liver's structural-functional state in children with infectious mononucleosis was explored.

Key words: children, infectious mononucleosis, liver, cytokines.

Поступила 27.01.10

ЗНАЧЕННЯ ЛІЗОЦИМУ І СЕКРЕТОРНОГО ІМУНОГЛОБУЛІНУ А ПРИБИ ШИГЕЛЬОЗИ У ДІТЕЙ

Т.С. Жаркова

Харківський національний медичний університет

У дітей раннього віку, хворих на шигельоз, досліджені рівні лізоциму і секреторного імуноглобуліну А в калі. Виявлений зв'язок між їх рівнем у хворих в гострий період захворювання і варіантом перебігу шигельозу.

Ключеві слова: діти, шигельоз, лізоцим, секреторний імуноглобулін А.

У структурі гострих кишкових інфекційних захворювань шигельоз займає одне з провідних місць [1]. Останніми роками на тлі соціально-економічних і епідемічних негараздів як в нашій, так і в сусідніх державах ситуація щодо шигельозу суттєво погіршилась: зросла захворюваність, хвороба частіше набувала тяжкий, тривалий і несприятливий перебіг [1–3]. Між тим поліпшення діагностики і прогнозування перебігу шигельозу дозволить своєчасно призначати адекватну терапію ще на етапі маніфестації захворювання і тим самим скоротити перебування хворих у стаціонарі й зменшити кількість інвазійних втручань в організм хворої дитини [4, 5].

Важливе місце у складному ланцюгу взаємопов'язаних процесів і численних спеціалізованих систем забезпечення постійності внутрішнього середовища організму займає імунна система, у тісному функціональному зв'язку з якою знаходяться фактори місцевого неспецифічного захисту організму – лізоцим і секреторний імуноглобулін А (sIgA) [3, 6].

Лізоцим перешкоджає вільнорадикальному окисненню, бере участь в регуляції імунних і метаболічних процесів, у антигістамінних, антиантацидних, антитоксичних процесах, є загальною ланкою систем, які забезпечують мембраностабілізуючий ефект. Крім того, лізоцим перешкоджає проникненню чужорідних агентів до внутрішнього середовища організму шляхом стимуляції фагоцитозу, сприяє розпізнаванню антигенів, посилює кооперативні функції Т-популяцій лімфоцитів, бактеріолітичні й антиадгезивні властивості sIgA [6, 7]. В експерименті доведено, що лізоцим зменшує пошкоджуючу дію антибіотика на морфологічний стан слизової оболонки травного тракту [6, 8].

Секреторний імуноглобулін є одним з головних факторів гуморального імунітету слизових оболонок, який забезпечує пригнічення адгезії і колонізації цих оболонок патогенними і умовно-патогенними бактеріями, здатний нейтралізувати віруси, зв'язувати токсини, аглютинувати бактерії і зв'язуватися з різними харчовими алергенами [7–9].

Дефіцит лізоциму і sIgA у травному тракті призводить до зниження антиадгезивних і біфідогенних властивостей перетравлювальних секретів, порушення процесів травлення, посилення активності агресивних сполук, зниження колонізаційної резистентності слизової оболонки, створює умови для хронізації захворювань травної системи, формування бактеріоносійства при кишкових інфекціях та/або їх тяжкого і тривалого перебігу [6, 7, 10].

Визначення рівня лізоциму і sIgA в різних біологічних субстратах відноситься до високочутливих тестів, які відображають активність запального процесу і стан імунобіологічної реактивності організму, що дозволяє використовувати їх в якості додаткового критерію при діагностуванні і прогнозуванні розвитку різних захворювань, але наявні в літературі дані частіше стосуються дорослих і достатньо суперечливі [3, 6, 7].

Метою роботи було встановити значення місцевих факторів захисту у формуванні клінічного варіанта перебігу шигельозу у дітей раннього віку.

Матеріал і методи. Під спостереженням в обласній дитячій інфекційній клінічній лікарні м. Харкова перебувала 121 дитина віком від одного місяця до трьох років, із них 98 дітей, хворих на шигельоз: у 66 реєструвався гладкий перебіг (ГП) захворювання – 1-ша група, у 32 – хвилеподібний (ХП) – 2-га група, і 23 здорових дитини, аналогічні

за статтю, віком, преморбідним станом й іншими параметрами, які склали контрольну групу. При бактеріологічному і серологічному дослідженнях встановлено, що у 44 (44,90 %) дітей захворювання спричинено *S. Flexneri*, у 54 (55,10 %) – *S. Sonnei*.

Хворі поступали до лікарні на 1-шу–3-тю добу від маніфестації захворювання у стані середньої тяжкості (42 дитини, 42,9 %) і тяжкому (56 дітей, 57,1 %). Основними клінічними проявами хвороби були симптоми інтоксикації (98–100 %) і дисфункції травного тракту по типах: гастроентероколіт (79,0–80,6 %), гастроентерит (11,0–11,2 %), ентероколіт (8,0–8,2 %).

Усім хворим у копрофільтраті визначали кількісний вміст лізоциму і sIgA на 1-й–3-й день захворювання, потім на 6-й–8-й день, а у випадку хвилеподібного перебігу шигельозу – додатково на 12-й–14-й день. Рівень sIgA у копрофільтраті встановлювали твердофазним імуноферментним методом із застосуванням стандартного набору «Імуноглобулін А секреторний – ІФА-БЕСТ» (м. Москва); лізоциму – нефелометричним методом за В.Г. Дорофейчуком [11].

Отримані дані статистично обробили з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати та їх обговорення. В гострому періоді у копрофільтраті всіх хворих виявлено вірогідно високий рівень sIgA порівняно з таким здорових дітей, що, на наш погляд, можна розцінювати як адекватну захисну реакцію організму на проникнення патогенів у травний тракт (таблиця). Вміст sIgA вірогідно вищий у дітей з ХП, ніж у дітей з ГП. Цей факт може свідчити про недостатність секреції або дефект у складному ланцюгу синтезу sIgA і ϵ , на нашу думку, одним з багатьох механізмів формування несприятливого перебігу захворювання.

леним його руйнуванням і утилізацією при зв'язуванні бактерій і їх токсинів. Автори [3, 12] цей факт пов'язують з ураженням кишкових залоз і/або інактивуванням лізоциму шигелами. Вміст лізоциму у копрофільтраті дітей, хворих на шигельоз з ХП, підвищувався і вірогідно відрізнявся від показника у дітей, хворих на шигельоз з ГП, і здорових.

У періоді ранньої реконвалесценції у хворих на шигельоз з ГП вміст sIgA зменшувався і вірогідно відрізнявся від показника в гострому періоді ($p < 0,05$). Рівень лізоциму мав тенденцію до збільшення і досягав показників у здорових дітей (таблиця). Такий рівень факторів місцевого захисту у копрофільтраті, очевидно, відображає зменшення запальної реакції в кишечнику.

У хворих на шигельоз з ХП дітей в динаміці захворювання у періоді поліпшення (6-та–8-ма доба перебування у стаціонарі) вміст sIgA не змінювався відносно гострого періоду, але в періоді ранньої реконвалесценції підвищувався і вірогідно відрізнявся від показника в гострому періоді, періоді поліпшення та групи контролю.

У періоді поліпшення вірогідно зменшувався вміст лізоциму [(0,33±0,02) %] відносно гострого періоду захворювання [(0,55±0,04) %] і підвищувався у періоді ранньої реконвалесценції [(61,00±0,03) %], $p < 0,05$, у порівнянні з періодом поліпшення і вмістом його у здорових дітей.

При порівнянні показників хворих на шигельоз з ГП дітей у періоді ранньої реконвалесценції і дітей з ХП захворювання у періоді поліпшення (всі діти перебували у стаціонарі 6–8 діб і мали задовільний стан) виявлено, що рівень sIgA значної різниці не мав. У той же час вміст лізоциму у копрофільтраті був значно вищий у дітей з ГП ши-

Вміст секреторного імуноглобуліну А і лізоциму в копрофільтраті хворих на шигельоз і здорових дітей (M±m)

Показник	Хворі на шигельоз у період			Здорові
	гострого захворювання		ранньої реконвалесценції	
	з ГП	з ХП		
sIgA, мг/л	1,18±0,04* [#]	1,06±0,05* [#]	0,99±0,03 [^]	0,91±0,03
Лізоцим, %	0,43±0,02* [#]	0,55±0,04* [#]	0,45±0,02	0,45±0,03

Примітка. $p < 0,05$: * вірогідно стосовно здорових дітей; [#] між хворими на шигельоз з ГП і ХП; [^] між періодами.

У дітей, хворих на шигельоз з ГП, спостерігали тенденцію до зниження рівня лізоциму, що, очевидно, пов'язано з поси-

гельозу [(0,45±0,02) %], ніж з ХП [(0,33±0,02) %]. Низький рівень лізоциму, на нашу думку, може використовуватися в якості

діагностичного критерію повноти одужання хворих і визначення об'єму відновлювальних реабілітаційних заходів.

У періоді ранньої реконвалесценції у дітей, хворих на шигельоз з ХП, вміст sIgA $[(1,14 \pm 0,05) \text{ мг/л}]$ і лізоциму $[(0,61 \pm 0,03) \text{ \%}]$ вірогідно перевищував показники хворих на шигельоз з ГП, вміст у періоді поліпшення, а також у здорових дітей.

Отже, в гострий період шигельозу у всіх хворих відмічається вірогідно високий рівень sIgA у копрофільтраті відносно здорових дітей. У дітей з ГП шигельозу рівень sIgA значно вищий, ніж у дітей з ХП шигельозу. Рівень лізоциму при шигельозі з ГП не відрізнявся від такого здорових дітей і був вірогідно нижчим, ніж у дітей з ХП захворювання. Ці показники, на наш погляд, можна використовувати в якості критеріїв прогнозування перебігу шигельозу ще на етапі маніфестації захворювання.

У періоді поліпшення (5-та–6-та доба перебування у стаціонарі) у хворих на шигельоз з ХП зареєстровано значно нижчий рівень лізоциму, ніж у дітей з ГП захворювання у періоді ранньої реконвалесценції.

У періоді ранньої реконвалесценції у хворих на шигельоз з ГП досліджені показники місцевого імунітету реєстрували на

рівні показників здорових дітей. При ХП захворювання вміст sIgA і лізоциму значно вищий, ніж у дітей з групи контролю, що імовірно свідчить про посилення місцевого імунітету в періоді ранньої реконвалесценції на тлі незавершеної запальної реакції в травному тракті хворих.

Висновки

1. У гострому періоді шигельозу реєструється підвищення рівня sIgA у копрофільтраті усіх хворих, що відповідає гострій фазі запальної відповіді дитячого організму.

2. Визначення показників вмісту sIgA і лізоциму у копрофільтраті хворих на шигельоз на ранніх стадіях хвороби дозволяє прогнозувати перебіг захворювання у дітей раннього віку і здійснювати терапевтичну тактику ведення хворих.

3. Рівень лізоциму на 6-й–8-й день захворювання можна вважати критерієм повноти одужання хворих.

4. Високий рівень sIgA і лізоциму в копрофільтраті в період ранньої реконвалесценції (у хворих на шигельоз з ХП) свідчить про незакінчену запальну реакцію в організмі дітей, і цей факт слід враховувати на етапах подальшої реабілітації та при диспансерному нагляді реконвалесцентів.

Література

1. Ющук Н.Д. Острые инфекционные диареи / Н.Д. Ющук, Л.Е. Бродов // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол. и колопроктол. – 2000. – № 8. – С. 22–28.
2. Крамарев С.О. Підходи до антибактеріальної терапії гострих кишкових інфекцій у дітей / С.О. Крамарев // Здоровье ребенка. – 2006. – № 1. – С. 85–87.
3. Андрейчин М.А. Шигельоз / М.А. Андрейчин, В.М. Козько, В.С. Копча. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – 362 с.
4. Андрейчин М.А. Шигельоз / М.А. Андрейчин, В.С. Копча // Здоров'я України. – 2007. – № 21. – С. 50–51.
5. Козько В.М. Принципи діагностики та лікування гострих кишкових інфекцій / В.М. Козько, К.В. Юрко, А.В. Бондаренко // Експерим. і клініч. медицина. – 2008. – № 4. – С. 75–78.
6. Лизоцимсодержащие биосистемы для профилактики и лечения социально значимых болезней детского возраста / А.А. Баранов, Э.Г. Щербакова, В.Г. Дрофейчук, Г.А. Яровая // Рос. педиатр. журн. – 2004. – № 4. – С. 9–14.
7. Хаитов Р.М. Иммунная система желудочно-кишечного тракта: особенности строения и функционирования в норме и при патологии / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Иммунология. – 1997. – № 5. – С. 4–7.
8. Дьяченко А.Г. Иммунология и иммунопатология острых кишечных инфекций, вызванных патогенными энтеробактериями / А.Г. Дьяченко, П.А. Дьяченко // Вісник СумДУ. – 2001. – № 1 (22). – С. 10–16.
9. IgA дефицит: вопросы клиники и патогенеза / А.Г. Румянцев, Н.В. Зиновьева, А.П. Продеус, А.Ю. Резников // Педиатрия. – 2001. – № 4. – С. 51–55.
10. Ярцева М.Н. Иммунная недостаточность у детей: первичные и вторичные иммунодефицитные состояния, «иммунокомпрометированный ребенок», подходы к иммуномодулирующей терапии / М.Н. Ярцева, К.П. Яковлева, М.В. Плахтиенко // Цитокины и воспаление. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 49–57.
11. Дорофейчук В.Г. Определение активности лизоцима нефелометрическим методом / В.Г. Дорофейчук // Лаб. дело. – 1968. – № 1. – С. 28–30.
12. Копча В.С. Особливості протеїнолітичної активності вмісту товстої кишки при шигельозі / В.С. Копча // Сучасні інфекції. – 2004. – № 1. – С. 45–53.

ЗНАЧЕНИЕ ЛИЗОЦИМА И СЕКРЕТОРНОГО ИММУНОГЛОБУЛИНА А ПРИ ШИГЕЛЛЁЗЕ У ДЕТЕЙ***T.C. Жаркова***

У детей раннего возраста, больных шигеллёзом, исследованы уровни лизоцима и секреторного иммуноглобулина А в каловых массах. Выявлена связь между их уровнем у больных в остром периоде заболевания и вариантом течения шигеллёза.

Ключевые слова: дети, шигеллёз, лизоцим, секреторный иммуноглобулин А.

SIGNIFICANCE OF LYSOSYM AND SECRETION IMMUNOGLOBULIN A IN CHILDREN WITH SHIGELLOSIS***T.S. Zharkova***

The levels of lysozyme and secretory immunoglobulin A in feces in young children ill with shigellosis have been investigated. The connection between the degree indexes during acute phase and type of shigellosis course has been discovered.

Key words: children, shigellosis, lysozyme, secretory immunoglobulin A.

Поступила 22.01.10

ОСОБЕННОСТИ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА В в г. ХАРЬКОВЕ

Т.А. Чумаченко, О.С. Коваленко

Харьковский национальный медицинский университет

Проведён ретроспективный эпидемиологический анализ заболеваемости вирусным гепатитом В в г. Харькове. Установлена тенденция к снижению заболеваемости, менее выраженная среди детей, и осенняя сезонность заболеваемости вирусным гепатитом В.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, заболеваемость, вакцинация.

Вирусный гепатит В (ВГВ) является одной из главных проблем здравоохранения во всём мире, в том числе и в Украине. Украина относится к регионам со средней эндемичностью эпидемического процесса ВГВ [1, 2]. Преимущественное поражение лиц молодого возраста, возможность тяжёлого течения, склонность к развитию хронических поражений печени (хронического гепатита, рака и цирроза печени) определяют медико-социальную значимость этой инфекции [1, 3–7]. Приблизительно у 1/4 хронических носителей НВ-вируса в будущем возможно развитие цирроза печени и гепатоцеллюлярной карциномы. Независимо от формы инфекционного процесса острый ВГВ у 5–15 % больных трансформируется в хронический, а у детей, родившихся от инфицированных вирусом гепатита В матерей, хронический гепатит развивается в 90 % случаев [1, 3–7]. Поскольку проблема ВГВ имеет высокую социальную, медицинскую и экономическую значимость, целью нашей работы явилась оценка проявлений эпидемического процесса ВГВ в г. Харькове.

Материал и методы. Ретроспективный эпидемиологический анализ проведён по данным зарегистрированной заболеваемости ВГВ за период 1996–2009 гг. в г. Харькове. Интенсивные показатели заболеваемости взрослого и детского населения рассчитаны на 100 тыс. населения. Вычислены темпы роста и прироста заболеваемости ВГВ за анализируемый период. При изучении помесячной регистрации случаев заболевания ВГВ были рассчитаны среднедневные показатели заболеваемости (число случаев в месяц / число дней в месяце) и среднедневные показатели, пересчитанные к годовому итогу в %. Статистическая обработка данных проведена с помощью методов вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Анализ динамики заболеваемости ВГВ в г. Харькове за период 1996–2009 гг. показал выраженную тенденцию к её снижению (рис. 1), показатель инцидентности снизился в 7,5 раза и составил 34,5 и 4,6 на 100 тыс. населения в 1996 и 2009 гг. соответственно.

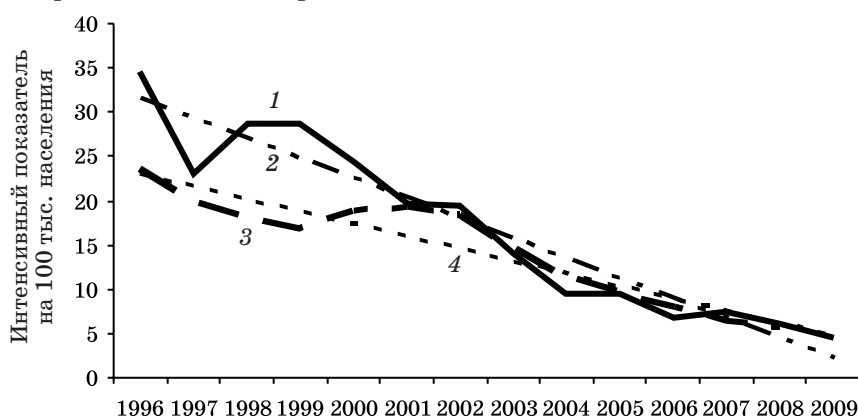


Рис. 1. Динамика заболеваемости вирусным гепатитом В населения г. Харькова (1) и Украины (3) в 1996–2009 гг. (2, 4 – линии тренда)

Средний показатель заболеваемости ВГВ за изучаемый период составил 16,9 на 100 тыс. населения. Показатели заболеваемости ВГВ в г. Харькове в 1996–2000 и 2007 гг. в 1,2–1,7 раза превышали аналогичные показатели в Украине, в 2004, 2006 и 2009 гг. были несколько ниже всеукраинских, а в остальные годы практически не отличались от показателей заболеваемости в Украине.

При расчёте тенденций заболеваемости ВГВ было установлено, что темп снижения заболеваемости в г. Харькове за период 1996–2009 гг. был равен 92 % (в Украине – 77,8 %), среднегодовой темп снижения заболеваемости – 12,2 % (в Украине – 9,1 %), абсолютное снижение заболеваемости – 28,8 (в Украине – 17,7).

Существенное снижение заболеваемости ВГВ и тенденции дальнейшего снижения во многом являются результатом положительного влияния проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий: систематического улучшения качества обработки медицинского инструментария, увеличения объёма использования одноразовых шприцев, систем для переливания крови, карантинизации донорской крови и т. п. Кроме того, большое значение имела начатая вакцинация против ВГВ медицинских работников (1999 г.) и новорождённых детей (2000 г.). Улучшилась также лабораторная диагностика носительства HBsAg, что позволило своевременно проводить мероприятия в отношении источников инфекции [8].

Сравнение динамики заболеваемости ВГВ до внедрения вакцинации и после её начала показало, что в довакцинальный период (1996–2000 гг.) темп снижения заболеваемости населения составлял 18,8 %, среднегодовой темп снижения заболеваемости – 5,2 %, в течение последующих пяти лет от начала проведения специфической профилактики ВГВ (2001–2005 гг.) темп снижения заболеваемости достиг 59,2 %, а среднегодовой темп снижения – 21 %, что в 4 раза выше, чем в довакцинальный период. Полученные данные свидетельствуют о положительном влиянии вакцинации на эпидемический процесс ВГВ.

Особенностью ВГВ является полиморфизм клинических симптомов от выраженных желтушных форм до носительства, при этом значительную долю составляют малосимптомные безжелтушные формы ВГВ, поэтому для оценки эпидемического процесса

ВГВ необходимо проведение лабораторных исследований на наличие HBsAg.

При анализе результатов исследования различных контингентов на протяжении 1996–2009 гг. на наличие HBsAg с диагностической целью и с целью эпиднадзора было установлено, что в $(2,1 \pm 0,01)$ % случаев результат был положительный, что свидетельствует о наличии скрытого эпидемического процесса ВГВ. Следует отметить, что в 1996 г. HBsAg был обнаружен в $(6,5 \pm 0,09)$ % случаев, в 1997–2004 гг. процент положительных результатов колебался в пределах $1,6 \pm 0,05$ – $2,3 \pm 0,06$, а в 2008 и 2009 гг. составил $1,4 \pm 0,04$ и $0,7 \pm 0,03$ соответственно. Полученные результаты согласуются с данными авторов [9–11].

Изучение материалов помесечной регистрации ВГВ показало неравномерность во внутригодовом распределении больных. За последние три года (2007–2009) наибольшее число случаев ВГВ зарегистрировано в осенний период, среднедневной показатель, пересчитанный к годовому итогу, составил $(32,73 \pm 2,9)$ % (рис. 2). В летний период этот показатель составил $(19,37 \pm 2,5)$ % и был наименьшим в году. Сравнение уровней заболеваемости ВГВ в сезон с наибольшими значениями (осень) и наименьшими (лето) показало достоверность различий ($t=3,5$; $p<0,01$), что позволяет говорить об имеющейся сезонности, причины которой следует дополнительно изучить.

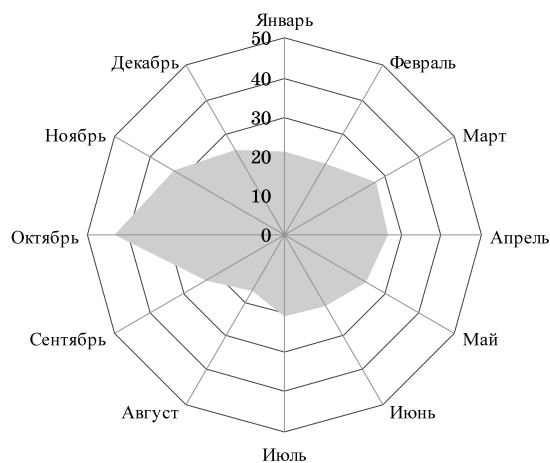


Рис. 2. Среднемесячная заболеваемость вирусным гепатитом В в г. Харькове (2007–2009 гг.)

При оценке заболеваемости детского населения было установлено, что показатель инцидентности этого контингента снизился в 2,7 раза (с 12,7 в 1999 г. до 4,7 на 100 тыс. населения в 2006 г.), а в 2007–2009 гг. ма-

нифестные случаи ВГВ среди детей не зарегистрированы (рис. 3).

1,6–1,8 раза в 2007–2009 гг. по сравнению с 1993–1995 гг. Однако во все годы изучае-

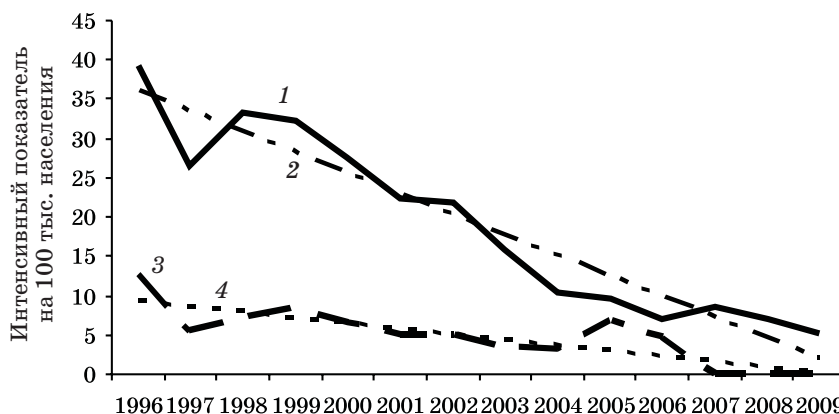


Рис. 3. Заболеваемость вирусным гепатитом В взрослого (1) и детского (3) населения г. Харькова за период 1996–2009 гг. (2, 4 – линии тренда)

Темп снижения заболеваемости ВГВ среди детей за анализируемый период составил 94,9 %, а среднегодовой – 12,9 %. Сходные темпы снижения наблюдались среди взрослого населения: 93,2 и 12,5 % соответственно. Абсолютное снижение заболеваемости за 14 лет среди детей составило 8,76, что в 3,8 раза ниже, чем среди взрослого населения.

В 2000 г. в соответствии с действующими нормативными документами в г. Харькове начали проводить вакцинацию новорождённых против ВГВ [12, 13]. В 2003 г. охват прививками превышал 95 %, но в 2008 г. этот показатель снизился из-за отказов родителей от вакцинации.

При эпидемиологическом анализе выявлено изменение возрастной структуры заболевших ВГВ на протяжении исследуемого периода (рис. 4). Так, в 1993–1995 гг. удельный вес заболевших в возрасте 15–19 лет был в 2 раза выше, чем в 2007–2009 гг., и составил (21,6±0,98) и (11,2±3,8) % соответственно ($t=2,7$; $p<0,05$). Следует отметить, что доля заболевших в возрастных группах 50–59 лет и 60 лет и старше увеличилась в

мого периода времени в эпидемический процесс вовлекались преимущественно лица в возрасте 20–29 лет, то есть наиболее сексуально активная группа и та, в которой выявляется больше наркозависимых лиц. Удельный вес этого контингента в среднем составил (42,8±0,9) %.

Среди всех заболевших ВГВ (4,4±0,3) % составили дети, из них (59,4±3,9) % в возрасте 7–14 лет, (24,5±3,5) % в возрасте 0–2 лет и (16,1±2,9) % в возрасте 3–6 лет.

При изучении путей и факторов передачи инфекции следует иметь в виду, что до 2007 г. их учитывали совместно для ВГВ и ВГС. Анализ предполагаемых путей инфицирования вирусами парентеральных гепатитов В и С показал, что естественный путь заражения (половой, бытовой и перинатальный) наблюдался в (20,5±0,6) % случаев, искусственный – в (49,6±0,8) %. В остальных (29,9±0,7) % случаев пути и факторы передачи не были установлены.

В структуре естественных путей заражения наблюдалось преимущественно инфицирование половым путем, соотношение по-

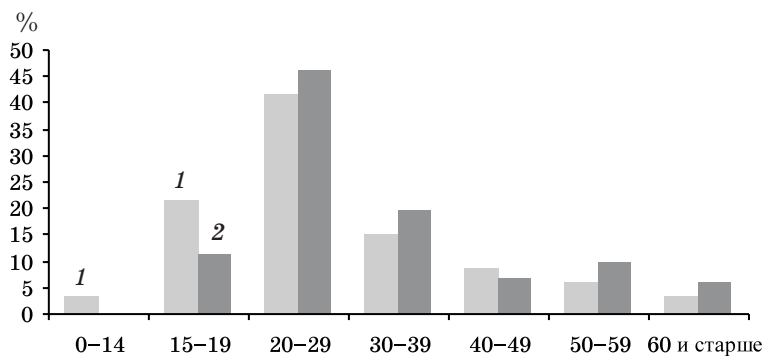


Рис. 4. Возрастная структура заболевших вирусным гепатитом В в г. Харькове в 1993–1995 (1) и 2007–2009(2) гг.

лового и бытового путей передачи составило 1 : 5, перинатальное инфицирование было зарегистрировано в 2005–2006 гг. и составило $(1,8 \pm 1,01)$ и $(0,7 \pm 0,7)$ % соответственно.

Среди искусственных путей заражения в течение всего анализируемого периода преобладали медицинские вмешательства, их удельный вес колебался в пределах $(31,9 \pm 2,3)$ – $(50,7 \pm 4,1)$ %. Заражение при внутривенном введении наркотических веществ отмечалось в $(7,9 \pm 0,4)$ % случаев. Следует отметить, что доля лиц, заразившихся таким способом, снизилась с $(11,6 \pm 1,5)$ % в 1998 г. до $(1,05 \pm 0,7)$ % в 2004 г., однако в последующие годы вновь увеличилась до $(4,5 \pm 1,9)$ % в 2008 г. и до $(9,3 \pm 2,9)$ % в 2009 г. Удельный вес лиц, у которых в анамнезе отмечались манипуляции вне лечебно-профилактических учреждений, составил $(1,3 \pm 0,2)$ % от зарегистрированных случаев заражения.

При анализе путей инфицирования ВГВ в г. Харькове за 2007–2009 гг. было установлено, что в $(50,6 \pm 3,1)$ % случаев заражение происходило искусственным путём передачи, $(33,2 \pm 2,9)$ % заболевших инфицировались естественным путем. В $(16,2 \pm 2,3)$ % случаев пути передачи данной инфекции не были установлены.

Литература

1. Порохницький В.Г. Вірусні гепатити від А до SEN / В.Г. Порохницький. – К., 2005. – 192 с.
2. Выявление маркеров инфицирования вирусами гепатитов В и С у беременных и их эпидемиологическое значение / А.Л. Гураль, В.Р. Шагинян, Т.А. Сергеева и др. // Лаб. диагностика. – 2006. – № 1 (35). – С. 13–21.
3. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children / M.H. Chang, C.J. Chen, M.S. Lai et al. // N. Engl. J. Med. – 1997. – № 336 – P. 1855–1859.
4. Гураль А.Л. Эпидемиологические аспекты проблемы гепатитов В и С в Украине / А.Л. Гураль, В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева // Зб. наук. праць співробітників КМАПО ім. П.Л. Шупика. – К., 2000. – Вип. 9, кн. 4. – С. 56–60.
5. Вопросы эпидемиологии и профилактики гепатита В в Украине / А.Л. Гураль, В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева и др. // Сучасні інфекції. – 2002. – № 2. – С. 117–123.
6. Lavanchy D. Hepatitis B virus epidemiology, disease burden, treatment and current and emerging prevention and control measures / D. Lavanchy // J. Viral. Hepat. – 2004. – № 11 – P. 97–107.
7. Zimmerman R.K. Hepatitis B vaccine / R.K. Zimmerman, D.B. Middleton, R.K. Sanford // J. family practice. – 2007. – V. 56, № 2. – S. 18–21.
8. Hepatology. A clinical textbook / St. Mauss, Th. Berg, J. Rockstroh et al. – Germany, Duesseldorf: Flying Publisher, 2009. – 501 p.
9. Марієвський В.Ф. Епідеміологічна характеристика внутрішньолікарняних гепатитів В і С та стратегія їх профілактики в сучасних умовах: автореф. дис. ... докт. мед. наук / В.Ф. Марієвський. – К., 2006. – 40 с.
10. Шагинян В.Р. Роль перинатального шляху передачі в розповсюдженні гепатитів В і С в Україні та удосконалення системи епідеміологічного нагляду: автореф. дис. ... докт. мед. наук / В.Р. Шагинян. – К., 2007. – 33 с.
11. Сергеева Т.А. Характеристика епідемічного процесу гепатитів В і С в Україні в сучасних умовах і система епідеміологічного нагляду: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Т.А. Сергеева. – К., 2008. – 30 с.
12. Марієвський В.Ф. Проблема гепатиту В в Україні / В.Ф. Марієвський, А.Л. Гураль // Журнал практичного лікаря. – 1999. – № 3. – С. 2–8.

Выводы

1. Динамика эпидемического процесса вирусного гепатита В в г. Харькове характеризуется тенденцией к снижению. Среди детского населения снижение заболеваемости происходит более медленными темпами. Отмеченные тенденции обусловлены проводимой вакцинацией медицинских работников и новорождённых и улучшением дезинфекционно-стерилизационного режима стационаров.

2. В эпидемический процесс вирусного гепатита В в городе чаще вовлекались лица молодого репродуктивного возраста (20–29 лет), что, по-видимому, связано с сексуальной активностью этого контингента и парентеральным употреблением наркотиков значительной частью лиц этой возрастной группы. В возрастной структуре детского населения преобладают дети в возрасте 7–14 лет, что подтверждает эффективность вакцинации.

3. Ведущим механизмом передачи вирусного гепатита В в городе является парентеральный, что диктует необходимость обновления стерилизационной аппаратуры в больницах г. Харькова.

4. Причины осенней сезонности заболеваемости вирусным гепатитом В требуют дополнительного изучения.

13. Гураль А.Л. Вакцинопрофілактика гепатита В в Україні: проблеми и перспективи / А.Л. Гураль, В.Р. Шагинян // Укр. мед. часопис. – 2006. – № 3. – С. 14–22.

ОСОБЛИВОСТІ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ В у м. ХАРКОВІ

Т.О. Чумаченко, О.С. Коваленко

Проведено ретроспективний епідеміологічний аналіз захворюваності на вірусний гепатит В у м. Харкові. Встановлено тенденцію до зниження захворюваності, менш виражену серед дітей, та осінню сезонність вірусного гепатиту В.

Ключові слова: вірусний гепатит В, захворюваність, вакцинація.

FEATURES OF EPIDEMIC PROCESS OF VIRAL HEPATITIS B IN KHARKOV

T.A. Chumachenko, O.S. Kovalenko

Retrospective epidemiological analysis of morbidity of viral hepatitis B in Kharkov region was conducted. A tendency to the decrease morbidity was set, feebly marked among children, and autumn seasonality of viral hepatitis B.

Key words: hepatitis B, incidence, vaccination.

Поступила 07.04.10

ГЕНОТИПІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВІРУСНОГО ГЕПАТИТУ А

В.П. Малий, В.В. Бойко, О.В. Гололобова

Харківська медична академія післядипломної освіти

Охарактеризований клінічний перебіг гепатиту А при генотипах вірусу 1А і 3А у дорослих на території України. Виявлено клініко-біохімічні особливості перебігу захворювання в залежності від встановленого генотипу. Показано, що при генотипі 3А частіше виявлялися тяжкі форми захворювання.

Ключові слова: гепатит А, генотипи вірусу, клінічний перебіг, тяжкість захворювання.

На сьогодні гепатит А (ГА) залишається серйозною проблемою для охорони здоров'я в багатьох країнах світу [1–3]. Відносно високий в Україні в порівнянні з іншими регіонами світу рівень захворюваності, широке розповсюдження, значна ураженість працездатного населення, щорічні спалахи свідчать про високу епідеміологічну і соціально-економічну значущість цієї проблеми [2]. Україна посідає одне з провідних місць за рівнем захворюваності на цю інфекцію в Європейському регіоні: питома вага становить 20–30 % від всієї захворюваності в Європі та в 40–60 разів вища, ніж в розвинених країнах Європи і Північної Америки. За класифікацією ВООЗ, наша країна належить до регіонів з середньою епідемічністю ГА. Це свідчить про високу інтенсивність циркуляції вірусу ГА, значну кількість сприйнятливих до інфекції дітей та молоді.

Як і для більшості вірусних гепатитів, ГА властива широка розмаїтість клінічних проявів: від субклінічних (інапаратних) до легких, середньотяжких, тяжких і навіть фульмінантних (блискавичних) форм з явними симптомами інтоксикації і глибоким порушенням метаболізму. Але на відміну від інших вірусних гепатитів ГА найчастіше має легкі форми хвороби, як безжовтяничні, так і жовтяничні. Перебіг інфекції середнього ступеня тяжкості має місце у 1/3 захворілих, тяжкі – у 0,1–0,3 %, фульмінантні – у 0,01 %. Відомо, що ГА – інфекція з фекально-оральним механізмом передачі, основними шляхами інфікування є водний, харчовий і контактний-побутовий. Досвід використання методу ПЛР показав принципову можливість його застосування для виявлення РНК вірусу ГА в сироватці крові і об'єктах

зовнішнього середовища [3–6]. Виявлення вірусу ГА і його генотипування має значення для клініки, адже генотип вірусу може давати різну клінічну картину. Слід зауважити, що до цих пір залишається дискусійним питання визначення чинників, що впливають на тяжкість захворювання [1, 2, 4–6]. Тому науковці намагаються зв'язати ступінь тяжкості перебігу захворювання з тим або іншим генотипом вірусу [7, 8].

Метою даного дослідження було визначення клінічного перебігу хвороби в залежності від виявленого генотипу вірусу.

Матеріал і методи. Досліджений 141 хворий на гострий ГА віком від 18 до 50 років, що перебували на лікуванні в інфекційних стаціонарах міст Харкова, Сум, Николаєва, Полтави, Донецька й Ужгорода. Серед обстежених переважали особи чоловічої статі (53,0 %), середній вік їх досягав (20,5±2,2) року, тоді як у жінок – (23,8±1,1) року. Середній ліжко-день склав (19,14±0,61) день.

Етіологічну верифікацію діагнозу здійснювали виявленням у сироватці крові специфічних серологічних маркерів ГА (анти-ВГА IgM) і негативних результатів індикації серологічних маркерів гепатитів В і С (HbsAg, анти-Hbcor IgM, HbeAg, анти-HCV_{сум.}) методом ІФА за допомогою тест-систем виробництва НВО «Диагностические системы» (Росія).

Всім пацієнтам у динаміці хвороби провели комплексне обстеження, що включало загальноклінічний аналіз крові, сечі, біохімічні, серологічні і молекулярно-генетичні дослідження крові. За медичними показаннями пацієнтам проводили додаткові обстеження: рентгенологічне грудної клітки, ультразвукове органів черевної порожнини.

Ступінь тяжкості перебігу ВГ оцінювали відповідно до діючого Наказу № 408 від 12.07.89 МЗ СРСР на підставі загальноприйнятих критеріїв: по вираженості синдрому інтоксикації, рівню загального білірубіну і вираженості цитолітичного і геморагічного синдромів [9].

Молекулярно-біологічні дослідження включали визначення реплікативної активності ВГА на підставі виявлення в сироватці крові РНК ВГА методом ПЛР. Генотипування проводили методом аналізу поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів за М. Mizokami et al. в модифікації ЦНДІЕ (Москва).

Клініко-біохімічні показники в крові досліджували в динаміці в періоді розпалу на висоті інтоксикаційного синдрому на (7,4±0,3) день жовтяниці, повторно – в періоді ранньої реконвалесценції і відносної нормалізації показників на (20±1,6) день від початку жовтяничного періоду перед випискою із стаціонара.

Згідно з отриманими результатами генотипування вірусного геному пацієнти були розподілені на чотири групи: 1-ша (n=64) – хворі з легким перебігом вірусного гепатиту, викликаного 1А генотипом; 2-га (n=41) – хворі з середньотяжким перебігом вірусного гепатиту, викликаного 1А генотипом; 3-тя (n=15) – хворі з легким перебігом вірусного гепатиту, викликаного 3А генотипом; 4-та (n=21) – хворі з середньотяжким перебігом вірусного гепатиту, викликаного 3А генотипом.

Отримані результати статистично обробили.

Результати та їх обговорення. Дослідження показали, що серед 141 хворого з вірусним ГА у 79 (56 %) спостерігався легкий, а у 62 (44 %) – середньотяжкий перебіг хвороби. Тяжкі форми вірусного ГА були відсутні.

Молекулярно-генетичним аналізом встановлено, що ГА, який домінував з генотипом 1А, виявлений у 105 (75 %) хворих, у той час як з генотипом 3А – у 36 (25 %) хворих.

Аналіз географічної розповсюдженості генотипів вірусу ГА на території України в залежності від регіону показав, що генотип 1А був виявлений у 71,4 % хворих в Донецькій обл., 82,8 % у Харківській, 83,3 % у Сумській і у 100 % в Полтавській, Миколаївській, Закарпатській областях. У той же час генотип 3А вірусу виявлявся лише у Сумській (16,7 %) Харківській (17,2 %) і Донецькій (28,6 %) областях.

У хворих з генотипом 3А середньотяжкі форми інфекції зустрічалися вірогідно ($p<0,05$) частіше, ніж у хворих з генотипом 1А.

Тривалість продромального періоду складала у середньому (9,1±0,6) днів.

При генотипі 1А переважав ($p<0,001$) грипоподібний варіант переджовтяничного періоду, при генотипі 3А – диспептичний. Друге місце при генотипі 1А займав диспептичний варіант переджовтяничного періоду, а при генотипі 3А – змішаний варіант.

Початок захворювання був гострим у 100 % хворих. В періоді розпалу захворювання найбільш частим симптомом інтоксикації була загальна слабкість. Незалежно від тяжкості перебігу захворювання починалося із симптомів інтоксикації: збільшення печінки у більшості хворих, потемніння сечі, ахолії калу, жовтяничне забарвлення склер і шкіри, болі і тяжкість у правому підребер'ї. При об'єктивному огляді у хворих відмічалася помірна гепатомегалія (на 1,5–2,0 см).

Серед хворих з легким перебігом захворювання загальна слабкість спостерігалася у 90,3 % хворих на ГА із 1А генотипом і у всіх хворих із 3А генотипом, а при середньотяжкому перебігу гепатиту цей симптом спостерігався у всіх хворих при обох генотипах.

Жовтяничне забарвлення шкіри і склер у хворих з легким перебігом при генотипах 1А і 3А відзначалося у 87,0 і 88,8 % хворих відповідно і у всіх хворих із середньотяжким перебігом як при 1А, так і 3А генотипі вірусу. Іктеричність шкіри і склер, загальна слабкість часто поєднувалися зі зниженням апетиту. Якщо при середньотяжкому перебігу хвороби зниження апетиту відзначалося у 100 % (1А і 3А генотипи) хворих, то при легкому перебігу хвороби – у 83,8 % з генотипом 1А і 74 % з генотипом 3А.

Одним із характерних симптомів була нудота. При середньотяжкому перебігу хвороби вона зустрічалася у 85,7 і 57,1 % хворих із 1А і 3А генотипами відповідно і тривала 3–5 діб, а при легкому – у 34,4 і 26,0 % відповідно і тривала до двох діб. Отже, у хворих з 3А генотипом захворювання характеризувалося більш тяжким перебігом у порівнянні з хворими з 1А генотипом.

При середньотяжкого перебігу ГА важкість в ділянці правого підребер'я відмічалася у 85,7 % хворих із 1А генотипом і у 100 % хворих з 3А генотипом, у той час як при легкому перебігу цей симптом спостерігався у 67,7 і 85,1 % хворих відповідно ($p<0,05$).

Розлитий головний біль відзначався у 57,1 % хворих із 1А генотипом і 100 %

хворих із 3А генотипом при середньотяжкому перебігу та у 28 і 63 % відповідно із легким перебігом ($p < 0,05$). Шкірна сверблячка набагато частіше зустрічалася у хворих із середньотяжким перебігом: у 50,0 і 42,8 % хворих з 1А і 3А генотипом відповідно проти 10,7 і 3,7 % з легким перебігом.

Гепатомегалія була встановлена у всіх хворих із середньотяжким перебігом, а з легким перебігом – у 89,2 і 100 % хворих із 1А і 3А генотипами відповідно.

При 3А генотипі середньотяжкий перебіг ГА спостерігався вірогідно частіше ($p < 0,05$), ніж при 1А генотипі.

Біохімічні показники крові, які свідчили про характер процесу, у хворих на ГА з генотипом 1А і 3А вірогідно ($p < 0,05$) різнилися (таблиця). Так, при легкому, як і при середньотяжкому перебігу, у хворих із ге-

перебігом ГА спостерігалось вже на 14-й–18-й день. У хворих із середньотяжким перебігом ГА поліпшення стану спостерігалось значно пізніше (приблизно на 25-й–30-й день госпіталізації).

Висновки

1. Молекулярно-генетичний аналіз з розшифровкою вірусу виявив, що ізоляти вірусу гепатиту А, виділені на території досліджуваних областей, відносяться до генотипів 1А і 3А.

2. Виявлено, що при 1А генотипі гепатиту А частіше зустрічаються випадки захворювання з легким перебігом. При 3А генотипі частіше зустрічаються захворювання з середньотяжким перебігом. Клінічна симптоматика при 3А генотипі характеризувалась більш тяжким перебігом.

Біохімічні показники крові у хворих на ГА в період запалення в залежності від виявленого генотипу і перебігу захворювання

Показник	Легкий перебіг хвороби		Середньотяжкий перебіг хвороби	
	генотип 1А (n=64)	генотип 3А (n=15)	генотип 1А (n=41)	генотип 3А (n=21)
Загальний білірубін, мкмоль/л	76,53±6,40	93,2±3,4	163,2±7,1	188,0±13,3
АЛТ, ОД	13,16±2,10	16,04±1,80	10,1±1,6	14,37±2,90
Альбумін, г	22,9±1,4	22,7±1,1	30,11±1,90	35,88±3,10

Примітка. $p < 0,05$.

нотипом 3А гіпербілірубінемія і гіпертрансфераземія були вірогідно ($p < 0,05$) більш виразнішими, ніж у хворих із генотипом 1А.

Нормалізація стану і значне поліпшення біохімічних показників у хворих з легким

На підставі біохімічних показників крові було виявлено значне порушення функціональних показників печінки й більш тривалий період нормалізації лабораторних показників у реконвалесцентів.

Література

1. Болезни печени и желчевыводящих путей у детей: Руководство для врачей; Под ред. Н.И.Нисевич. – Л.: Медицина, 1981. – 384 с.
2. Каретный Ю.В. Вирусный гепатит А: состояние проблемы / Ю.В. Каретный, Б.С. Каганов, И.Л. Добротворский // Вопросы современной педиатрии. – 2004. – Т. 3, приложение № 4. – С. 70–78.
3. Учайкин В.Ф. Вирусные гепатиты от А до ТТV у детей / В.Ф. Учайкин, Н.И. Нисевич, Т.В. Чередниченко. – М.: Новая волна, 2003. – 435 с.
4. Подымова С.Д. Болезни печени: Руководство для врачей / С.Д. Подымова. – 3-е изд., перераб. и доп. – М.: Медицина, 1998. – 704 с.
5. Пустовит В.А. Затяжные формы вирусного гепатита А / В.А. Пустовит, Т.А. Сухарева // Клиническая медицина. – 1996. – № 74 (5). – С. 15–16.
6. Acute renal failure complicating nonfulminant hepatitis A in HLA-B27 positive patient / N. Brancic, D. Matic-Glazar, I. Viskovic et al. // Renal Failure. – 2000. – V. 22, № 5. – P. 635–640.
7. Kilian M. Biological activities of IgA / M. Kilian, M.E. Lamm, M.W. Russell // Mucosal Immunol. – 1998. – V. 31. – P. 124–158.
8. Genetik variability of hepatitis A virus / M. Costa-Matioli, A. Di Napoli, V. Ferre et al. // J. Gen. Virol. – 2003 Dec. – V. 84 (Pt. 12). – P. 3191–3201.
9. Приказ МЗ СССР № 408 от 12.07.89 «О мерах по снижению заболеваемости вирусными гепатитами в стране». (Приложения 1–3). – М., 1989. – 124 с.

ГЕНОТИПИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВИРУСНОГО ГЕПАТИТА А***В.П. Мальный, В.В. Бойко, О.В. Гололобова***

Охарактеризовано клиническое течение гепатита А при генотипах вируса 1А и 3А у взрослых на территории Украины. Выявлены клинико-биохимические особенности течения заболевания в зависимости от установленного генотипа. Показано, что при генотипе 3А чаще выявлялись тяжёлые формы заболевания.

Ключевые слова: *гепатит А, генотипы вируса, клиническое течение, тяжесть заболевания.*

GENOTYPING CHARACTERISTICS OF VIRAL HEPATITIS TYPE A***V.P. Malyi, V.V. Boyko, O.V. Gololobova***

It was characterized of clinical course of viral Hepatitis type A with genotypes 1A and 3A among adults in Ukraine. It was discovered of the clinicobiochemical peculiarities his course of depending of genotype. Hepatitis type 3A can be the factor to define the severity of disease's clinical course.

Key words: *Hepatitis type A, genotypes of virus, clinical course, heaviness of disease.*

Поступила 28.01.10

НЕВРОЛОГІЯ І ПСИХІАТРІЯ

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ ВЕГЕТАТИВНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И СОСТОЯНИЕ ЦЕРЕБРАЛЬНОЙ НЕЙРОДИНАМИКИ ПРИ РЕФЛЕКТОРНЫХ МЫШЕЧНО-ТОНИЧЕСКИХ СИНДРОМАХ

А.А. Ярошевский

Харьковская медицинская академия последипломного образования

На основании клинико-неврологического и инструментального анализа вегетативных функций у 357 пациентов с рефлекторными мышечно-тоническими синдромами выявлен синдром вегетативной дистонии с симпатико-тонической направленностью вегетативных функций независимо от локализации боли. Выраженность симпатикотонии и степень десинхронизации неспецифических структур головного мозга была более выраженной у пациентов с миотоническими синдромами шейного и грудного уровня в сравнении с поясничным. Синдром вегетативной дистонии является, с одной стороны, ответом на развитие рефлекторных болевых синдромов, с другой – фоном, на котором болевой синдром легче развивается и тяжелее протекает, что требует дополнительной терапевтической коррекции.

Ключевые слова: вегетативная дисфункция, рефлекторные мышечно-тонические синдромы, неспецифические структуры головного мозга.

Мышечно-скелетная боль, или миофасциальная болевая дисфункция, является одной из наиболее частых причин болей в спине – дорсалгий. Около 84 % взрослого населения испытывают в течение жизни, как минимум, один эпизод болей в пояснице, а от 40 до 70 % – боль в шее [1–6]. Удельный вес скелетно-мышечных болей среди хронических болевых синдромов составляет около 30 %. Миофасциальные болевые синдромы могут наблюдаться как вне зависимости от вертеброгенной патологии (первичная миофасциальная дисфункция), так и осложнять практически любые вертеброгенные боли (вторичная миофасциальная дисфункция). Боли, связанные с миофасциальной дисфункцией, носят доброкачественный характер, но значительно снижают качество жизни и трудоспособность пациентов [3, 7].

Происхождение мышечной боли связано с раздражением рецепторного аппарата в области поражённых позвоночно-двигательных сегментов с реакциями соответствующих групп мышц.

Хронические болевые раздражения изменяют функциональное состояние не-

специфических структур головного мозга, в результате чего могут измениться соотношения ноцицептивных и антиноцицептивных систем, что может поддерживать патологический процесс в мышцах. Причём мышечные болевые феномены шейно-грудной области имеют особые взаимосвязи с неспецифическими системами мозга в силу их влияния на сегментарные вегетативные образования, участвующие в иннервации сосудов, питающих лимбико-ретикулярный комплекс, относящийся к надсегментарным вегетативным структурам. Как известно, по данным многих авторов, частота боли связана с выраженностью стресса [1, 4, 8]. Так, около 25 % пациентов с болями в спине испытывали хронический стресс, а непосредственной причиной возникновения болей в спине 10 % опрошенных также назвали стресс. Существует также тесная связь между хронической болью и депрессией, показанная во многих эпидемиологических исследованиях [1, 4, 6, 8].

Учитывая нейрофизиологическую связь эмоциональных, вегетативных функций, а также зависимость порога восприятия болевых ощущений от функционального со-

стояния неспецифических систем мозга, можно предположить, что болевой мышечно-тонический синдром, по-видимому, взаимосвязан с состоянием неспецифических структур мозга, клиническим отражением которого является психовегетативный синдром, или синдром вегетативной дистонии (СВД).

Постулируя, что формирование вегетативных дисфункций, по-видимому, с одной стороны, является реакцией на боль, то есть на стресс, а с другой – облегчает и усугубляет проявление мышечно-тонических болевых синдромов, мы провели тщательное исследование состояния надсегментарных и сегментарных вегетативных функций у пациентов с рефлекторными мышечно-тоническими синдромами разного уровня.

Целью исследования было определение особенностей вегетативного регулирования в зависимости от локализации рефлекторных мышечно-тонических болевых синдромов для уточнения взаимосвязи мышечно-тонических и вегетативных нарушений.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 357 больных (239 женщин и 118 мужчин) в возрасте от 16 до 45 лет с рефлекторными мышечно-тоническими синдромами. В зависимости от локализации боли пациенты были разделены на три клинические группы: 1-я – 105 пациентов с цервикокраниалгией и/или цервикобрахиалгией, то есть локализацией мышечно-тонических нарушений в шейно-плечевой области; 2-я – 59 больных с торакалгиями; 3-я – 93 пациента с люмбалгией и/или люмбоишиалгией. Критерием включения в группы исследования было отсутствие на момент неврологического обследования и лечения симптомов выпадения функции спинномозговых нервов. Пациентов подвергали клинико-неврологическому, вертеброневрологическому исследованиям и мануальному тестированию. Для определения особенностей вегетативной регуляции изучали вегетативный тонус, вегетативную реактивность и вегетативное обеспечение деятельности [1, 3]. Для определения количественной выраженности имеющихся вегетативных дисфункций использовали схему, созданную на основании экспертной оценки вегетативных нарушений в баллах [4]. Схема включала оценку жалоб пациента в баллах и объективные вегетативные симптомы, выявленные врачом. При сумме баллов по объективным вегетативным симптомам 15 и выше, а по субъективным – 25

и выше у пациента диагностировали СВД. Церебральную нейродинамику изучали с помощью электроэнцефалографического комплекса «ДХ-НХ-32» (Украина), предназначенного для регистрации ЭЭГ с целью последующей фиксации и картирования динамики патологического очага. Используемая программа компьютерной обработки информации позволяла анализировать суммарную мощность спектра ЭЭГ и представленность в абсолютных единицах, а также процент мощности в следующих частотных диапазонах: (1–4 Гц) – дельта; (4–8 Гц) – тета; (8–12 Гц) – альфа; (12–24 Гц) – бета-ритмы, из которых нас наиболее интересовал альфа-ритм в фоне и при функциональных нагрузках.

Результаты. Вегетативная дисфункция разной степени выраженности наблюдалась во всех группах пациентов, причём выраженность по субъективным критериям в среднем по всем пациентам была равна $30,2 \pm 6,6$ ($p < 0,01$), верхняя граница нормы – 15 баллов. По объективным показателям средний балл составлял $35,4 \pm 7,8$ ($p < 0,01$), верхняя граница нормы – 25 баллов. Более высокий подъём по шкале субъективных симптомов (в два раза) по сравнению с подъёмом по шкале объективных симптомов (в 1,5 раза) свидетельствовал, по-видимому, о переоценке больными тяжести своего состояния и о большой роли эмоционально-личностных особенностей в клиническом оформлении заболевания.

При анализе вегетативной дисфункции в каждой группе обращают на себя внимание наиболее выраженные вегетативные нарушения в 1-й группе пациентов (с миофасциальной дисфункцией шейно-плечевой локализации). Средний балл по субъективным критериям составил $34,2 \pm 3,4$; по объективным – $38,4 \pm 4,1$.

В структуре СВД выделялись сегментарные и надсегментарные вегетативные расстройства. На сегментарном уровне вегетативные расстройства проявлялись в виде сосудисто-алгически-трофических нарушений, являясь по патогенезу туннельными, клинические проявления которых зависели от локализации рефлекторно-мышечно-тонических нарушений. На надсегментарном уровне СВД проявлялся психовегетативным синдромом, который в вегетативной сфере выявлялся в виде перманентных нарушений в сердечно-сосудистой и мышечной системах (100%), а также дыхательной, терморегуляционной, гастроинтести-

нальной сферах. Мышечно-тонические синдромы характеризовались склонностью к мышечным спазмам рук и ног.

На фоне перманентных вегетативных расстройств у 28 % пациентов развивались вегетативные кризы, у 7 % — синкопальные состояния, у 5 % — вегетативно-вестибулярные кризы, у 3 % — липотимии.

Анализ вегетативных кризов по времени возникновения показал, что у 25 % больных кризы возникли в острую фазу болевого синдрома, у 30 % — на фоне хронической миофасциальной боли в сроки от 1 месяца и позже. У 45 % больных вегетативные кризы наблюдались до возникновения мышечно-скелетной боли, а с её появлением участились. Причём липотимии и вегетативно-вестибулярные кризы появлялись чётко с возникновением миотонических феноменов в шейно-воротниковой области.

Характеристика вегетативных расстройств в зависимости от локализации рефлекторных мышечно-тонических синдромов представлена в табл. 1.

С целью объективной регистрации вегетативной регуляции у обследованных больных определяли вегетативный тонус, характеризующий состояние вегетативной нервной системы в период относительного покоя.

Вегетативный тонус больных миофасциальной болевой дисфункцией в целом характеризовался симпатической направленностью вегетативных функций, о чём свидетельствовали высокая вероятность преобладания симпатикотонии, высокий индекс Кердо, коэффициент Хильдебранта. При этом наиболее выраженная симпатикотония наблюдалась у пациентов 1-й группы, что подтверждало клинические данные. Результаты исследования вегетативного тонуса представлены в табл. 2.

Симпатикотония имела тенденцию к повышению в зависимости от длительности болевого синдрома внутри каждой группы больных.

Симпатикотония, как известно, является фактором, способствующим усилению

Таблица 1. Частота встречаемости вегетативных нарушений у обследованных пациентов с рефлекторными мышечно-тоническими синдромами, %

Вегетативные нарушения	Группы		
	1-я	2-я	3-я
Ощущение сердцебиений	36	41	23
Чувство замирания сердца	3	5	4
Кардиалгии	25	36	27
Вазомоторные цефалгии	49	26	15
Цефалгии мышечного напряжения	94,8	30	25
Лабильность АД	30	36	33
Лабильность сердечного ритма	35	40	28
Гипергидроз локальный	25	26	30
Изменения дермографизма	16	21	27
Наличие гипервентиляционного синдрома	19	26	10
Вегетативно-вестибулярные кризы	11	9	4
Инсомнии и диссомнии	69	43	57
Вегетативно-сосудистые пароксизмы	30	19	14
Повышенная тревожность	69	56	47

Как следует из данных табл. 1, вегетативные нарушения были у пациентов всех групп, но наиболее выраженные — у пациентов 1-й группы, что объясняется максимальным участием мышечно-тонических нарушений в шейно-плечевой области в раздражении вегетативных структур.

проведения нервно-мышечного импульса, поэтому наличие её у обследованных больных являлось фоном, облегчающим возникновение и усиление болей мышечного напряжения.

Симпатико-тоническую направленность вегетативных функций подтвердили данные

Таблиця 2. Характеристика состояния вегетативного тонуса у пациентов с миофасциальными болями шейно-грудной локализации ($M \pm t$)

Показатель	Группы			
	1-я	2-я	3-я	контрольная
P_c , %	66,5±15,4	75,5±10,4	56,5±12,4	
P_n , %	33,5±15,5	24,5±10,4	43,5±12,4	
ЧСС	80±2*	82±2*	76±2	72±4
ЧД	18,1±1,5	20,1±1,3*	18,1±1,4	17,1±1,2
САД, мм рт. ст.	136±5	138±4*	130±6	126±4
ДАД, мм рт. ст.	92±2*	94±2*	86±3	82±4
КХ	3,2	3,0*	3,6	4,2
ВИ	+3,4*	+3,0*	+2,1*	0

Примечания: 1. P_c и P_n – вероятность преобладания соответственно симпатического и парасимпатического тонуса; ЧД – частота дыхания; ЧСС – частота сердечных сокращений; САД – систолическое артериальное давление; ДАД – диастолическое; КХ – коэффициент Хильдебранта; ВИ – вегетативный индекс Кердо.

2. * $p < 0,05$ по отношению к контролю.

церебральной нейродинамики, которая отражает состояние неспецифических структур мозга, являющихся надсегментарными вегетативными структурами. ЭЭГ оценивалась визуально, а также с применением компьютерного топоселективного картирования с анализом спектров мощностей, частотно-амплитудных характеристик активности основных биоэлектрических ритмов, определением коэффициента межполушарной асимметрии и реактивности ЭЭГ на функциональные нагрузки.

Изменения биоэлектрической активности, выявленные на ЭЭГ, в основном носили характер диффузной десинхронизации и дезорганизации, то есть дизритмии, без очаговых проявлений различных вариантов пароксизмальных проявлений неэпилептического характера, а также повышения реактивности ЭЭГ на функциональные нагрузки.

При визуальном анализе обращало на себя внимание прежде всего уменьшение представленности альфа- и бета-ритмов и появление изредка тета- и дельта-волн, не носящих характера билатерально-синхронных разрядов. У части больных, наоборот, выявлялись гиперсинхронные ЭЭГ.

На основании визуального ЭЭГ можно выделить несколько типов биоэлектрической активности у больных с рефлекторными мышечно-тоническими синдромами [4].

Первый тип (23 %) характеризовался нормальной биоэлектрической активностью. На ЭЭГ доминировал альфа- или бета-ритм с сохранёнными зональными различиями. Амплитуда альфа-ритма находилась

в пределах значений, характерных для контрольной группы (45–65 мкВ). Амплитуда бета-ритма колебалась в пределах 20–30 мкВ, как и у обследуемых контрольной группы. Среди этих ЭЭГ 50,2 % характеризовались нормальной реактивностью на функциональные пробы, а 49,8 % – несколько повышенной реактивностью ($p < 0,5$), и в этом случае речь шла об условно нормальной ЭЭГ.

Второй тип (21 %) характеризовался наличием гиперсинхронных ЭЭГ, причём в одном случае при этом наблюдались альфа-волны с амплитудой 70–110 мкВ, в другом – только наличие бета-ритма с амплитудой 30–40 мкВ, регистрировавшегося в передних отведениях. При этом типе наблюдалась нормальная или слегка повышенная реактивность на функциональные нагрузки.

Третий тип (27 %) характеризовался низкоамплитудным характером ЭЭГ. На ЭЭГ преобладала полиморфная альфа-, бета- и тета-активность с амплитудой ниже 40 мкВ. При функциональных нагрузках регистрировалось снижение реактивности на все виды нагрузок. Указанный тип был характерен для больных с хроническим болевым синдромом.

У 29 % больных на ЭЭГ регистрировались пароксизмальные проявления различного характера. Как пароксизмальная, учитывалась активность в диапазоне альфа-, тета-, дельта-волн с закруглёнными вершинами, без спаек или острых волн с симметричной двусторонней активностью, что клинически сочеталось с наличием вегетативных пароксизмов и синкоп.

Таким образом, церебральная нейродинамика у больных с рефлекторными мышечно-тоническими синдромами характеризовалась преобладанием десинхронизирующих систем головного мозга, что свидетельствовало о физиологической активации, клинически совпадающей с наличием СВД у обследованных больных.

Анализ церебральной нейродинамики по обследованным группам не показал достоверного преобладания какого-либо типа ЭЭГ в зависимости от группы, за исключением пароксизмальных ЭЭГ, 75 % которых приходилось на пациентов с мышечно-рефлекторными синдромами шейного уровня. Кроме того, наблюдалась взаимосвязь между ЭЭГ и длительностью болевого синдрома. 90 % ЭЭГ 3-го типа регистрировались у пациентов с хронической болью (более трех месяцев).

Таким образом, клиничко-неврологическое и экспериментальное (с помощью вегетативных тестов) выявление вегетативных дисфункций подтверждалось преобладанием десинхронизирующих систем голов-

ного мозга, что свидетельствовало о физиологической активации и совпадало с активацией вегетативной, о чем свидетельствовала симпатическая направленность вегетативных функций.

Выводы

1. Рефлекторные мышечно-тонические синдромы любого уровня сочетаются с синдромом вегетативной дистонии, тесно вплетаясь в патогенез и клиническое оформление заболевания, что требует соответствующей терапевтической коррекции.

2. Вегетативные расстройства характеризовались симпатической направленностью вегетативных функций, что подтверждалось изучением мозговой нейродинамики, усугубляясь с переходом болевого синдрома из острой фазы в хроническую.

3. Синдром вегетативной дистонии является, с одной стороны, ответом на развитие мышечной боли, с другой – фоном, на котором болевой синдром легче развивается и тяжелее протекает.

Литература

1. Вейн А.М. Болезненный мышечный спазм: алгоритм диагностики и терапии / А.М. Вейн, О.В. Воробьева // Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 8. – С. 438–440.
2. Болевые синдромы в неврологической практике / Под ред. А.М. Вейна. – М.: МЕДпресс-информ, 2001. – 368 с.
3. Данилов А.Б. Методы исследования боли / А.Б. Данилов, А.М. Вейн // Боль и обезболивание. – М.: Медицина, 1997. – С. 27–45.
4. Карлов А.В. Мышечно-скелетная боль / А.В. Карлов, В.А. Карлов // Неврол. журн. – 1999. – № 2. – С. 59–60.
5. Стояновский Д.Н. Боль в области спины и шеи / Д.Н. Стояновский. – К.: Здоров'я, 2000. – 389 с.
6. Хабиров Ф.А. Клиническая неврология позвоночника / Ф.А. Хабиров. – Казань, 2003. – 472 с.
7. Жирмунская Е.А. Системы описания и классификации электроэнцефалограмм человека / Е.А. Жирмунская, В.С. Лосев. – М.: Медицина, 1984. – 175 с.
8. Фергюсон Л.У. Лечение миофасциальной боли: клиническое руководство / Л.У. Фергюсон / пер. с англ.; под общ. ред. М.Б. Цыкунова, М.А. Еремускина. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 544 с.

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ ВЕГЕТАТИВНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ І СТАН ЦЕРЕБРАЛЬНОЇ НЕЙРОДИНАМІКИ ПРИ РЕФЛЕКТОРНИХ М'ЯЗОВО-ТОНІЧНИХ СИНДРОМАХ

О.А. Ярошевський

На підставі клініко-неврологічного й інструментального аналізу вегетативних функцій у 357 пацієнтів з рефлекторними м'язово-тонічними синдромами виявлена наявність синдрому вегетативної дистонії з симпатико-тонічною направленістю вегетативних функцій незалежно від локалізації болю. Виразність симпатикотонії і ступінь десинхронізації неспецифічних структур головного мозку була більш вираженою у пацієнтів з міотонічними синдромами шийного і грудного рівня у порівнянні з поперековим. Синдром вегетативної дистонії є, з одного боку, відповіддю на розвиток рефлекторних болевих синдромів, з іншого – тлом, на якому болевий синдром легше розвивається і важче перебігає, що потребує додаткової терапевтичної корекції.

Ключові слова: вегетативна дисфункція, рефлекторні м'язово-тонічні синдроми, неспецифічні структури головного мозку.

FEATURES OF THE AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM AND THE STATE OF CEREBRAL NEURODYNAMICS IN REFLEX MUSCULAR-TONIC SYNDROMES***A.A. Yaroshevskiy***

The article on the basis of clinical neurological and instrumental analysis of autonomic function in 357 patients with reflex muscular-tonic syndromes revealed the presence of vegetative dystonia syndrome with sympathizers-focused tonic autonomic function regardless of pain localization. Expression sympathycotonic desynchronization and degree of nonspecific brain structures was more pronounced in patients with syndromes miotonic cervical and thoracal levels compared with the lumbar. Vegetative dystonia syndrome is one of the development of reflex response to pain, but on the other – background, in which pain is easier to develop and difficult runs that require additional therapeutic correction.

Key words: *autonomic dysfunction, reflex miotonic syndromes, nonspecific brain structures.*

Поступила 21.01.10

ФЕНОМЕНОЛОГИЯ СУИЦИДАЛЬНОГО ПОВЕДЕНИЯ В РАМКАХ ОСТРОЙ РЕАКЦИИ НА СТРЕСС У ЛИЦ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА

О.О. Дёмина

Харьковский национальный медицинский университет

Проведено комплексное обследование 155 лиц обоего пола в возрасте 18–35 лет, совершивших суицидальную попытку и находящихся на обследовании и лечении с диагнозом острая реакция на стресс. Установлена причинно-следственная взаимосвязь биологических, социально-психологических и клиничко-психопатологических факторов, определяющих формирование суицидального поведения при острой реакции на стресс. Систематизированы патогенетически значимые психотравмирующие ситуации. Выделены тревожный, астенотревожный, астенический и тревожно-тоскливый варианты психопатологической симптоматики. Показано, что у пациентов с суицидальным поведением наблюдается повышение концентрации серотонина в крови, уменьшение уровня мелатонина в плазме крови и снижение скорости экскреции адреналина и норадреналина в ночной и дневной периоды. Разработаны новые подходы к индивидуальным патогенетически обоснованным программам коррекции, первичной и вторичной профилактики.

Ключевые слова: острая реакция на стресс, суицидальное поведение, биохимический аспект, лица молодого возраста, непсихотические психические расстройства.

В настоящее время Украина вошла в группу стран с высоким уровнем суицидальной активности – более 20 самоубийств на 100 тыс. населения. Ежегодно около 15 тыс. человек заканчивают жизнь самоубийством, что превышает количество случаев гибели вследствие насильственной смерти более чем на 30 %. Наибольшую тревогу вызывает резкое увеличение количества самоубийств среди лиц молодого возраста. В настоящее время количество суицидов в этой возрастной группе составляет 50 % всех зафиксированных самоубийств.

Изучены различные аспекты суицидального поведения, однако многие вопросы, особенно связанные с коррекцией и превенцией в условиях реформированного здравоохранения, остаются до конца не решёнными.

Целью настоящего исследования была клиничко-психопатологическая характеристика суицидального поведения при острой реакции на стресс у лиц молодого возраста и разработка патогенетически обоснованной системы её коррекции и психопрофилактики.

Материал и методы. Проведено комплексное обследование 155 больных (58 мужчин и 97 женщин) в возрасте 17–35 лет, совершивших суицидальную попытку и находящихся на обследовании и лечении в пси-

хиатрических отделениях Харьковской областной клинической психиатрической больницы № 3 с диагнозом острая реакция на стресс. Обследованные пациенты не имели психических заболеваний в анамнезе и ранее у психиатра не наблюдались, а психопатологические реакции в период совершения суицида носили характер преходящих ситуационных расстройств, кратковременных депрессивных реакций, демонстративно-шантажных поведенческих реакций, стероидных реакций у акцентуированных личностей.

Были использованы клиничко-психопатологический, клиничко-анамнестический; катамнестический, психодиагностический, клиничко-биохимический методы, а также математической статистики.

Результаты и их обсуждение. Анализ анамнестических сведений об обследованных позволил выделить основные психотравмирующие ситуации, приводящие к развитию суицидального поведения в рамках острой реакции на стресс у лиц молодого возраста, среди которых доминировали утраты, ссоры с близким другом или супругом, отмечавшиеся у 68 % женщин и 64 % мужчин; серьёзные финансовые затруднения (59 и 64 % соответственно); конфликты семейных отношений, чаще всего характе-

ризуючіся столкновением различных ценностных установок членов семьи (противоречия старшего и младшего поколений) – у 58 % женщин и 64 % мужчин. Несомненным фактором риска развития аутодеструктивного поведения является жестокое обращение с суицидентами в семье (52 и 46 % соответственно). Для женщин значимыми являлись конфликты сексуальных взаимоотношений, переживания, связанные с неразделённой любовью (46 %, тогда как мужчин 3,4 %). Кроме названных ситуаций, стрессогенными являлись крах карьеры, внезапная утрата средств достижения заветной цели, вынужденная резкая смена жизненного стереотипа, конфликты в сфере общественных отношений, а также ситуации длительного психического напряжения.

В ходе работы нами выделены следующие варианты суицидального поведения у обследованных больных: истинное (26 %), аффективное (41 %) и демонстративно-шантажное (32 %).

Изучение уровня и направлений конфликтности показало, что наибольший уровень эмоциональной напряженности выявлен по отношению к страхам и опасениям, целям личности, самому себе и своему будущему. У молодых женщин достоверно выше уровень эмоциональной напряженности по отношению к противоположному полу, в то время как у мужчин отмечается высокий уровень конфликтности по отношению к товарищам.

Анализ особенностей личности лиц молодого возраста, совершивших суицидальные попытки, по шкалам СМОЛ показал, что у них преобладают пики по шкалам истерии, психопатии и депрессии.

Для лиц молодого возраста, совершивших суицидальную попытку, наиболее типичны следующие личностные черты: низкая коммуникативность, замкнутость, тревожная мнительность, высоко развитое чувство вины, склонность к драматизации, негативной оценке событий и фактов, неуравновешенность, повышенная чувствительность, впечатлительность, притязания на особое внимание, признание.

Данные клинко-психопатологического исследования позволили выделить следующие клинические особенности психических расстройств у обследованных больных: подавленность настроения и аффект тоски, астенический симптомокомплекс, внутреннее напряжение с невозможностью расслабиться, немотивированное беспокойство,

тревога, склонность к бурным лагримальным реакциям, различного рода страхи и навязчивые воспоминания стрессовой ситуации, потеря интереса к прежним занятиям, идеи самообвинения и самоуничтожения, транзиторные снижения памяти. В ряде случаев отмечалась полная диссоциативная амнезия психотравмирующей ситуации, у 76,5 % обследованных выявлены различные расстройства сна, у 79,5 % отмечается вегетативная лабильность.

На основе данных анамнеза, клинко-психопатологического исследования и показателей по шкалам Гамильтона, Монтгомери–Айсберга и Больничной шкале тревоги и депрессии выделены следующие варианты психопатологической симптоматики: тревожный (44,2 % случаев), астенотревожный (38,9 %), астенический (9,7 %) и тревожно-тоскливый (7,3 %).

Тревожный вариант, как правило, развивался в результате кратковременной, внезапной и индивидуально значимой психогении; для него характерны доминирование общего тревожного фона настроения, подавленность, раздражительность, гиперестезии, чувство тоски, тревоги, ожидания несчастья, внутреннее напряжение, беспокойство с невозможностью расслабиться, усиление тревоги на фоне оживления воспоминаний о психотравмирующей ситуации, нарушения сна, концентрация внимания на состоянии соматического неблагополучия, чему способствовали вегетативные пароксизмы, чаще кардиоваскулярного типа.

Астенотревожный симптомокомплекс формировался постепенно на фоне массивной психогении с длительными, непрогнозируемыми последствиями и характеризовался проявлениями астении в сочетании с тревогой, напряжённостью, аффектом тоски, истерическими проявлениями, стойкими соматовегетативными расстройствами.

Астенический вариант развивался при длительном эмоциональном напряжении и протекал с преобладанием астенических проявлений: повышенной утомляемости, вялости, истощаемости, раздражительности, повышенной восприимчивости к ранее нейтральным раздражителям, апатии, адинамии на фоне вегетовисцеральных пароксизмов.

Тревожно-тоскливый вариант развивался при длительном подостром психогенном воздействии и отличался относительно выраженной тревогой, проявлениями слабо выраженной тоски, не проецирующейся в

будущее. Характерным являлось изменение структуры суточных колебаний настроения с выраженными проявлениями тоски именно в утренние часы в сочетании с грустью, подавленностью, апатией, отмечались ипохондрические и истерические включения.

Результаты биохимических исследований показали, что у пациентов с суицидальным поведением наблюдается повышение концентрации серотонина в крови, уменьшение уровня мелатонина в плазме крови и снижение скорости экскреции адреналина и норадреналина в ночной и дневной периоды. У лиц с высокими значениями балла депрессии по диагностическим шкалам отмечены наибольшее повышение концентрации серотонина в крови и наиболее низкий уровень мелатонина в плазме крови. Показательным было значительное снижение соотношения мелатонин/серотонин в группе пациентов с высоким уровнем депрессии, которое статистически достоверно отличалось от аналогичного показателя у здоровых лиц и пациентов с баллом депрессии, меньшим 13 по шкале Гамильтона.

На основании полученного результата можно утверждать, что нейроэндокринная регуляция суицидального поведения инициируется снижением уровня мелатонина, что в свою очередь приводит к снижению экскреции катехоламинов, которое свидетельствует о недостаточности или истощении этого звена адаптации вследствие долгодействующей стрессорной ситуации. Поэтому пациенты с суицидальными намерениями были неспособны выйти из долговременной конфликтной ситуации путём активного варианта её решения, не имея метаболического ресурса для её преодоления.

Полученные данные позволили разработать патогенетически обоснованную комплексную систему коррекции суицидального поведения в рамках острой реакции на стресс.

В соответствии с результатами биохимических исследований, указывающими на специфичность соотношения гормонов и медиаторов, целесообразным является дифференцированное применение естественных биогенных стимуляторов растительного происхождения, антидепрессантов – селективных ингибиторов обратного транспорта серотонина, мелатонина или препаратов, которые стимулируют функцию эпифиза.

По нашему мнению, необходимо применять комплексные психокоррекционные программы, предусматривающие поэтапное

введение психотерапевтических методик в зависимости от индивидуальных особенностей больных и содержательной части психотерапии. При этом задачи содержательной части должны включать принцип взаимного потенцирования, независимо от применения методов психотерапии. В состав указанных программ входят следующие психотерапевтические методики.

Рациональная психотерапия (классический вариант Дьюба), направленная на вскрытие патогенетической сути конфликта, определяющего запуск невротической реакции, на активацию позитивных особенностей личности, коррекцию неадекватных эмоциональных реакций и форм поведения, нормализацию системы эмоционально-волевого реагирования, изменение системы отношений.

Патогенетическая групповая психотерапия (в модификации Н.К. Липгарт), направленная на повышение способности адекватно реагировать на проблемные ситуации и принимать конструктивные решения.

С целью активации психотерапевтического процесса, то есть активного участия больных в реализации психотерапевтической программы целесообразно ввести аутогенную тренировку (использовали модификацию А.Т. Филатова). Аутогенная тренировка должна быть направлена на развитие и усиление процессов саморегуляции, самоконтроля и самообладания, формирование компенсаторных механизмов.

Нами разработаны принципы и методы ведения внебольничной длительной терапии, необходимой в случаях, требующих проведения психокоррекции, по срокам не укладывающейся в период стационарного лечения и не сочетающейся с рамками условий амбулаторного наблюдения. В состав элементов такой психотерапевтической работы вошли приёмы семейной терапии (в модификации В.К. Мягер), консультативные формы работы, понадобилась и была проведена акцентировка и дальнейшее расширение имаготерапии и активизация арт-терапии, введение ряда социальных адаптирующих приёмов (разного рода помощь и взаимопомощь, активизация общения, перестройка круга контактов, изменение степени необходимой социальной активности).

Профилактические мероприятия в отношении лиц молодого возраста, которые высказывают суицидальные мысли, должны быть направлены на овладение навыками активных форм адаптивного поведения, са-

мостоятельное принятие решений, отказ от недостижимых целей и примирение с жизненно значащими потерями.

Выводы

1. Значимыми психотравмирующими ситуациями, приводящими к суицидальному поведению у лиц молодого возраста, являются утраты, ссоры с близким человеком, серьёзные финансовые затруднения, имущественный крах, конфликты семейных отношений, характеризующиеся столкновением различных ценностных установок членов семьи (противоречия старшего и младшего поколений). Несомненным фактором риска развития аутодеструктивного поведения является жестокое обращение с суицидентами в семье. Для женщин значимыми являлись конфликты сексуальных взаимоотношений, переживания, связанные с неразделённой любовью.

2. В клинической картине у лиц молодого возраста, совершивших суицидальную попытку, отмечаются различные варианты психопатологической симптоматики, среди которых доминируют тревожный и астено-

тревожный, реже встречаются астенический и тревожно-тоскливый варианты.

3. Непреодолимый личностный конфликт, хроническая психотравмирующая ситуация семейного, бытового плана в сочетании с истероидными и психопатоподобными особенностями личности (согласно шкалам СМОЛ) у лиц молодого возраста способствуют развитию у них суицидального поведения.

4. Нейротрансмиттерные и нейрогормональные системы, к которым относятся биогенные амины, метаболические нарушения и дисбаланс в этих системах, создают нейрогормональный фон для развития психопатологических состояний, которые приводят к суицидальным намерениям и действиям.

5. Результаты катamnестического исследования подтверждают эффективность разработанной системы первичной и вторичной профилактики суицидального поведения у лиц молодого возраста, предусматривающей поэтапное введение групповых форм патогенетической психотерапии, приёмов психической саморегуляции, аутогенной тренировки на фоне логически обоснованной рациональной психотерапии.

ФЕНОМЕНОЛОГІЯ СУІЦИДАЛЬНОЇ ПОВЕДІНКИ В ЛАНКАХ ГОСТРОЇ РЕАКЦІЇ НА СТРЕС У ОСІБ МОЛОДОГО ВІКУ

О.О. Дьоміна

Проведено комплексне обстеження 155 осіб обох статей у віці 18–35 років, які скоїли суїцидальну спробу і знаходились на обстеженні та лікуванні з діагнозом гостра реакція на стрес. Встановлено причинно-наслідковий взаємозв'язок біологічних, соціально-психологічних і клініко-психопатологічних факторів, що визначають формування суїцидальної поведінки при гострій реакції на стрес. Систематизовані патогенетично значущі психотравмуючі обставини. Виділено тривожний, астено-тривожний, астеничний і тривожно-тужливий варіанти психопатологічної симптоматики. Показано, що у пацієнтів із суїцидальною поведінкою спостерігається в крові підвищення концентрації серотоніну, зниження рівня мелатоніну і швидкості екскреції адреналіну й норадреналіну в нічний і денний періоди. Розроблено нові підходи до індивідуальних патогенетично обґрунтованих програм корекції, первинної і вторинної профілактики.

Ключові слова: гостра реакція на стрес, суїцидальна поведінка, біохімічний аспект, особи молодого віку, непсихотичні психічні розлади.

PHENOMENOLOGY OF SUICIDE BEHAVIORS IN ACUTE REACTION TO STRESS IN YOUNG PEOPLE

O.O. Demina

155 persons of the young age which had made suicide attempt and after that have been treated with diagnosis acute reaction to stress is carried out. Causation of biological, social-psychological and clinical-psychopathological factors in forming of suicide behavior at acute reaction to stress is determined. Pathogenetically significant psychotrauma circumstances are systematized. Asthen-anxiety, asthenical and anxiety-melancholy variants of psychopathological semiology are allocated. It is shown, that increasing of serotonin concentration and decreasing of melatonin level in blood, decreasing of adrenaline and noradrenaline speed excretion at patients with suicide behavior are observed. New approaches to the individual pathogenetically proved programs of correction, initial and secondary prophylaxis are developed.

Key words: acute reaction to stress, suicide behavior, biochemical aspect, youth, nonpsychotic mental disorders.

Поступила 22.03.10

ХІРУРГІЯ

ИНТЕНСИВНАЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ ТЕРАПИЯ
БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ,
ОСЛОЖНЁННЫМ ЧАСТИЧНОЙ КИШЕЧНОЙ НЕПРОХОДИМОСТЬЮ

В.В. Бойко, И.В. Белозёров, В.Г. Грома, Т.В. Козлова, А.В. Токарев

*ГУ «Институт общей и неотложной хирургии АМНУ», г. Харьков
Харьковский национальный медицинский университет*

Рассмотрены вопросы лечения 78 больных с частичной толстокишечной непроходимостью, явившейся осложнением колоректального рака. На основании литературных данных, а также собственных наработок представлены четыре варианта ранней послеоперационной интенсивной инфузионной терапии у данной категории больных в зависимости от сроков госпитализации, глубины и характеристик нарушений систем гомеостаза, а также объёма оперативного вмешательства.

Ключевые слова: колоректальный рак, инфузионная терапия, альбумин, коллоиды, реамберин.

Больным колоректальным раком, осложнённым частичной кишечной непроходимостью, развившейся до операции, требуется проведение интенсивной инфузионной терапии в послеоперационном периоде [1, 2]. Это обусловлено рядом причин. Частичная кишечная непроходимость приводит к нарушению функциональной активности кишечника, что влечёт за собой расстройство водно-солевого обмена (снижение внутрисосудистого объёма жидкости и отёк стенки кишечника в месте поражения), нарушение белкового обмена (нарушение эвакуаторной функции кишечника приводит к падающему приёму пищи больным, уменьшению количества белковой пищи, с одной стороны, и увеличению распада белков в результате патологического опухолевого процесса – с другой), интоксикации в результате всасывания токсических продуктов распада белков через кишечную стенку в кровь. В предоперационном периоде выраженность части из этих расстройств можно до определённой степени уменьшить, однако полностью восстановить имеющиеся нарушения возможно и необходимо в послеоперационном периоде [2–6]. Именно эту задачу преследует интенсивная послеоперационная терапия.

Материал и методы. Нами обследованы 78 пациентов (42 мужчины и 36 женщин)

с колоректальным раком, поступивших в клинику ГУ «Института общей и неотложной хирургии АМН Украины» в течение последних трёх лет. У всех пациентов отмечена частичная кишечная непроходимость. Средний возраст обследованных – (62±5) лет. Все больные оперированы в плановом порядке после проведения предоперационной подготовки в условиях отделения интенсивной терапии. Предоперационная подготовка включала катетеризацию центральной вены, инфузионную терапию солевыми растворами с целью нормализации водно-электролитного баланса, парентеральное питание, инфузию альбумина при его дефиците, подтверждённом лабораторно. Больные были оперированы при достижении нормальных показателей водно-электролитного баланса и уровня общего белка 55–60 г/л. Длительность предоперационной подготовки составляла в среднем 3 дня.

Послеоперационная интенсивная терапия включала антибактериальную профилактическую терапию, инфузионную терапию коллоидными и кристаллоидными растворами с целью поддержания нормального водно-электролитного баланса и дезинтоксикации (учитывая нарушенную в предоперационном периоде функцию кишечника), парентеральное питание, коррекцию гипотеинемии.

Контроль параметров гемодинамики осуществляли с помощью кардиомонитора «Ютас»; контроль инфузионной терапии – путём оценки динамики артериального и центрального венозного давления, диуреза, суточного баланса жидкости; лабораторный контроль уровней гемоглобина, белка, показателей системы гемостаза и биохимического состава крови (мочевины, креатинина) проводили в первые послеоперационные сутки каждые 12 часов, затем первые трое суток один раз в сутки и далее на 3-и и 5-е сутки.

Результаты и их обсуждение. Операции на нижнем отделе толстой кишки и на прямой кишке относятся к травматичным операциям, часто сопровождающимся массивной кровопотерей. В послеоперационном периоде необходима активная послеоперационная терапия в связи с имевшими место нарушениями функции кишечника до операции, вызванными ими расстройствами метаболизма, а также перенесённой операционной травмой. Несмотря на проводимую предоперационную интенсивную терапию, у большинства пациентов к концу операции отмечались умеренная гиповолемия, гипопотеинемия, гипокалиемия, умеренное повышение уровня мочевины и креатинина. С целью коррекции объёма циркулирующей крови в раннем послеоперационном периоде проводили инфузионную терапию с применением коллоидных растворов. Из коллоидных растворов применяли гидроксиэтилкрахмалы с молекулярной массой 200/0,5 (Рефортан и его аналоги, Рефортан-плюс) и 130/0,4 (Волювен, Венофундин), а также препараты желатина (Гелофузин). Объём инфузии для гидроксиэтилкрахмалов в большинстве случаев не превышал 500,0 мл, для Гелофузина – 1000,0 мл. Объём инфузионной терапии (с учётом коллоидных и белковых препаратов) в раннем послеоперационном периоде составлял 35–40 мл/кг в сутки. Парентеральное питание начинали со вторых послеоперационных суток. В состав парентерального питания входили растворы аминокислот, 5 или 10% -ные растворы глюкозы и жировые эмульсии. При уровне белка в послеоперационном периоде менее 55 г/л в состав инфузионной терапии вводили 10% -ный раствор альбумина либо лактопротеин, в состав которого входит альбумин. Препараты на основе альбумина вводили при условии стабильных показателей гемодинамики пациента и отсутствии выраженных признаков гиповолемии.

Учитывая интоксикацию пациента, обусловленную всасыванием токсических продуктов из кишечника в предоперационном периоде, в состав инфузионной терапии в течение первых трёх послеоперационных суток с целью дезинтоксикации включали инфузию 1,5% -ного раствора янтарной кислоты (Реамберина). Янтарная кислота является основным метаболитом цикла трикарбоновых кислот (цикла Кребса), благодаря которому в аэробных условиях происходит полное окисление глюкозы, продуктов распада аминокислот и жирных кислот до углекислоты и воды. Янтарная кислота улучшает энергетическое состояние клетки, благодаря чему увеличивается активность метаболических процессов, принимающих участие в детоксикации организма.

Сравнивали четыре варианта послеоперационной инфузионной терапии у пациентов, страдающих колоректальным раком, осложнённым частичной кишечной непроходимостью:

1) кристаллоидные растворы + (по показаниям) коллоидные в объёме 500 мл/сут + парентеральное питание 1500 мл/сут (общий объём 30–40 мл/кг в сутки);

2) кристаллоидные растворы + Реамберин 500 мл/сут + (по показаниям) коллоидные растворы в объёме 500 мл/сут + парентеральное питание 1500 мл/сут (общий объём 30–40 мл/кг в сутки);

3) кристаллоидные растворы + альбумин 10% -ный 200 мл/сут + парентеральное питание 1500 мл/сут (общий объём 30–40 мл/кг в сутки);

4) кристаллоидные растворы + Реамберин 500 мл/сутки + альбумин 10% -ный 200 мл/сут + парентеральное питание 1500 мл/сут (общий объём 30–40 мл/кг в сутки).

Сравнение показало, что наиболее эффективным оказался 4-й вариант инфузионной терапии, при котором наряду с парентеральным питанием, являющимся в настоящее время стандартом послеоперационной терапии, применялись раствор янтарной кислоты и 10% -ный альбумин. Несмотря на существующие до сих пор противоречия, касающиеся применения альбумина в составе инфузионной терапии, согласно нашим данным, отмечено более быстрое повышение уровня общего белка при применении в послеоперационном периоде растворов альбумина. Более быстрое повышение уровня белка в послеоперационном периоде при инфузии растворов альбумина способствовало уменьшению вероятности развития та-

кого послеоперационного осложнения, как несостоятельность анастомоза, что важно для пациента с колоректальным раком.

Возмещение дефицита белка у пациента путём применения свежемороженой плазмы вместо альбумина не имеет под собой оснований. Плазма может применяться и применяется для коррекции дефицита факторов свёртывания крови. У пациентов с колоректальным раком, осложнённым частичной кишечной непроходимостью, дефицит факторов свёртывания возникает лишь при массивной интраоперационной кровопотере. Только в этом случае с целью коррекции расстройств системы гемостаза, возникших вследствие абсолютного дефицита факторов свёртывания, применяется трансфузия свежемороженой плазмы, а для повышения кислородотранспортной функции крови – трансфузия эритроцитарной массы. К концу оперативного вмешательства желательно, чтобы гемоконцентрационные показатели и показатели центральной гемодинамики соответствовали исходным (при условии адекватной предоперационной подготовки) или были близки к нормальным.

Антибактериальная терапия применялась, как правило, с профилактической целью. Она включала комбинацию цефалоспоринов III–IV поколения + аминогликозиды. Введение антибиотиков начинали за 30 мин до разреза кожи в операционной. Длительность антибактериальной терапии составляла не менее 7 суток. При наличии признаков выраженного воспалительного процесса в зоне операции и при угрозе возникновения воспалительных осложнений в дальнейшем назначали карбапенемы (тиенам, меронем, дорипакс).

Парентеральное питание, назначаемое со вторых послеоперационных суток, про-

должали до полного восстановления функции кишечника, то есть в среднем 7–8 дней.

Разработанная нами методика проведения послеоперационной интенсивной инфузионной терапии у пациентов с колоректальным раком, осложнённым частичной кишечной непроходимостью, позволила быстрее восстановить активность пациентов, уменьшить количество осложнений в виде расхождения анастомозов и воспалительных осложнений в зоне операции, сократить длительность пребывания пациента в отделении интенсивной терапии.

Выводы

1. Проведение интенсивной терапии у больных колоректальным раком, осложнённым частичной кишечной непроходимостью, в раннем послеоперационном периоде позволило быстрее восстановить водно-электролитные и метаболические нарушения, нормализовать уровень белка.

2. Разработанные нами методы интенсивной послеоперационной терапии позволили уменьшить вероятность возникновения таких послеоперационных осложнений, как нагноение послеоперационных ран и несостоятельность анастомоза.

3. Применение в составе инфузионной послеоперационной терапии 1,5% -ного раствора янтарной кислоты (Реамберина) позволило быстрее нормализовать метаболические сдвиги, имеющиеся у пациентов в связи с нарушенным пассажем по кишечнику в предоперационном периоде.

4. Применение альбумина, наряду с парентеральным питанием, в послеоперационном периоде позволило быстрее восстановить нормальные показатели уровня белка; у пациентов быстрее восстанавливалась перистальтика, что позволило сократить время пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии.

Литература

1. *Афанасьева А.Н.* Клиническое значение определения альбуминовых показателей у онкологических больных / А.Н. Афанасьева, В.А. Евтушенко // *Анестезиол. и реаниматол.* – 2004. – № 6. – С. 54–74.
2. *Шифман Е.М.* Инфузионная терапия периоперационного периода: что, кому и сколько? / Е.М. Шифман, А.Д. Тиканадзе. – Петрозаводск: ИНТЕЛТЕК, 2001. – 40 с.
3. *Козлова Т.В.* Инфузионная терапия при критических состояниях в хирургии / Т.В. Козлова, В.Е. Мушенко, В.Б. Сиволов // *Укр. хіміотерап. журн.* – 2008. – № 1–2 (22). – С. 187–191.
4. *Горобец Е.С.* Современные тенденции в послеоперационной инфузионной терапии / Е.С. Горобец // *Consilium medicum.* – 2001. – Т. 4, № 6. – С. 312–319.
5. *Cohrane Injuries Group Albumin Reviewers:* Human albumin administration in critically ill patients, a systematic review of randomized controlled trials // *Br. Med. J.* – 1998. – № 317. – P. 235–240.
6. *Hankeln K.B.* Haemodynamic and oxygen transport correlates of various volume substitutes in critically ill in patients with various aetiologies of haemodynamic instability / K.B. Hankeln, M. Beez // *Int. J. Intensive Care.* – 1998. – № 5. – P. 8–14.

ІНТЕНСИВНА ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНА ТЕРАПІЯ ХВОРИХ НА КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК, УСКЛАДНЕНИЙ ЧАСТКОВОЮ КИШКОВОЮ НЕПРОХІДНІСТЮ***V.V. Boiko, I.V. Belozorov, V.G. Groma, T.V. Kozlova, A.V. Tokarev***

Розглянуті питання лікування 78 хворих із частковою товстокишковою непрохідністю, що стала ускладненням колоректального раку. На підставі літературних даних, а також власних напрацювань представлені чотири варіанти ранньої післяопераційної інтенсивної інфузійної терапії у даній категорії хворих залежно від строків госпіталізації, глибини й характеристик порушень систем гомеостазу, а також об'єму оперативного втручання.

Ключові слова: колоректальний рак, інфузійна терапія, альбумін, колоїди, реамберин.

INTENSIVE POSTOPERATIVE THERAPY OF PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER COMPLICATED WITH PARTIAL ILEUS***V.V. Boiko, I.V. Belozorov, V.G. Groma, T.V. Kozlova, A.V. Tokarev***

In the article the questions of treatment are considered 78 patients with partial ileus, being complication of colorectal cancer. On the basis of literary information, and also own works in a comparative aspect presented 4 variants of intensive infusion therapy in early postoperative period at this category of patients depending on the terms of hospitalization, depth and descriptions of violations of the systems of homeostasis, and also volume of operative interference.

Key words: colorectal cancer, infusion therapy, albumin, colloids, Reamberin.

Поступила 02.04.10

УРОЛОГІЯ

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ АВТОМАТИЧНОГО
ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДІАЛІЗУ
У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНУ ХВОРОБУ НИРОК*Н.М. Андон'єва, О.А. Гуц, М.Я. Дубовик, Г.В. Лісова**Харківський національний медичний університет**Харківський обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала*

Описаний досвід застосування автоматичного перитонеального діалізу в лікуванні хворих з термінальною нирковою недостатністю. Висвітлені варіанти проведення процедури, матеріально-технічне забезпечення методу, особливості ведення хворих із хронічною хворобою нирок, які отримують даний метод замісної ниркової терапії. Показані ефективність автоматичного перитонеального діалізу і переваги його застосування.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, хронічна ниркова недостатність, замісна ниркова терапія, автоматизований перитонеальний діаліз.

Перитонеальний діаліз (ПД) є одним з основних методів заміщення втраченої функції нирок, заснований на здатності перитонеальної мембрани елімінувати з організму в діалізуючий розчин, що перебуває в черевній порожнині, низькомолекулярні речовини, які в нормі видаляють нирки. Діаліз проходить між кров'ю капілярів інтерстицію очеревини і діалізуючим розчином, яким заповнюють черевну порожнину, а перитонеум відіграє роль напівпроникної мембрани.

У хворих, яким застосовано ПД, у порівнянні з гемодіалізом більш повільно знижується залишкова функція нирок, лікування проводиться в амбулаторних умовах, не використовується гепарин, який сприяє прогресуванню ретинопатії у хворих на діабет.

Загально визнано, що замісна ниркова терапія у хворих з термінальною нирковою недостатністю повинна починатися з ПД. Найчастіше використовується постійний амбулаторний перитонеальний діаліз (ПАПД), однак останнім часом відмічено збільшення числа хворих, які отримують автоматичний ПД (АПД).

Історія АПД почалася в 60-х рр. ХХ ст., коли вперше були сконструйовані апарати, що мали назву «циклери», які дозволяли автоматично проводити заміну діалізуючо-

го розчину. Поява сучасного машинного ПД стала можливою завдяки впровадженню нових комп'ютерних технологій, що дозволили сконструювати компактні машини із множинними додатковими можливостями для проведення діалізних процедур. Сучасні моделі циклерів достатньо малі й легкі, тому їх можна покласти у валізу і взяти з собою в поїздку. Сучасний дизайн і комп'ютерна технологія роблять їх простими в налаштуванні й управлінні. Пацієнт звичайно встановлює лише час початку лікування, об'єм розчинів, час затримки і тривалість діалізу або бажаний час закінчення сеансу. Циклер розраховує розклад обмінів, вимірює об'єм ультрафільтрату, оптимізує час зливання і заливання, вимірюючи швидкість потоку і переходячи від зливу до заливання при припиненні потоку без очікування заздалегідь встановленого часу. Він також перевіряє, чи не відбулася зупинка потоку через обструкцію. Найбільш сучасні моделі обладнані картою пам'яті для програмування циклера і реєстрації дійсно проведеного лікування.

Фактично АПД став активно застосовуватися на практиці лише з 90-х років минулого століття, причому темпи збільшення числа хворих, які отримували АПД, вищі, ніж при використанні традиційного ручно-

го ПД. Усе більше діалітичних пацієнтів продовжують вести активний спосіб життя, а лікування в домашніх умовах дає можливість оптимально планувати свій час.

АПД має ряд переваг, які полягають у зниженні більш ніж на 50 % частоти виникнення перитонітів [1], підвищенні якості життя хворих, легкості досягнення адекватності терапії в порівнянні з ПАПД. Це дозволяє на третину скоротити строки первинної госпіталізації хворих з важкою уремією [2, 3].

Матеріал і методи. Проаналізовані результати застосування АПД у відділенні нефрології і перитонеального діалізу Харківського обласного клінічного центру урології і нефрології ім. В.І. Шаповала. Протягом 2005–2010 рр. терапію АПД одержали 20 пацієнтів, із них 12 жінок і 8 чоловіків, середній вік хворих складав (41,0±0,3) року. Середній термін спостереження за хворими – (43,0±3,2) міс. У 13 хворих причиною ниркової недостатності був хронічний гломерулонефрит, у 2 – подагрична нефропатія, у 4 – цукровий діабет, у 1 – хронічний пієлонефрит. На сьогоднішній день 15 пацієнтів з 66, що перебувають на ПД, отримують терапію АПД (22,7 %). За транспортними властивостями очеревини хворі розподілилися наступним чином: 6 – високі транспортери, 8 – середньовисокі і 1 – середньонизький (транспортні властивості очеревини оцінювалися щомісяця РЕТ-тестом). Для проведення процедури АПД використовували циклери-системи «Home Choice PRO», США. Сучасні циклери забезпечують двосторонній зв'язок між лікарем і пацієнтом. Програма лікування, що попередньо записана лікарем, вводиться в циклер за допомогою електронного носія інформації. У циклерах передбачена система одержання інформації про лікування пацієнта в домаш-

ніх умовах шляхом передачі інформації через модем у комп'ютерний центр діалітичного відділення, і є можливість зміни програми лікування на відстані, для чого необхідні корективи вносяться в електронну дискету. Отримана інформація дозволяє змінити схему лікування АПД, щоб досягти адекватності терапії. Зміни в призначеннях програмуються в діалітичному центрі лікуючим лікарем. В домашніх умовах пацієнт поміщає заново запрограмовану карту в циклер. Програмне забезпечення дозволяє лікарю сфокусуватися на призначенні ефективного лікування і контролі за його проведенням. Параметри лікування хворого, які включають ультрафільтрацію, час лікування, загальний обсяг діалізату, тривалість дренування, кількість змін діалізату в денний час, можна фіксувати за період від одного до декількох днів. Фіксуються також параметри, зв'язані з недотриманням хворими призначеного діалітичного режиму, такі як пропущені дні лікування, скорочення часу лікування, змінені вручну параметри лікування, пропуск визначених лікувальних циклів, зменшення обсягів заповнення. Зміна в призначеннях в процесі щомісячних візитів хворого до діалітичного центру здійснюється легше, швидше і точніше шляхом програмування карти.

На сьогодні застосовуються такі основні варіанти АПД:

- постійний циклічний перитонеальний діаліз – ПЦПД (continuous cyclical-assisted peritoneal dialysis – CCPD);
- нічний переривчастий перитонеальний діаліз – НППД (nocturnal intermittent peritoneal dialysis – NIPD);
- приливний перитонеальний діаліз – ППД (tidal peritoneal dialysis – TPD).

Особливості режимів проведення ПАПД і різних видів АПД наведені в таблиці.

*Режими проведення хронічного перитонеального діалізу
(частково за М.І. Sorokin, J.A. Diaz-Vuho, 1994)*

Варіант діалізу	Тривалість циклу, год	Тривалість сеансу, год	Кількість циклів на добу	Кількість діалізату, л/тиж
ПАПД	3–5 (день) 8–10 (ніч)	Постійний	4 (день) 1 (ніч)	8×7 = 56
ПЦПД	2 (ніч) 4–16 (день)	8–10 (ніч) 14–16 (день)	3–5 (ніч) 1 (день)	8×7 = 56 2×7 = 14 Всього 70
НППД	1	10 (ніч)	5–8 (ніч)	14×7 = 98
ППД	0,3 (20 хв)	8–10 (ніч)	24–30	28×7 = 196

Гібридні режими, що поєднують у собі ПАПД і АПД, коли хворий на АПД отримує додатковий денний обмін або хворий на ПАПД має додатковий автоматичний нічний обмін, все частіше застосовуються для збільшення кліренсу або видалення рідини. Гібридні форми ПАПД і АПД стали популярними останніми роками і застосовуються головним чином для того, щоб досягти високих кліренсів і кращої ультрафільтрації.

Для оцінки адекватності ПД використовували РЕТ-тест, індекс КТ/V, добовий кліренс креатиніну.

Особливістю розрахунків КТ/V і тижневого СІСг при АПД є те, що хворі, які одержують переривчасту терапію, не перебувають у стабільному стані. Швидкий обмін речовин під час АПД веде до того, що не досягається еквілібрація в різних водних просторах тіла людини (внутрішньосудинна, інтерстиціальна і клітинна рідина), тому результат дослідження концентрації креатиніну і сечовини в крові не відповідає стабільному статусу пацієнта. Так, при НППД концентрація креатиніну і сечовини в плазмі вранці нижча, ніж до діалізу. Помилка в розрахунку КТ/V і СІСг внаслідок цього коливається від 6,3 до 14 % [4, 5]. З огляду на викладене забір крові для дослідження проводився о 14 год, що дозволяло адекватно оцінювати рівень креатиніну і сечовини. Схожі проблеми виникають і через добові коливання маси тіла внаслідок ультрафільтрації. Одним із варіантів розрахунку маси тіла хворого є використання середньої арифметичної між масою до сеансу АПД і після нього.

Результати. Адекватність АПД у пацієнтів із хронічними хворобами нирок оцінювалася в умовах нефрологічного стаціонара, починаючи з першої доби й мала на меті адекватний вибір програми замісної ниркової терапії. За результатами оцінки проведення АПД терапія виявилася адекватною у всіх пацієнтів, незалежно від наявності залишкової функції нирок. Час лікування становив від 8 до 10 год; три пацієнти для адекватності замісної ниркової терапії робили один додатковий денний обмін розчином екстранілу; середня діалізна доза складала $(15,0 \pm 0,45)$ л. Хворим з високим результатом РЕТ-тесту потрібний менший обсяг діалізуючого розчину – $(8,16 \pm 0,23)$ л/добу, хворим з низьким РЕТ-тестом – значно більший – $(14,76 \pm 0,25)$ л/добу.

Ми орієнтувалися на тижневий КТ/V $2,1 \pm 0,3$. У дослідженні був досягнутий

КТ/V, що склав $2,44 \pm 0,14$. Кліренс креатиніну у чотирьох хворих без залишкової функції нирок на початку лікування був низьким і складав $(6,75 \pm 0,16)$ мл/хв. У 16 пацієнтів із залишковою функцією нирок кліренс креатиніну складав $(8,6 \pm 0,3)$ мл/хв, тижневий кліренс – від 64,5 до 82,1 л/тиж, у середньому – $(71,5 \pm 2,24)$ л/тиж.

З впровадженням АПД в практику відділення скоротилися терміни первинної госпіталізації хворих з 28,3 до 21,1 дня.

За нашими спостереженнями, у пацієнтів у стабільному стані настроювання цикли залишалися постійними протягом тривалого часу. Єдиним показником, що змінювався, був об'єм ультрафільтрації. При самостійному проведенні лікування хворими на перший план виступали простота в керуванні процедурою, надійність і безпека.

Обговорення результатів. Згідно з рекомендаціями Національного ниркового фонду США, необхідно домагатися сумарного тижневого кліренсу креатиніну >60 л/1,73 м² і КТ/V $>2,0$ у хворих на ПАПД. Отримані результати можуть бути екстрапольовані й на хворих, що одержують АПД, але вони потребують корекції [3, 6]. АПД, на відміну від ПАПД, є переривчастим видом терапії, тому резонно домагатися більш високих показників кліренсу. З урахуванням цього положення було обчислено, що для хворих, що перебувають на ПЦПД, тижневий КТ/V повинен бути вище 2,1 і кліренс креатиніну >63 л/тиж, а при НППД – тижневий КТ/V $>2,2$ і кліренс креатиніну >66 л/тиж.

Збільшення обсягів діалізуючого розчину, що вводиться, небезпечні через збільшення інтраперитонеального тиску, що веде до зниження життєвої ємності легенів [7]. Максимально можливий обсяг діалізуючого розчину для введення в перитонеальну порожнину при проведенні АПД можна розрахувати за формулою

$$V_{\max} = IT + [(18-IT)/2 \text{ см H}_2\text{O}] \times 1000 \text{ мл,}$$
де IT – вимірюваний інтраперитонеальний тиск для обсягу 2 л.

Обсяг, призначений для інфузії в черевну порожнину хворому, повинен бути менше максимального на 1000 мл (тобто можливого обсягу ультрафільтрації).

Перитоніти залишаються самим грізним ускладненням ПД. Однак при АПД частота перитонітів значно нижча [1, 8, 9]. Причиною цього є менше число з'єднань перитонеального катетера з пакетами діалізуючого розчину, промивання діалізуючим розчином сполучних трубок до підключен-

ня хворого до апарату, більш уважне й відповідальне виконання процедури хворим з урахуванням роботи з комп'ютерною технікою. АПД у меншому ступені негативно впливає на місцеву імунну систему, ніж ПАПД. Так, завдяки довгому денному бездіалізному інтервалу при АПД цитотоксичний ефект діалізуючого розчину зникає. При ППД внаслідок постійної наявності в черевній порожнині діалізуючого розчину не відбувається різких коливань рН, що запобігає погіршенню фагоцитарної функції перитонеальних макрофагів [10].

Висновки

Вибір оптимального виду заміщення втраченої функції нирок ґрунтується на медичних і соціальних показаннях. За інших рівних умов рішення про вид замісної ниркової терапії залишається за хворим. АПД має переваги перед ПАПД при лікуванні, дозволяючи використовувати малі обсяги діалізуючого розчину, звільняючи

від денних обмінів діалізуючого розчину, забезпечуючи можливість продовження трудової діяльності.

АПД можна рекомендувати хворим з високим ризиком витоку діалізату в підшкірну клітковину, розвитку абдомінальних гриж, виникнення перитонітів. Використання АПД дозволяє домогтися адекватності діалізу у хворих, що перебувають на ПАПД завдяки збільшенню обсягів ДР.

Використання АПД дає можливість хворим з термінальною ХНН бути упевненими в можливості здійснювати діаліз в домашніх умовах, значно скорочувати вплив фактора географічної віддаленості від діалізного центра, підвищувати задоволеність хворого простотою лікування завдяки спрощенню процедури його проведення.

АПД може з успіхом застосовуватися в домашньому лікуванні і дозволяє не тільки збільшити тривалість життя хворих з термінальною ХНН, але й істотно підвищити його якість.

Література

1. *Diaz-Buzo J.A.* Management of peritonitis in automated peritoneal dialysis patients / J.A. Diaz-Buzo // *Adv. Perit. Dial.* – 1998. – V. 14. – P. 131–136.
2. *Burkart J.M.* Adequacy of peritoneal dialysis / J.M. Burkart // *Textbook of Peritoneal Dialysis* [ed 2] / R. Gokal, R. Khanna, R.T. Krediet, R.D. Nolph [eds]. – Dordrecht–Boston–London: Kluwer Academic Publishers, 2000. – P. 465–497.
3. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy, 2000 / Kidney Disease Outcome Quality Initiative // *Am. J. Kidney Dis.* – 2001. – V. 37 (suppl. 1). – P. 65–136.
4. *Friedlander M.A.* Variability in calculations of dialysis adequacy in patients using nightly intermittent peritoneal dialysis compared to CAPD / M.A. Friedlander, M. Rahman, M.J. Tessman // *Adv. Perit. Dial.* – 1995. – V. 11. – P. 93–96.
5. What is the link between poor ultrafiltration and increased mortality in anuric patients on automated peritoneal dialysis? Analysis of data from EAPOS / S.J. Davies, E.A. Brown, W. Reigel et al. The EAPOS Group // *Perit. Dial. Int.* – 2006. – V. 26. – P. 458–465.
6. Continuous tidal peritoneal dialysis (CTPD) prescription and adequacy targets / G. Amici, G. Vigna, C. Bocci, G. Calconi // *Adv. Perit. Dial.* – 1998. – V. 14. – P. 64–67.
7. Serum BNP concentration and left ventricular mass in CAPD and automated peritoneal dialysis patients / N. Bavbek, H. Akay, M. Altay et al. // *Perit. Dial. Int.* – 2007. – V. 27. – P. 663–668.
8. *Holley J.L.* Continuous cycling peritoneal dialysis is associated with low rates of catheter infections than continuous ambulatory peritoneal dialysis / J.L. Holley, J. Bernardini, B. Piraino // *Am. J. Kidney Dis.* – 1990. – V. 16. – P. 133–136.
9. *Locatelli A.J.* Comparing peritonitis in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients versus automated peritoneal dialysis patients / A.J. Locatelli, G.M. Marcos, M.G. Gomez // *Adv. Perit. Dial.* – 1999. – V. 15. – P. 193–196.
10. The effect of dwell time on peritoneal phagocytic defense of chronic peritoneal dialysis patients / K. Vlaanderen, C.W. de Fijter, H.J. Bos et al. // *Adv. Perit. Dial.* – 1989. – V. 5. – P. 151–153.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АВТОМАТИЧЕСКОГО ПЕРИТОНЕАЛЬНОГО ДИАЛИЗА У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК

Н.М. Андоньева, Е.А. Гуц, М.Я. Дубовик, А.В. Лесовая

Описан опыт применения автоматического перитонеального диализа в лечении больных с терминальной почечной недостаточностью. Освещены варианты проведения процедуры, материально-техническое обеспечение метода, особенности ведения больных с хронической болезнью почек, которые получают данный метод заместительной почечной терапии. Показана эффективность автоматического перитонеального диализа и преимущества его применения.

Ключевые слова: *хроническая болезнь почек, хроническая почечная недостаточность, заместительная почечная терапия, автоматизированный перитонеальный диализ.*

EXPERIENCE OF APPLICATION AUTOMATIC PERITONEAL DIALYSIS AT PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE

N.M. Andon'eva, E.A. Guts, M.Y. Dubovik, A.V. Lesovaja

Experience of application automatic peritoneal dialysis in treatment of patients with terminal renal insufficiency is presented. The shined variants of carrying out of procedure, material support of a method, feature of conducting patients with chronic kidney disease which receive the given method of replacement renal therapy. Efficiency automatic peritoneal dialysis and advantage of its application is shown.

Key words: *chronic kidney disease, chronic renal insufficiency, replacement renal therapy, automatic peritoneal dialysis.*

Поступила 25.03.10

СТОМАТОЛОГІЯ

ВИЗНАЧЕННЯ ОРІЄНТАЦІЇ І КОНСТРУЮВАННЯ
ПРОТЕТИЧНОЇ ПЛОЩИНИ В РОТОВОМУ ПРОСТОРІ
У ХВОРИХ ІЗ БЕЗЗУБИМИ ЩЕЛЕПАМИ*Г.Г. Гришанін, Н.В. Кричка, М.В. Кажоцина**Харківський національний медичний університет*

За результатами клінічних і експериментальних досліджень, що спрямовані на реабілітацію функцій відкушування, жування у хворих із беззубими щелепами, запропоновано оригінальну розробку, що дає змогу попереджати, визначати і усувати вади щодо конструкцій протезів на етапах виготовлення. Апробація в клініці розробок показала доцільність їх застосування для відновлення функцій відкушування, жування, що в кінцевому результаті поліпшує якість ортопедичного лікування цієї групи хворих.

Ключові слова: зубні протези, функція зубів, класифікація, ефект.

Реабілітація функцій відкушування і жування у хворих із беззубими щелепами є дуже важливою і залежить від повноцінності повних знімних протезів. Актуальність цієї проблеми підтверджують спостереження ряду авторів: 20,0–24,9 % хворих із беззубими щелепами не використовують повні знімні протези, а в 37 % випадків вимушені пристосовуватися до їх незадовільних фіксації і стабілізації [1–5]. Однією з причин такого становища є те, що до сьогодні не визначено критеріїв орієнтування протетичних площин повних знімних протезів щодо протезних лож беззубих щелеп і щілини ротового отвору [6–12].

У зв'язку з цим метою дослідження було визначення у хворих із беззубими щелепами тривимірних координат для орієнтування протетичної площини у ротовій порожнині відносно протезних лож альвеолярних відростків і щілини ротового отвору.

Матеріал і методи. Досліджено 118 хворих (55 чоловіків і 63 жінки) із беззубими щелепами та їхні протези. Із загальної кількості хворих 18 осіб мали нові повні знімні протези, якими не користувалися через незадовільні фіксацію і стабілізацію.

Вимірювали висоту центрального співвідношення протеза протезному ложе в положенні функціонального спокою нижньої щелепи за допомогою штангенциркуля. Довжину губ і висоту альвеолярних відростків нижньої і верхньої щелеп вимірювали

учнівським рейсфедером і звичайною лінійкою з міліметровим градуюванням. Розміщували валик, виготовлений з базисного воску, між індивідуальними ложками-базисами, що були попередньо накладені на протезні ложки беззубих щелеп. На валику робили відмітку для орієнтування протетичної площини: за допомогою штифтів із проволочки діам. 0,6 мм, які заглиблювали у валик, на його поверхні відмічали лінію змикання верхньої і нижньої губ протягом усієї довжини щілини ротового отвору. Потім за допомогою валика, який закріплювали на індивідуальних ложках-базисах, гіпсові моделі щелеп зіставляли з центральним співвідношенням і гіпсували в артикулятор. Потім у хворого вимірювали висоту внутрішніх поверхонь губ, починаючи від перехідної зморшки, що співпадала з краєм індивідуальної ложки-базису, до лінії на валику, яка відповідала лінії змикання губ. У такий спосіб отримували потрібні параметри висот верхньої і нижньої губи. Вимірювали проміжок між гребенями альвеолярних відростків верхньої і нижньої щелеп при знаходженні нижньої щелепи у положенні функціонального спокою у трьох площинах: вертикальній, трансверзальній і сагітальній.

Застосовували методику класифікації параметрів губ, запропоновану Н.В. Каліною [3]. Методику і лабіометри, які передбачають вимірювання параметрів лише верхньої губи, ми не використовували.

Результати. Характеристика довжини губ і критерії оцінки їх параметрів наступні.

Перший тип – середня губа. Половина висоти губи досягає гребеня альвеолярного відростка, а половина знаходиться над альвеолярним відростком. Перший ступінь: половина губи збільшується до 2 мм і знаходиться на рівні гребеня альвеолярного відростка. Другий ступінь: половина губи зменшується до 2 мм і знаходиться на рівні верхівки гребеня відростка.

Другий тип – коротка губа. Більша частина висоти губи знаходиться над альвеолярним відростком. Перший ступінь: половина губи збільшується до 5 мм і знаходиться на рівні гребеня альвеолярного відростка. Другий ступінь: край губи майже досягає рівня гребеня альвеолярного відростка, спостерігається у випадках гіпертрофії альвеолярних відростків або атрофії м'язів губ.

Третій тип – довга губа. Менша частина губи досягає рівня гребеня альвеолярного відростка, а більша знаходиться над альвеолярним відростком. Перший ступінь: половина губи збільшується до 5 мм і досягає рівня гребеня альвеолярного відростка, а над ним виступає більша частина губи. Другий ступінь: частина висоти губи, що досягає рівня гребеня альвеолярного відростка, зменшується до декількох міліметрів або зовсім співпадає з перехідною зморшкою, спостерігається у випадках значної або повної атрофії альвеолярних відростків.

Виходячи з даних вимірювання за типами співвідношень і параметрами довжини губ, ми запропонували робочу класифікацію типорозмірів: перший тип – середня губа 1-го і 2-го ступенів; другий тип – коротка губа 1-го і 2-го ступенів; третій тип – довга губа 1-го і 2-го ступенів.

Дані вимірів висоти верхньої і нижньої губи, співвідношення до висоти альвеолярного відростка в ділянці прикріплення губи і відстань між гребенями альвеолярних відростків дають змогу зорієнтувати щілину ротового отвору по відношенню до протезних лож гребенів альвеолярних відростків. Завдяки визначенню означених орієнтирів створюються умови для адекватної орієнтації і конструювання протетичної поверхні штучних зубів, що, у свою чергу, забезпечує стабілізацію базисів протезів під час функціональних оклюзій, прискорює реабілітацію функцій відкушування і жування.

Отже, дослідження висоти губ у ділянці утворення щілини ротового отвору, а також висоти альвеолярного відростка під час

знаходження нижньої беззубої щелепи у положенні функціонального спокою дає змогу визначити адекватні орієнтири на валику, який знаходиться між індивідуальними ложками-базисами у тривимірних вимірюваннях і у такий спосіб врахувати індивідуальні особливості співвідношення частин протезних лож, що зазначені у запропонованій класифікації.

Конструювали протетичні поверхні зубних рядів наступним способом. Передні зуби верхнього і нижнього протезів встановлювали посередині гребенів альвеолярних відростків таким чином, щоб $2/3$ їх пришийкових частин знаходилися попереду, а $1/3$ – позаду гребеня. Конструювання нижнього зубного ряду починали із встановлення других премолярів. Встановивши преоляри на постановочному валику ложки-базису, в артикуляторі імітували рухи нижньої щелепи з амплітудою 2–3 мм і таким чином контролювали функціональні оклюзії поверхонь зубів. Після цього встановлювали моляри і перші преоляри, одночасно контролюючи оклюзію поверхонь робочої й балансуєчої сторін зубів повних знімних протезів. Ступінь перекивання нижніх зубів визначали, виходячи з наявності оклюзійних контактів протетичних поверхонь бічних зубів у передній оклюзії.

У випадках прогенічного співвідношення альвеолярних відростків беззубих щелеп застосовували зворотне, так зване перехресне конструювання зубних рядів, а саме верхні бічні зуби встановлювали на протибічній стороні протеза нижньої щелепи і навпаки. Зубний ряд верхнього протеза скорочували на два зуби, використовуючи другі преоляри. Передні зуби встановлювали у прямому або ортогнатичному прикусі. При конструюванні зубного ряду нижнього протеза замість перших премолярів встановлювали другі преоляри для того, щоб пом'якшити перехід від передніх до бічних зубів.

У випадках прогнатичного співвідношення альвеолярних відростків при конструюванні зубного ряду нижнього протеза не встановлювали перші преоляри. Одночасно на першому преолярі зубного ряду протеза верхньої щелепи зішліфовували задній схил бугра, а на другому преолярі зубного ряду нижнього протеза зішліфовували задній схил язичного бугра, на молярах – задні схили задньоязичних бугрів. Важливим, на наш погляд, є те, що при моделюванні валиків прикусних шаблонів на моделях в артикуляторі у стоматолога в наявності повна

інформація щодо розташування щілини ротового отвору та її відношення з гребенями альвеолярних відростків, а також просторової орієнтації протезних лож альвеолярних відростків беззубих щелеп. У такий спосіб створюється, аналізується та реалізується інформація щодо точного орієнтування у ротовому просторі протезних поверхонь

під час конструювання зубних рядів повних знімних протезів, що значно поліпшує їх стабілізацію на протезних ложах і, таким чином, покращує реабілітацію функцій відчування і жування, чіткості і гучності вимови слів та естетики обличчя, що в кінцевому результаті поліпшує якість ортопедичного лікування цієї групи хворих.

Література

1. Варес Э.Я. Восстановление полной утраты зубов / Э.Я. Варес. – Донецк: Медицина, 1993. – 240 с.
2. Воронов А.П. Ортопедическое лечение больных с полным отсутствием зубов / А.П. Воронов, И.Ю. Лебеденко, И.А. Воронов. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 320 с.
3. Калинина Н.В. Протезирование при полной потере зубов / Н.В. Калинина, В.А. Загорский. – М.: Медицина, 1990. – 223 с.
4. Проблемы ортопедической стоматологии на современном этапе развития и пути совершенствования зубного протезирования при полной потере зубов / Э.С. Каливрадзян, Н.А. Голубев, Е.А. Лещева и др. // Совр. ортопед. стоматол. – 2005. – № 3. – С. 2–25.
5. Лебеденко И.Ю. Сравнение базисных стоматологических пластмасс по их влиянию на микроциркуляцию тканей протезного ложа верхней челюсти / И.Ю. Лебеденко // Сб. матер. научн.-практич. конф. «Одонтопротезирование». – М., 2003. – С. 21–22.
6. Лебеденко И.Ю. Микроциркуляция слизистой протезного ложа при применении различных базисных пластмасс / И.Ю. Лебеденко // Сб. научн. тр. «Новое в теории и практике стоматологии». – Ставрополь, 2003. – С. 243–247.
7. Уразаева Н.Н. Повышение эффективности фиксации полных пластиночных протезов при неблагоприятных анатомо-физиологических условиях: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н.Н. Уразаева. – М., 1987. – 11 с.
8. End E. Bio-logicpy prothetik. Teil 1: Die physiologische Okklusion und Artikulation – das Konzept nach dem Vorbild der Natur / E. End // Quintessenz Zahntech. – 1989. – № 24 (9). – S. 867–875.
9. Jagger D.C. Review: The reinforcement of dentures / D.C. Jagger, A. Harrison, K.D. Jandt // Oral Rehabil. – 1999. – V. 26. – P. 185.
10. McCale J.F. A polyvinylsiloxane denture soft lining material / J.F. McCale // J. Dent. – 1998. – V. 26. – P. 521.
11. Skinner E.W. Science of dental materials / E.W. Skinner. – Philadelphia–London–Toronto, 1973. – 682 p.
12. Dynamic viscoelastic properties of antimicrobial tissue conditioners containing silver-zeo-litte / M. Ueshige, Y. Abe, Y. Sato et al. // J. Dent. – 1999. – V. 27. – P. 517.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОРИЕНТАЦИИ И КОНСТРУИРОВАНИЕ ПРОТЕТИЧЕСКОЙ ПЛОСКОСТИ В ПРОСТРАНСТВЕ РТА У БОЛЬНЫХ С БЕЗЗУБЫМИ ЧЕЛЮСТЯМИ

Г.Г. Гришанин, Н.В. Кричка, М.В. Кажоцина

По результатам клинических и экспериментальных исследований, которые направлены на реабилитацию функций откусывания и жевания у больных с беззубыми челюстями, предложена оригинальная разработка, позволяющая предупреждать недостатки конструкций протезов на этапах их изготовления. Апробация разработок показала целесообразность их использования для восстановления функции откусывания, жевания, что в конечном итоге улучшает качество ортопедического лечения группы больных с беззубыми челюстями.

Ключевые слова: зубные протезы, функция зубов, классификация, эффект.

DEFINE THE ORIENTATION AND PROSTHETIC CONSTRUCTION OF A PLANE IN ORAL SPACE IN PATIENTS WITH EDENTULOUS

G.G. Grishanin, N.V. Krichka, M.V. Kazhocina

The following elaborations are suggested as the results of clinical and experimental researches which are directed on improvement of the quality of false teeth: classification of correction of the alveolar appendix of the toothless jaws. The above-mentioned original researches allow preventing, determining and eliminating of the defects of the false teeth at the phases of their making. The clinical approbations of these researches showed the expediency of their application for the restoration of function of taking the meals, of clearness and loudness of pronunciation and esthetic norms of the face and as a result- the improvement of the patients' with absolute teeth absence quality.

Key words: prosthetics, function, classification, effect.

Поступила 02.02.10

ГІГІЄНА ПРАЦІ

СТАН ФОСФОРНО-КАЛЬЦІЄВОГО ОБМІНУ У ХВОРИХ З ВЕГЕТАТИВНО-СЕНСОРНОЮ ПОЛІНЕВРОПАТІЄЮ ПРИ ВІБРАЦІЙНІЙ ХВОРОБІ ЗА УМОВ ТРАДИЦІЙНОЇ І КОМБІНОВАНОЇ СХЕМИ ЛІКУВАННЯ

В.А. Капустник, Л.А. Полякова, С.О. Стеценко

Харківський національний медичний університет

Науково-дослідний інститут гігієни праці та профзахворювань ХНМУ

Вегетативно-сенсорна поліневропатія при вібраційній хворобі II ступеня характеризується порушенням стану фосфорно-кальцієвого обміну, що підтверджується підвищенням у сироватці крові вмісту паратирина і кальцію, зниженням кальцитоніну і фосфору. Застосування на фоні традиційної схеми лікування препаратів альфаліпової кислоти і L-карнітину суттєво нормалізує вміст даних показників. Використання цих препаратів може значно оптимізувати патогенетичну терапію досліджуваної патології.

Ключові слова: *вегетативно-сенсорна поліневропатія, вібраційна хвороба, фосфорно-кальцієвий гомеостаз, патогенетична терапія.*

Розповсюдженням етіологічним чинником у розвитку професійної патології є виробнича вібрація, що викликає вібраційну хворобу (ВХ), яка відзначається різноманітністю клінічної симптоматики й особливостями перебігу у вигляді малосимптомних, так званих «стертих форм» [1]. Одним з основних синдромів при ВХ є поліневропатія, яка характеризується вегетативною дисфункцією, м'язовою атрофією, поширенням сенсорного й моторного дефіциту, порушенням сухожильних рефлексів [2, 3]. Велика кількість наукового матеріалу свідчить про складний механізм розвитку вегетативно-сенсорної поліневропатії (ВСП) при ВХ. Лікування хворих з ВСП залишається важкою і дискусійною проблемою. Початкові, а тим більш виражені прояви цієї хвороби нерідко відзначаються складним перебігом, стійкістю до терапії, схильністю до загострень і рецидивів. Характерним є прогресування судинних порушень, навіть після припинення контакту з виробничим фактором. У зв'язку з цим необхідно є розробка диференційованих програм відновлювального лікування хворих з ВСП при ВХ, спрямованих на корекцію найбільш вагомих показників і збільшення

функціональних резервів, розвиток компенсаторних можливостей організму, запобігання загострень і ускладнень.

Проведені раніше дослідження свідчили про порушення у хворих з ВСП при ВХ фосфорно-кальцієвого обміну, що підтверджувалося підвищенням у сироватці крові вмісту паратирина і кальцію на фоні зниження кальцитоніну і фосфору. Такі зміни можуть призвести до розвитку дистрофічних змін судинної стінки – її кальцифікації. Даний процес відбувається лише тоді, коли порушується баланс між факторами, що ініціюють кальцифікацію, і факторами, які захищають судинну стінку від відкладення солей кальцію. Наприклад, до таких факторів відноситься неорганічний пірофосфат, що є фізіологічним субстратом для лужної фосфатази. Цей фермент гідролізує пірофосфат, створюючи високу концентрацію неорганічного фосфату, що суттєво прискорює відкладення солей кальцію. Встановлено суттєве підвищення активності лужної фосфатази в крові хворих з ВСП при ВХ. Відомо, що оксидативний стрес, розвиток якого спостерігається при досліджуваній патології, також є важливим патогенетичним фактором катаболізму протеогліканів і гліко-

протеїнів сполучної тканини, кальцифікації кровоносних судин [4].

Метою даного дослідження було вивчення вмісту паратирину, кальцитоніну, кальцію і фосфору у сироватці крові хворих з вегетативно-сенсорною поліневропатією при ВХ II ступеня за умов традиційної і комбінованої схеми лікування.

Матеріал і методи. Оцінку стану фосфорно-кальцієвого обміну у 48 хворих з ВСП при ВХ II ступеня від локальної вібрації проводили наступним чином: 24 пацієнтам призначали традиційне лікування, іншим – комбіноване, тобто традиційне + препарати альфа-ліпоєвої кислоти (АЛК) і L-карнітину. Всі хворі – робітники підприємств машинобудівних заводів України, які проходили обстеження й лікування в клініці НДІ гігієни праці та профзахворювань ХНМУ. Контрольну групу склали 33 практично здорові особи, які не зазнавали локальної вібрації. Традиційна схема лікування направлена на фармакологічну корекцію порушень дренажної функції гемодинаміки мікроциркуляторного судинного русла, периферійного мозкового і коронарного кровообігу, артеріальної гіпертензії, тканинної гіпоксії. Ця схема включала й симптоматичне лікування, що направлено на протизапальну терапію, корекцію чутливості і больового синдрому. При наявності цих симптомів призначали периферичні вазодилататори внутрішньовенно або в таблетках (серміон, актовегін, пентоксифілін), нестероїдні протизапальні препарати (диклофенак натрію, моваліс, наклофен). Використовували біогенні препарати – екстракт алое, ФІБС, які поєднували із введенням вітамінів групи В, нікотинової кислоти й внутрішньом'язовими ін'єкціями АТФ (1 мл 1% -вого розчину 2–3 дні зі збільшенням дози до 2 мл, що вводилася протягом 20 діб). Комбінована схема лікування передбачала використання на фоні традиційної схеми препаратів АЛК і L-карнітину як антиокси-

дантів і анаболічних модуляторів обмінних процесів. АЛК призначали хворим у вигляді внутрішньовенного ін'єкційного розчину 24 мл препарату, розведеного в 250 мл ізотонічного розчину натрію хлориду (відповідає 600 мг АЛК), 1 раз на добу протягом 10–15 днів, з наступним переходом на прийом її таблетованої форми в дозі 1200 мг на добу терміном до одного місяця. L-карнітин призначали в дозі 900 мг на добу в 3 прийоми курсом 2 тижні.

Вміст паратирину і кальцитоніну в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу за допомогою стандартних наборів реактивів. Вміст неорганічного фосфору в сироватці крові визначали за реакцією відновлення фосфорно-молібденової кислоти. Після осадження білків у центрифугаті залишається неорганічний фосфор, який при взаємодії з молібденовою кислотою утворює фосфорно-молібденову кислоту. Остання відновлюється аскорбатом до синього фосфорно-молібденового комплексу, інтенсивність фарбування якого прямо пропорційна концентрації неорганічного фосфору в біологічному субстраті [5]. Вміст загального кальцію в сироватці крові визначали фотометричним методом, заснованим на реакції із гліоксаль-біс-(2-оксіанілом), що утворює з іонами кальцію в лужному середовищі комплекс червоного кольору, інтенсивність якого визначали фотометрично [6]. Отримані дані статистично обробили [7].

Результати та їх обговорення. Вміст паратирину, кальцитоніну, кальцію і фосфору практично досягав рівня контролю після введення у схему лікування L-карнітину і АЛК (таблиця). При традиційній схемі лікування ці показники достовірно відрізнялися від показників контрольної групи й практично не відрізнялися від показників до лікування, за винятком вмісту фосфору, який підвищувався на 82%. Комбінована терапія призводила до зниження вмісту

Показники фосфорно-кальцієвого обміну у хворих з вегетативно-сенсорною поліневропатією при вібраційній хворобі II ступеня до і після лікування (M±m)

Показник	Контроль (n=33)	До лікування (n=48)	Після лікування	
			традиційного (n=24)	комбінованого (n=24)
Паратирин, пг/л	458±32	804±68*	637±56*	502±49 [#]
Кальцитонін, пмоль/л	18,6±1,2	9,4±0,7*	10,4±0,9*	16,8±1,2 [#]
Кальцій, ммоль/л	2,34±0,20	4,09±0,27*	3,65±0,31*	2,79±0,22 [#]
Фосфор, ммоль/л	1,32±0,12	0,71±0,06*	1,29±0,11* [#]	1,35±0,12 [#]

Примітка. p<0,05; * достовірність порівняно з контролем; [#] порівняно з показниками до лікування.

паратирину на 38 % і кальцію на 32 %, а також до підвищення кальцитоніну на 79 % і фосфору на 90 %. Отримані результати дозволяють зробити висновок щодо нормалізації фосфорно-кальцієвого обміну у хворих з ВСП при ВХ II ступеня, відновлення балансу між факторами, що ініціюють кальцифікацію судин і захищають судинну стінку від відкладення солей кальцію.

АЛК займає важливе місце серед антиоксидантів, що утворюються в організмі природним шляхом. За хімічною будовою це 1,2-дитіолан-3-пентаноева кислота ($C_8H_{14}O_2S_2$). У людини АЛК синтезується в печінці та інших тканинах. Спочатку ліпоева (тіоктова) кислота була відома як незамінний біохімічний кофактор мітохондріальних мультиферментних комплексів – піруват- і α -кетоглутаратдегідрогеназного, які є провідними генераторами протонів водню для дихального ланцюга – основного джерела синтезу макроергічних сполук (АТФ) [8]. Виявлено, що АЛК і проміжний продукт її обміну – дигідроліпоева кислота є потужними антиоксидантами. АЛК призводить до зниження в організмі процесів ПОЛ, окисної модифікації білків, які є характерними для ВСП при ВХ [9, 10].

Як анаболічний модулятор метаболічних процесів останнім часом розглядають L-карнітин (карнікор). Ця сполука відноситься до вітаміноподібних водорозчинних речовин. Уперше виділена з екстрактів м'язової тканини. За структурно-метаболічними властивостями є близькою до карнозину, який приймає участь у біохімічних процесах м'язової тканини. Утворюється в ланцюзі метаболічних перетворень із двох незамінних амінокислот – лізину і метіоніну за наявності молекулярного кисню, 2-оксоглутарату, аскорбату й відновленого заліза. Підвищує утворення енергії в ди-

хальному ланцюзі мітохондрій різних органів і тканин, що забезпечує цим структурним компонентам високу стійкість до шкідливих факторів, у тому числі й вібраційному впливу на організм. Енергопродуктивна дія L-карнітину в сукупності з його анаболічною дією сприятливо позначається на нормалізації структурно-метаболічних процесів при розвитку різних патологічних станів з боку органів, систем і функцій організму. Крім того, карнітин сприятливо впливає на функцію кісткової мускулатури і серцевих м'язів, виводить аміак з організму, надлишки молочної кислоти, а також допомагає зняти стрес, впливаючи на центральну нервову систему [11].

Таким чином, використання препаратів АЛК і L-карнітину дозволяє скорегувати напрямок метаболічних процесів, стан біоенергетики і відновлювальних синтезів, а також прискорити процес видужання хворих з ВСП при ВХ II ступеня.

Висновки

1. Застосування традиційної схеми лікування призводить до незначної нормалізації показників фосфорно-кальцієвого гомеостазу у хворих з вегетативно-сенсорною поліневропатією при вібраційній хворобі II ступеня.

2. Застосування комбінованої схеми лікування з використанням препаратів альфа-ліпоевої кислоти і L-карнітину призводить до суттєвої нормалізації показників фосфорно-кальцієвого обміну.

3. Використання препаратів альфа-ліпоевої кислоти і L-карнітину супроводжується корекцією моніторингових метаболічних показників (вмісту паратирину, кальцитоніну, загального кальцію, фосфору), що може значно оптимізувати патогенетичну терапію досліджуваної патології.

Література

1. Артамонова В.Г. Некоторые современные аспекты патогенеза вибрационной болезни / В.Г. Артамонова // Мед. труда и пром. экология. – 1999. – № 2. – С. 1–4.
2. Оржешковський В. Сучасні аспекти діагностики та лікування полінейропатії / В. Оржешковський, В. Малий // Ліки України. – 2004. – № 11. – С. 64–68.
3. Практическое значение исследований информационного гомеостаза в клинике вибрационной болезни / А.Е. Бессонов, А.А. Пенкнович, Е.А. Крысанова, Н.Ю. Дудина // Профзаболевания. – 2005. – № 4–5. – С. 24–28.
4. Abedin M. Vascular calcification. Mechanisms and clinical ramifications / M. Abedin, Y. Tintut, L.L. Demer // Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. – 2004. – V. 24. – P. 1161–1170.
5. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / В.С. Камышников. – Минск, 2003. – Т. 1. – С. 409–412.
6. Камышников В.С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика / В.С. Камышников. – Минск, 2003. – Т. 2. – С. 307–309.

7. Боровиков В.А. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере / В.А. Боровиков. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.
8. Корпачев В.В. Лекарственные формы тиоктовой кислоты / В.В. Корпачев, М.И. Борщевская // Фармакология. – 2005. – № 6. – С. 16–23.
9. Бустаманте Д. Метаболизм альфа-липоевой кислоты в печени при различных формах патологии / Д. Бустаманте, Д. Лодж, Л. Маркоччи // Междунар. мед. журнал. – 2001. – № 2. – С. 133–141.
10. Козачок Н.Н. Применение липоевой кислоты в клинической практике / Н.Н. Козачок, М.Н. Селюк // Мистецтво лікування. – 2003. – № 5. – С. 75–77.
11. Tanphaichitr V. Carnitine metabolism and human carnitine deficiency / V. Tanphaichitr, P. Leelahagul // Nutrition. – 1993. – V. 9 (3). – P. 246–254.

СОСТОЯНИЕ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА У БОЛЬНЫХ С ВЕГЕТАТИВНО-СЕНСОРНОЙ ПОЛИНЕВРОПАТИЕЙ ПРИ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНИ В УСЛОВИЯХ ТРАДИЦИОННОЙ И КОМБИНИРОВАННОЙ СХЕМЫ ЛЕЧЕНИЯ

В.А. Капустник, Л.А. Полякова, С.А. Стеценко

Вегетативно-сенсорная полиневропатия при вибрационной болезни II степени характеризуется нарушением состояния фосфорно-кальциевого обмена, что подтверждается повышением в сыворотке крови содержания паратирина и кальция, снижением кальцитонина и фосфора. Применение на фоне традиционной схемы лечения препаратов альфа-липоевой кислоты и L-карнитина приводит к существенной нормализации содержания данных показателей. Использование названных препаратов может значительно оптимизировать патогенетическую терапию изучаемой патологии.

Ключевые слова: вегетативно-сенсорная полиневропатия, вибрационная болезнь, фосфорно-кальциевый обмен, патогенетическая терапия.

PHOSPHATE-CALCIUM HOMEOSTASIS STATE OF PATIENTS WITH VEGETOSENSORIC POLYNEUROPATHIA DURING VIBRATIONAL DISEASE AT CONDITIONS OF TRADITIONAL AND COMBINED SCHEMES OF TREATMENT

V.A. Kapustnyk, L.A. Polyakova, S.A. Stetsenko

Vegetosensoric polyneuropathia during vibrotional disease of II degree is characterized by disturbance of phosphate-calcium homeostasis state which is proved by increase in blood serum parathormone and Ca^{2+} contents and decrease in calcitonine and phosphate contents. Application of α -lipoic acid and carnitin containing medical preparations on background of traditional treatment scheme results in pronounced normalization of the mentioned indexes. These medical preparation usage may significantly optimize pathogenic therapy of the investigated pathology.

Key words: vegetosensoric polyneuropathia, vibrational disease, phosphate-calcium homeostasis, pathogenic therapy.

Поступила 24.12.09

ЮВІЛЕЇ

КАФЕДРА МЕДИЧНОЇ І БІООРГАНІЧНОЇ ХІМІЇ.
ДО 55-РІЧЧЯ СУЧАСНОГО ІСТОРИЧНОГО ЕТАПУ РОЗВИТКУ КАФЕДРИ

*Г.О. Сирова, І.В. Завгородній, Л.Г. Шаповал, В.М. Петюніна,
В.Д. Чеховський, В.О. Макаров, Н.М. Ткачук, О.Л. Томіліна,
С.А. Наконечна, Л.Л. Замизайло, С.М. Козуб,
Ж.М. Перцева, Г.М. Балабайченко*

Харківський національний медичний університет

Історія кафедри хімії ХНМУ бере початок на медичному факультеті Імператорського Харківського університету (нині ім. В.Н. Каразіна). В дореволюційний період хімію на медичному факультеті природничого відділення фізико-математичного факультету викладали такі видатні вчені, як М.М. Бекетов, І.П. Осипов, Г.Є. Мухін, К.А. Красуський, В.Ф. Тимофеев, М.А. Валяшко. М.М. Бекетов прославив Харківський університет науковими дослідженнями в галузі фізичної хімії. І.П. Осипов, один із вихованців М.М. Бекетова, був автором двох підручників з неорганічної й органічної хімії, прекрасним педагогом. В.Ф. Тимофеев викладав технічну, аналітичну й органічну хімію, вів заняття з якісного, кількісного й технічного аналізу, започаткував дослідження неводних розчинів. М.А. Валяшко першим у Росії використав спектральний аналіз для вивчення структури органічних сполук, був доктором хімічних і фармацевтичних наук, багато його робіт було присвячено дослідженню тонкої структури органічних сполук: вивчена реакційна спроможність деяких функціональних груп, таутомерія та ізомерія, утворення міжмолекулярного водневого зв'язку у розчинах та ряд інших питань.

Після Жовтневої революції на медичному факультеті була виділена самостійна кафедра хімії, якою спочатку завідував проф. *Г.Ю. Тимофеев*, учень І.П. Осипова. Г.Ю. Тимофеев був блискучим лектором, педагогом, великим вченим у галузі електрохімії. Наукова діяльність молодого талановитого вченого розпочалася навесні 1903 р., коли його студентська робота «Нарис кінетичної теорії розчинів (теорія Вант-Гоффа–Арреніуса)» здобула золоту медаль фізико-математичного факультету Харківського університету. Під керівництвом Д.П. Хрущова Г.Ю. Тимофеев виконав роботу «Электродитическая диссоциация и концентрационные гальванические пары». З 1908 р. він працював за кордоном у лабораторії Бредіга (Гейдельберг), де вивчав реакцію розпаду мурашиної кислоти на водень і вугільний ангідрид під впливом металевого родію, а потім у професора Ле-Шател'є в Парижі і в лабораторії Кюгена в Утрехті (Голландія). При поверненні до Харкова Г.Ю. Тимофеев оформив свої дослідження у вигляді магістерської дисертації під назвою «О влиянии давления на электродвижущую силу», яку успішно захистив у 1913 р. Після захисту магістерської дисертації розпочав нову серію робіт, присвячених вивченню неводних розчинів. З 1914 р. разом зі своїми учнями Л.М. Андреасовим і В.А. Кравцовим Г.Ю. Тимофеев детально вивчає реакцію утворення трихлороцтоамілового ефіру в різних органічних розчинниках і їх сумішах. У 1921 р. обраний на кафедру неорганічної хімії у Харківському інституті народної освіти. З 1922 по 1924 р. був деканом факультету професійної освіти. Одночасно Гаврила Юхимович працював у Харківському медичному інституті, де у 1920–1926 рр. очолював кафедру хімії.

Після передчасної смерті Г.Ю. Тимофеева (1926 р.) кафедрою хімії ХМІ керував проф. *Ф.П. Голев* (1926–1929), а потім *С.М. Гапон*.

Є.М. Гапон, ще будучи студентом і аспірантом, опублікував 12 оригінальних наукових праць про метод визначення молекулярної маси, будову комплексних сполук, дифузію неелектролітів, гідратацію іонів, внутрішній тиск і теплові коливання твердих речовин. У 1929 р. за конкурсом був обраний професором, керівником кафедри неорганічної хімії Харківського медичного інституту, де пропрацював два роки. Наприкінці 1930 р. він переїхав до Москви. Науковий спадок Є.М. Гапона – це 167 оригінальних наукових робіт, це два підручники «Неорганічна хімія для медиків» і «Фізична хімія для медиків» (обидва у 1932 р.).

З 1930 по 1955 р. кафедрою неорганічної хімії керував проф. *Т.В. Асс*. Ще у студентські роки він вивчав питання впливу нейтральних солей на швидкість мультаротації глюкози. З 1928 р. викладав у Харківському медичному інституті курс фізичної хімії і одночасно керував дослідницькими лабораторіями в харківських інститутах праці, прикладної хімії, Українському експериментальній медицині. У червні 1938 р. ВАК присудив Т.В. Ассу вчену ступінь кандидата хімічних наук без захисту дисертації. У 1941 р. разом з медінститутом проф. Т.В. Асс евакуювався до Чкалова (Оренбург). У складних умовах евакуації була організована кафедра і налагоджений педагогічний процес. Не припинялася й наукова робота. Товій Вікторович брав активну участь у роботі науково-технічної ради Чкаловської облради депутатів трудящих, багато часу та енергії віддавав консультативній роботі на підприємствах і заводах міста. За його безпосередньою участю були вирішені питання корозії, отримання бромів із Солилецьких шахтових вод тощо. Тоді ж він виконав дуже важливу практичну роботу для воєнної промисловості «Хромування металів». Після повернення з евакуації кафедра була розміщена на новому місті, добре обладнана відповідно до потреб учбової й наукової роботи. Т.В. Асс є автором 30 наукових праць, під його керівництвом підготовлено і захищено 5 кандидатських дисертацій.

Кафедру органічної хімії в цей же період очолював професор *Ю.О. Габель* (1931–1949 рр.). Предметом ранніх досліджень Юрія Орестовича було вивчення різноманітних реакцій α -окислів, їх взаємодії з амінами. Працюючи в 20-х рр. за сумісництвом в Інституті прикладної хімії, вчений зайнявся вивченням складу тютюну, надрукував брошуру «Хімія тютюну». Пізніше, в 30-х рр., його увагу привертає хімія похідних барбітурової кислоти, зв'язок їх будови з фізіологічною активністю. Цьому сприяв початок праці Ю.О. Габеля у Харківському медичному інституті, де він стає завідувачем кафедрою органічної хімії. У 1934 р. Юрію Орестовичу присвоюють вчене звання професора, а в 1940 – наукову ступінь доктора хімічних наук після захисту дисертації з хімії похідних барбітурової кислоти. В цей же час виходить у світ його підручник з хімії гетероциклічних сполук. Напередодні війни Ю.О. Габель та його співробітники розпочинають дослідження в галузі сульфамілідних препаратів. Під час евакуації ХМІ досліди Юрія Орестовича призупинились, але він займається вивченням отруйної речовини, яка міститься у просі, кинутому на полі взимку. Це була одна із складових частин великої роботи харківських медиків у Чкалові, пов'язаної з вивченням септичної ангіни. У післявоєнні роки, повернувшись до Харкова, Юрій Орестович продовжує роботу в університеті, поєднуючи її, як і раніше, з завідуванням кафедрою в медичному інституті. В університеті він у 1945 р. створює першу, єдину в країні кафедру хімії гетероциклічних сполук, стає директором Інституту хімії. При Інституті хімії постійно працює науковий семінар, що поєднує інтереси хіміків, медиків і біологів. Ю.О. Габель випускає «Педагогічний заповіт», в якому дає коротенькі зауваження для викладача. Ці постулати, написані півстоліття тому, дуже актуальні і в наші часи. У 1947 р. під керівництвом Ю.О. Габеля були розпочаті роботи з отримання синтетичних аналогів пеніциліну, він публікує велику оглядову статтю про антибіотики, пропонує їх класифікацію. На жаль, вчений помер у травні 1949 р. в розквіті своєї наукової, педагогічної та суспільної діяльності від тяжкої невиліковної хвороби.

У 1955 р. була організована єдина кафедра загальної хімії, якою до 1962 р. завідував доцент *Ф.М. Глебов*. Він закінчив Кам'янець-Подільський хімічний інститут ім. К. Лібкнехта у 1930 р., отримав спеціальність інженера-хіміка. Наукову діяльність розпочав у 1938 р. в Українському санітарно-хімічному інституті. Федір Матвійович був учасником Великої Вітчизняної війни. У 1946–1947 рр. займався кількісним визначенням кальцію в продуктах харчування нефелометричним титруванням та в крові людей, що харчуються хлібом, збагаченим солями кальцію. Дисертаційна робота на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук була присвячена вивченню впливу хліба, збагаченого солями кальцію, на кальцієвий обмін, яку він успішно захистив у 1950 р. У 50-х рр. Ф.М. Глебов проводив дослід-

ження якісного хімічного напівмікроаналізу різноманітних мінеральних вод. Вперше в Україні він застосував напівмікрометод аналізу в учбовому процесі медичного закладу в Харківському медичному інституті. Федір Матвійович був добрим, вдумливим педагогом, володів технікою експерименту в проведенні науково-дослідної роботи, проводив заняття з неорганічної хімії на високому академічному рівні. Лекції Ф.М. Глебова, зі слів проф. Л.М. Андреасова, були суттєво насиченими як за формою, так і за складом. Помер Ф.М. Глебов у 1964 р.

З 1962 по 1968 р. кафедрою загальної хімії завідував проф. *Л.М. Андреасов*. Шлях в науці він розпочав учнем і лекційним асистентом проф. Г.Ю. Тимофєєва, а далі сам читав ряд курсів, насамперед «Неорганічну хімію» і «Кількісний аналіз». Його лекції, які добре ілюструвались, захоплювали студентів. Наукові дослідження Леона Михайловича були зосереджені головним чином на проблемі розподілу карбонових кислот поміж водною і органічною фазами. Вчений розробляв питання сольватації у неводних розчинах. Він є автором близько 50 наукових і літературних праць, описав життя й діяльність Г.Ю. Тимофєєва, Д.П. Турбаби, І.П. Осипова, А.І. Ходнева, діяльність фізико-математичного товариства при Харківському університеті. Під його редакцією виходили підручники й посібники з неорганічної і загальної хімії. Леон Михайлович активно займався фотографією й приділяв багато уваги вивченню її наукових основ. З 1954 р. читав для студентів університету факультативний курс з фотографії та кінематографії. Нагороджений орденом Леніна. Інтереси вченого були вельми різноманітними. Помер Л.М. Андреасов 30 січня 1976 р. на 85-му році життя.

З 1969 по 1977 р. кафедру очолював доцент *П.М. Козарезенко*, який закінчив хімічний факультет Харківського державного університету ім. О.М. Горького у 1948 р., здобувши спеціальність «аналітична хімія». Більшість наукових досліджень П.М. Козарезенка присвячена розробці тонких аналітичних методів визначення мікрокількостей елементів у біологічних об'єктах, пошукам біологічно активних речовин. У 1953 р. був прийнятий на роботу до Харківського медичного інституту асистентом. Наукова діяльність Павла Михайловича в 50-х рр. була присвячена визначенню мікроелементів цинку і міді в крові й сечі хворих на хронічні захворювання (bronхіальна астма і гіпертонія), а також у водах Березівській і Миргородській. У 1962 р. захистив кандидатську дисертацію на здобуття вченого ступеня кандидата біологічних наук, а у 1965 р. отримав звання доцента. У 60–70-х рр., продовжуючи вивчати вміст мікроелементів у біологічних рідинах хворих на хронічні захворювання, поширив спектр досліджуваних хвороб, збільшилась і кількість досліджуваних ним мікроелементів. Окрім цинку й міді, Павло Михайлович займався визначенням кобальту, мангану і свинцю в природних мінеральних водах України і Кавказу. Розробляв для своїх досліджень методи осадження, полярографії і спектрографії. Проводив позапланові роботи з визначення мікроелементів у паводкових ґрунтових водах і водах річок міста Харкова. У 1968 р. П.М. Козарезенко був обраний на посаду завідувачого кафедрою загальної хімії ХМІ. У науково-дослідній роботі кафедри того часу слід виділити два напрямки: фізико-хімічні дослідження жовчі хворих на хронічний холецистит і синтез, дослідження й застосування неіоногенних поверхнево-активних речовин (ПАР). Дослідження ПАР проводилися разом з лабораторією м'яких лікарських форм ХНІХФІ. Інші наукові роботи співробітників кафедри проводилися разом з кафедрою біохімії ХМІ, кафедрами технічної хімії й аналітичної хімії ХДУ. Помер Павло Михайлович у 1978 р.

З 1978 по 1989 р. кафедру очолював доцент *В.Г. Хухрянський*. Науковий напрям кафедри в той період – синтез речовин, що поліпшують лецитино-холестеринову рівновагу в організмі. Була виконана робота із застосування емалей у харчовій і медичній промисловості. Результати роботи були впроваджені у народному господарстві з великим економічним ефектом. Проводилися дослідження з розробки силіконового відтисного матеріалу для використання у медичній практиці. Проводилися пошук синтезу і дослідження воскових композицій – аналогів природних восків. За цей період співробітниками кафедри було отримано 2 патенти, 40 авторських свідоцтв, зроблено десятки раціоналізаторських пропозицій, опубліковано більше 100 робіт.

З 1989 р. по 2004 г. кафедру очолювала доцент *Л.Г. Шаповал*, яка є автором 120 наукових праць, 15 авторських свідоцтв і 2 патентів з технології неорганічних речовин і проблем екології й захисту оточуючого середовища, 2 учбових посібників, 60 статей, 5 раціональних пропозицій, понад 50 методичних вказівок для студентів. Л.Г. Шаповал закінчила Український заочний політехнічний інститут і аспірантуру при НДОХІМ. У 1979 р. захистила дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата технічних наук за темою «Розробка без-

відходної технології виробництва регенеративних кисневмісних речовин». З 1964 по 1980 р. займалась дослідженнями, які стосувалися розробки кисневмісних продуктів для систем життєзабезпечення, колективних і індивідуальних засобів захисту, у тому числі для шахтних рятівників. Результати роботи захищені авторськими свідоцтвами. Останні 20 років займалася питаннями, пов'язаними з екологією екосистем, моніторингом хіміко-фармацевтичних виробництв у контексті розвитку біотехнології розкладу детергентів. Під керівництвом Л.Г. Шаповал розроблялися наукові теми з охорони навколишнього середовища у районах розміщення виробництв хімічної й фармацевтичної промисловості у зв'язку з еколого-гігієнічним обґрунтуванням і еколого-біологічним прогнозуванням потенційної загрози дії на біологічні об'єкти групи окислювачів, нітрогеновмісних сумішей, похідних фенолу і етоксилату. На основі отриманих дослідних даних встановлювалися нешкідливі рівні вмісту забруднювачів у воді водоймищ.

З 2004 по 2009 р. кафедрою керував доктор медичних наук, проф. *І.В. Завгородній*, який у 1986 р. закінчив санітарно-гігієнічний факультет ХМІ і в 1991 р. достроково очну аспірантуру. У тому ж 1991 р. захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за темою «Токсиколого-гигиеническая характеристика производства красителей кубозолей на основе тиоиндиго», а в 2003 р. докторську дисертацію «Закономірності формування комплексу професійних чинників та профілактика їх шкідливого впливу на здоров'я робітників шкіряного виробництва». *І.В. Завгородній* є автором 164 наукових праць, 4 деклараційних патентів на винахід, численних методичних рекомендацій для студентів. Під керівництвом Ігора Володимировича на кафедрі була започаткована науково-дослідна робота «Встановлення закономірностей токсикодинаміки та токсикокінетики хімічних сполук в умовах холодного стресу», яка продовжується дотепер.

У 2009 р. кафедру очолила *Сирова Ганна Олегівна*, яка у 1988 р. закінчила Харківський фармацевтичний інститут. Працювала в практичній фармації, викладачем у Харківському базовому медичному училищі № 1. Була базовим методистом, з 1999 р. – здобувачем на кафедрі фармакології та медичної рецептури ХДМУ. У 2005 р. захистила дисертаційну роботу на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за темою «Антистрессова активність блокаторів ренін-ангіотензинової системи». З лютого 2005 р. *Г.О. Сирова* працювала на кафедрі фармакології та медичної рецептури ХНМУ спочатку асистентом, а потім доцентом. *Г.О. Сирова* має більше 60 наукових статей, 10 деклараційних патентів України на винахід.

Співробітники кафедри завжди брали активну участь в учбово-методичних і наукових конференціях з питань, пов'язаних з дослідженнями шляхів активізації пізнавальної діяльності студентів у процесі освоєння ними хімічних дисциплін, а також з розробкою науково-технічних основ охорони навколишнього середовища.

Література

1. *Андреасов Л.М.* Жизнь и деятельность профессора И.П. Осипова / Л.М. Андреасов // Тр. научн.-иссл. ин-та химии и хим. ф-та ХГУ. – Харків, 1954. – Т. 11. – 261 с.
2. *Бекетов Н.Н.* Выдающиеся русские физикохимики XIX века / М.М. Андрусев, Е.М. Андрусева – М.: Просвещение, 1977. – 128 с.
3. *Мчедлов-Петросян Н.О.* До 140-річчя з дня народження В.Ф. Тимофеева / Н.О. Мчедлов-Петросян // Вісник Харк. нац. ун-ту. – 1998. – № 410. – Хімія. – Вип. 1. – С. 17–19.
4. *Лаврушина В.Ф.* До 130-річчя з дня народження Н.А. Валяшко / В.Ф. Лаврушина // Вісник Харк. нац. ун-ту. – 2001. – № 532. – Хімія. – Вип. 7 (30). – С. 143–145.
5. *Атрощенко В.І.* Памяти профессора Н.А. Валяшко / В.І. Атрощенко, Б.М. Тютюнников // Тр. Харк. відділення Всесоюз. хім. товариства ім. Д.І. Менделеева. – 1958. – Т. I. – С. 56–59.
6. *Андреасов Л.М.* Жизнь и деятельность Г.Е. Тимофеева / Л.М. Андреасов // Из истории отечественной химии. – Харьков: Изд-во ХГУ, 1952. – С. 160–170.
7. *Давыдов А.Т.* Роль Е.И. Гапона в развитии физической химии / А.Т. Давыдов // Из истории отечественной химии. – Харьков: Изд-во ХГУ, 1952. – С. 186–197.
8. *Мчедлов-Петросян Н.О.* Евгений Никитич Гапон (1904–1950) / Н.О. Мчедлов-Петросян // Вісник Харк. нац. ун-ту. – 2000. – № 477. – Вип. 5 (28). – Хімія. – С. 163–164.
9. *Красовицкий Б.М.* Профессор Юрий Орестович Габель / Б.М. Красовицкий, Н.О. Мчедлов-Петросян // Вісник Харк. нац. ун-ту. – 1999. – № 454. – Хімія. – Вип. 4 (27). – С. 29–34.

**МАСЛОВСКИЙ СЕРГЕЙ ЮРЬЕВИЧ.
К 70-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ
И 45-ЛЕТИЮ НАУЧНО-ПЕДАГОГИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ**



7 июня 2010 г. исполнилось 70 лет со дня рождения заведующего кафедрой гистологии, цитологии и эмбриологии Харьковского национального медицинского университета доктора медицинских наук, профессора, академика Международной академии интегративной антропологии Масловского Сергея Юрьевича.

Сергей Юрьевич родился в г. Харькове в семье потомственных врачей. В 1957 г., следуя семейной традиции, он поступает на педиатрический факультет Харьковского медицинского института и с первого же курса начинает работать в студенческом научном кружке при кафедре нормальной анатомии под руководством доцента В.В. Бобина. Его научные интересы в этот период направлены на изучение сравнительной анатомии нервов и сосудов передней конечности. Обучаясь на 5-м и 6-м курсах института, он параллельно работал на кафедре судебной медицины под руководством проф. Н.Н. Бокариуса. Сергей Юрьевич активно занимался общественной работой, был заместителем председателя студенческого научного общества института, участвовал в художественной самодеятельности, занимался спортивным туризмом, спортивной гимнастикой, стрельбой.

После окончания института С.Ю. Масловский продолжил учёбу в аспирантуре при кафедре нормальной анатомии под руководством проф. Р.Д. Синельникова. За время учёбы в аспирантуре им были освоены анатомические и гистологические методы исследования, выполнена кандидатская диссертация «Нервы и сосуды предстательной железы человека и некоторых животных».

В 1967 г. после успешной защиты диссертации и присуждения учёной степени кандидата медицинских наук Сергей Юрьевич работает ассистентом кафедры нормальной анатомии. В 1968 г. проходит стажировку в 1-м Московском медицинском институте на кафедре нормальной анатомии под руководством академика Д.А. Жданова. Благодаря виртуозному владению анатомической техникой и особенно техникой препарирования им были созданы уникальные музейные препараты.

В период работы ассистентом Сергей Юрьевич занимался активной общественной деятельностью, был членом профкома института, секретарём совета по научной организации труда.

С 1972 г. он возглавлял службу научной медицинской информации института. По его инициативе были организованы отделы информации на факультетах и кафедрах, что в значительной степени повысило эффективность научно-исследовательской работы.

В 1973 г. ему было присвоено учёное звание доцента кафедры нормальной анатомии. Более 30 лет Сергей Юрьевич активно работал учёным секретарём Правления Харьковского научного общества анатомов, гистологов и эмбриологов под руководством проф. Р.Д. Синельникова. Он изучал влияние гипоксии на нервную систему предстательной железы, строение длинных трубчатых костей в местах прикрепления мышц-антагонистов и многое другое. Свои научные результаты С.Ю. Масловский неоднократно докладывал на научных съездах и конференциях, активно участвовал в работе Харьковского научного медицинского общества.

В 1973 г. ему было присвоено звание «Отличник здравоохранения СССР».

С 1975 по 1985 г., параллельно с работой доцентом кафедры нормальной анатомии, Сергей Юрьевич исполнял обязанности помощника проректора института по научной работе. В этот период под руководством акад. НАН Украины, проф. В.И. Грищенко была проведена существенная реорганизация в системе научных исследований института.

С.Ю. Масловский постоянно совершенствовал своё педагогическое мастерство, проводя практические занятия и читая лекции по различным разделам курса анатомии. Он много

работал со студентами-кружковцами, и его ученики завоёвывали призовые места на итоговых студенческих конференциях.

В 1985 г. С.Ю. Масловский оттачивал своё педагогическое мастерство на кафедре анатомии человека Киевского медицинского института под руководством проф. И.И. Бобрика.

В этот же период С.Ю. Масловский развивает новые направления в анатомической науке, одно из которых было выбрано в качестве темы докторской диссертации. Идеи С.Ю. Масловского получили одобрение в Киевском институте нейрохирургии и на кафедре оперативной хирургии и топографической анатомии Ленинградского медицинского института у проф. Е.М. Маргорина. Это направление было посвящено совершенствованию стереотаксических операций на головном мозге человека. Вдохновлённый важностью таких исследований для нейрохирургической практики, С.Ю. Масловский заканчивает докторскую диссертацию за 5 лет.

К моменту защиты диссертации в издательстве «Здоровье» вышел в свет «Стереотаксический атлас промежуточного мозга детей и подростков», подготовленный Сергеем Юрьевичем совместно с нейрохирургом О.А. Лапоноговым. Предисловие к этому уникальному изданию было написано академиком А.П. Ромодановым, который отметил, что такой атлас – единственный в мире и что он будет очень полезен для практического здравоохранения.

Защита докторской диссертации состоялась 17 октября 1985 г., а диссертация была названа лучшей диссертацией по анатомии за пять прошедших лет. Эта работа положила начало новому направлению в медицине «Стереотаксическая нейроморфология».

С осени 1986 г. С.Ю. Масловский занимает должность профессора кафедры анатомии института. Звание профессора ему было присвоено в 1987 г. В этой должности он проработал до января 1996 г.

В 1991 г. по инициативе С.Ю. Масловского в Харькове был создан специализированный Совет по защите кандидатских и докторских диссертаций по специальности «нормальная анатомия», в работе которого Сергей Юрьевич принимает активное участие, выступая в качестве официального и неофициального оппонента.

В этот период в работах учеников С.Ю. Масловского начинает развиваться новое направление по индивидуальной анатомической изменчивости структур головного мозга человека в системе стереотаксических координат.

В 1995 г. ректорат предложил С.Ю. Масловскому возглавить кафедру гистологии, цитологии и эмбриологии.

С первых дней работы в качестве заведующего кафедрой С.Ю. Масловский уделяет особое внимание совершенствованию учебного процесса. Увеличив количество компьютеров на кафедре, он совместно с аспирантом Харьковского технического университета радиоэлектроники О.Г. Авруниным создаёт оригинальную обучающую и контролируемую программу «Крок-1», по которой обучаются и тестируются все студенты.

Сергей Юрьевич совместно с И.И. Шеститко и А.М. Гаврилякой создал уникальный учебный видеофильм «Атлас микроскопических препаратов по цитологии, эмбриологии, общей гистологии и микроскопической анатомии». Как программа, так и атлас рекомендованы Всеукраинским совещанием заведующих кафедрами гистологии для внедрения во всех высших медицинских учебных заведениях страны.

Много сил и внимания С.Ю. Масловский уделяет подготовке научно-педагогических кадров, под его руководством защищаются кандидатские и готовятся к защите докторские диссертации. Авторитет С.Ю. Масловского в науке был оценён в масштабе страны – он был назначен членом экспертного Совета ВАК Украины.

С 2007 г. С.Ю. Масловский является председателем специализированного Совета по защите кандидатских и докторских диссертаций по специальности «нормальная анатомия» и «патологическая физиология».

На протяжении многих лет Сергей Юрьевич был заместителем главного редактора журнала «Медицина сегодня и завтра» и членом редакционной коллегии журнала «Экспериментальная и клиническая медицина», членом редколлегии ряда морфологических изданий. В настоящее время он является заместителем председателя редакционного совета названных журналов.

Совместно с Харьковским государственным техническим университетом радиоэлектроники им. получены два патента Украины: «Спосіб визначення зони нейрохірургічного

втручання при захворюваннях екстрапірамідної системи» и «Апарат для стереотаксичних операцій на глибоких структурах головного мозку».

С.Ю. Масловский продолжает участвовать в общественной жизни института и города, он является членом Президиума Харьковского медицинского общества, председателем Харьковского общества АГЭ, участвует в художественных выставках, демонстрируя свои акварели, осваивает новые музыкальные инструменты.

Художественный вкус Сергея Юрьевича нашёл воплощение в интерьере кафедры. Им принципиально по-новому оформлен вестибюль кафедры: установлено 10 барельефов корифеев мировой морфологии – Ф. Биша, К. Бэра, И. Мюллера, А.С. Догеля, К. Гольджи, М. Мальпиги, Я. Пуркинье, К. Вольфа, Т. Шванна, бюсты отечественных гистологов И.И. Мечникова и И.А. Беца, а также зарубежных – С. Рамона-и-Кахаля и Р. Келликера (последних – единственные в СНГ). В кабинете Сергея Юрьевича развёрнута постоянная экспозиция, насчитывающая более 100 его акварелей, техника исполнения которых поражает высоким мастерством.

Продолжая традиции харьковских морфологов, как в своё время В.П. Воробьев, Сергей Юрьевич с 1994 г. преподавал курс пластической анатомии в качестве профессора кафедры рисунка Харьковского художественно-промышленного института.

В свои 70 лет С.Ю. Масловский полон творческих сил и замыслов, читает полный курс лекций на кафедре, работает со студентами-кружковцами, соискателями и аспирантами и не отказывает себе в удовольствии выезжать на охоту и горнолыжные трассы. Постоянно принимает участие в спортивных мероприятиях университета.

Учёный высокого уровня, опытный и строгий учитель, хороший организатор, обязательный и добросовестный человек – таким его знают в нашем университете, в Украине и за её пределами.

Медицинская общественность, администрация Харьковского государственного медицинского университета, коллектив кафедры, ученики, студенты, коллеги и друзья сердечно поздравляют юбиляра, желают ему здоровья, огромного счастья, семейного благополучия и новых творческих достижений.

МИХАЙЛОВ БОРИС ВЛАДИМИРОВИЧ. К 60-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ



Михайлов Борис Владимирович родился 19 июня 1950 г. в семье врачей. После окончания с отличием Курского государственного медицинского института в 1974 г. на протяжении 20 лет работал в Украинском НИИ клинической и экспериментальной неврологии и психиатрии им. В.П. Протопопова (Харьков). С 1995 по 2000 г. был проректором по научной работе Харьковского института усовершенствования врачей. С 1999 г. по настоящее время является заведующим кафедрой психотерапии Харьковской медицинской академии последипломного образования. В 1982 г. защитил кандидатскую диссертацию, в 1994 – докторскую.

Б.В. Михайлов внёс значительный вклад в разработку широкого круга проблем психотерапии, психиатрии, нейрофизиологии, медицинской психологии. Им разработана клиническая психотерапия соматоформных расстройств, создана система психотерапии для работников МВД и МО Украины, изучены нейробиологические механизмы реализации психотерапии, проблемы психофармакотерапии, исследованы клиничко-патофизиологические механизмы и терапия расстройств сна, разработаны основы психотерапии в спорте, биоинформационная концепция патогенеза психических расстройств, создана концепция образования медицинских психологов. За цикл научных работ он стал лауреатом премии им. В.П. Протопопова научно-практического общества неврологов, психиатров и наркологов Украины.

Работая более 10 лет главным внештатным специалистом Министерства здравоохранения Украины по специальностям «Психотерапия» и «Медицинская психология», Б.В. Михайлов внёс большой вклад в организацию психотерапевтической сети Украины, издание отраслевых приказов, введение новой специальности – медицинская психология.

Под редакцией Б.В. Михайлова издан первый в Украине учебник по психотерапии. Он является автором более 450 научных работ в отечественных и зарубежных изданиях по различным проблемам психиатрии, психотерапии, медицинской психологии, наркологии, в том числе 15 монографий и учебных пособий.

Профессор Б.В. Михайлов имеет опыт международных связей, неоднократно представлял Украину за рубежом. В 1986–1988 гг. работал главным врачом советских лечебно-профилактических учреждений в Ливии. В 1989–1991 гг. стажировался по проблемам алкогольной и химической зависимости в США. Был участником I и II Всемирных конгрессов по психотерапии в Вене, XII Всемирного съезда психиатров в Гамбурге, XVII Европейского конгресса по психиатрии в Мюнхене, членом правительственной делегации Украины в Хельсинки.

Б.В. Михайлов принимал непосредственное участие в организации I, II и III Национальных конгрессов неврологов, психиатров и наркологов Украины, многочисленных научно-практических конференций по проблемам психотерапии, психиатрии, медицинской психологии, сексологии и др. Он является членом редакционных коллегий восьми профессиональных медицинских изданий.

Б.В. Михайлов вносит большой вклад в подготовку научно-педагогических кадров. Под его руководством разработаны новые образовательные и аттестационные программы по психотерапии. Лично им подготовлены 4 доктора и 24 кандидата медицинских наук, готовится ряд докторских, кандидатских и магистерских работ. Под его непосредственным руководством за последние 10 лет повысили свою квалификацию около 3000 врачей, что в целом улучшило уровень предоставления медицинской помощи в Украине.

Профессор В.Б. Михайлов является президентом Национальной лиги психотерапии, психосоматики и медицинской психологии Украины, вице-президентом Ассоциации психо-

терапевтов и психоаналитиков Украины, членом Президиума научно-практического общества неврологов, психиатров и наркологов Украины, академиком АН высшего образования Украины. Б.В. Михайлов отмечен почётными грамотами МЗ Украины, Главного управления здравоохранения Харьковской областной госадминистрации, научно-практического общества неврологов, психиатров и наркологов Украины.

Благодаря высокому профессионализму врача-психотерапевта, организационным способностям, высокому педагогическому мастерству, старательному отношению к работе, порядочности и щедрости, Борис Владимирович Михайлов заслуженно пользуется авторитетом и уважением сотрудников и врачей города, области и всей Украины.

ОЛЬХОВСЬКИЙ ВАСИЛЬ ОЛЕКСІЙОВИЧ. ДО 55-РІЧЧЯ З ДНЯ НАРОДЖЕННЯ



30 квітня виповнилося 55 років з дня народження доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри судової медицини та основ права ім. засл. професора М.С. Бокаріуса Харківського національного медичного університету, декана 2-го медичного факультету, члена-кореспондента Міжнародної академії інтегративної антропології Василя Олексійовича Ольховського.

Народився В.О. Ольховський в с. Кленове Богодухівського району Харківської області в селянській родині. Після закінчення із золотою медаллю середньої школи в м. Богодухові у 1972 р. він вступив до Харківського медичного інституту, навчався на лікувальному факультеті і вже на студентській лаві зарекомендував себе як вдумливий, охочий до знань студент, що відповідально ставиться до навчання, займається у студентському науковому гуртку, бере активну участь у громадському житті інституту. У 1978 р. В.О. Ольховський

з відзнакою закінчив інститут і був рекомендований інститутською Вченою радою на наукову роботу. Протягом трьох років потім навчався в аспірантурі за спеціальністю «анатомія людини», набував теоретичних знань і практичних навичок під керівництвом проф. В.В. Бобіна. З 1981 р. працював асистентом на кафедрі нормальної анатомії, брав активну участь у науково-дослідницькій діяльності кафедри. Зарекомендував він себе і як добрий організатор студентських справ.

В 1984 р. В.О. Ольховський захистив дисертацію на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за темою «Макромикроскопическая анатомия и миелоархитектоника нервов жевательных мышц человека». У 1987 р. йому присвоєно вчене звання доцента. В цей час Василь Олексійович напружено працює над науковою темою кафедри з проблеми «Функціональна анатомія». Добре володіючи сучасними морфологічними методами наукових досліджень, він розробляє тему «Вікові особливості мієлоархітекtonіки шкірних гілок трійчастого нерва людини». Вдосконалюється його педагогічна майстерність, студенти охоче відвідують його заняття, він керує студентським науковим гуртком. На кафедрі з успіхом займається організацією роботи Музею становлення людини, який на початку 30-х років минулого сторіччя створив академік В.П. Воробйов; в інституті протягом декілька років виконує обов'язки відповідального секретаря приймальної комісії, згодом вченого секретаря Вченої ради із захисту докторських дисертацій за спеціальністю «нормальна анатомія». У 2000 р. на III конгресі Міжнародної академії інтегративної анатомії доцента В.О. Ольховського обрано членом-кореспондентом даної академії за ряд публікацій із проблем інтегративної антропології й участь у написанні навчального посібника «Основи антропології».

У травні 2003 р. В.О. Ольховського за конкурсом було обрано завідувачем кафедри судової медицини та основ права ХДМУ. У 2004 р. він закінчує спеціалізовані курси у Харківській медичній академії післядипломної освіти і отримує звання лікаря-спеціаліста судово-медичної експертизи. У тому ж році за науковою консультацією проф. В.М. Лупиря він захистив докторську дисертацію «Закономірності і формування нейротканинних відношень шлунка людини на етапах онтогенезу» і в лютому 2005 р. отримав вчене звання професора кафедри судової медицини та основ права. Працюючи над поглибленням своїх теоретичних і практичних знань, у 2006 р. В.О. Ольховський вступив до Національної юридичної академії України ім. Ярослава Мудрого, яку з відзнакою закінчив у 2009 р., отримавши базову вищу освіту за спеціальністю «Право» і здобув кваліфікацію бакалавра юриста.

Зараз В.О. Ольховський успішно працює над відновленням колишнього авторитету кафедри судової медицини ХНМУ у професійних колах, підвалини якого заклали у свій час

відомі судові медики професори батько й син М.С. і М.М. Бокаріуси. Оволодівши сучасними методами судово-медичних досліджень трупів і експертизи живих осіб, Василь Олексійович вмів керувати виконанням науково-дослідної роботи кафедри «Достовірність висновків експерта при судово-медичній діагностиці причин смерті та освідченні живих осіб». Його високі професійні і людські здібності ярко проявляються в педагогічній роботі. Колеги відмічають, що висока ерудиція, глибоке знання предмета і добре володіння ним приваблюють до В.О. Ольховського студентську молодь. Він багато працює із молодими асистентами, які прийшли на кафедру, керує роботою інтернів, аспірантів і здобувачів кафедри. Про наукову зрілість і організаційні здібності В.О. Ольховського свідчить той факт, що на кафедрі під його керівництвом створюються комп'ютерні мультимедійні і тестові програми, збільшилася кількість викладачів, що викладають предмет для іноземних студентів англійською мовою, з 2006 р. поновлено навчання лікарів-інтернів за спеціальністю «судово-медична експертиза». За період завідування кафедрою під керівництвом В.О. Ольховського зі спеціальності «судова медицина» підготовлено й захищено 5 кандидатських дисертацій і одна магістерська робота, у стадії підготовки ще 3 дисертації.

В.О. Ольховський з успіхом продовжує традиції, закладені ще професором М.С. Бокаріусом, щодо співпраці з судово-медичною службою Харкова, зокрема з Харківським обласним бюро судово-медичної експертизи. На кафедрі пройшло три науково-практичні конференції судових медиків і криміналістів України з міжнародною участю (2005, 2006, 2009), остання з яких була внесена до Реєстру наукових форумів України. Сьогодні під керівництвом проф. В.О. Ольховського на кафедрі проводяться наукові дослідження з різних напрямків судової медицини: судово-гістологічна діагностика змін деяких ендокринних залоз у посттравматичному періоді у загиблих; судово-медична діагностика смертельних отруєнь алкоголем і СО; діагностика пошкоджень при пострілах із пневматичної зброї; оцінка ступеня тяжкості тілесних ушкоджень при травмі органа слуху, зору та шийного відділу хребта; судово-медична діагностика раптової серцевої смерті та ін.

Проф. В.О. Ольховський серйозно й шанобливо ставиться до історії університету, його колишніх професорів, викладання судової медицини й розвитку судово-медичної служби взагалі. Багато зроблено ним для вшанування пам'яті попередніх завідувачів кафедри: М.С. Бокаріуса, М.М. Бокаріуса, Ф.О. Патенка.

Проф. В.О. Ольховський – творча особистість, висококваліфікований спеціаліст, здібний науковий працівник, що користується повагою і авторитетом у медичних колах. Йому належить понад 270 наукових праць, він є співавтором трьох монографій, двох підручників, 11 патентів, трьох рацпропозицій та 16 навчально-методичних посібників для викладачів і студентів медичних вузів.

З вересня 2009 р. В.О. Ольховський виконує обов'язки декана 2-го медичного факультету ХНМУ. Він є членом спеціалізованої Вченої ради ХНМУ із захисту докторських дисертацій за спеціальностями «нормальна анатомія» і «патологічна фізіологія», членом редакційної колегії фахового видання «Теорія та практика судової експертизи і криміналістики». Його обрано членом президії Асоціації судових медиків України. В.О. Ольховський нагороджений Почесною грамотою Головного управління охорони здоров'я та освіти Харківської облдержадміністрації, почесними грамотами ХНМУ.

Василь Олексійович сповнений сил, професійних задумів, енергії. Бажаємо йому здоров'я, творчої наснаги, успіхів у діяльності на благо рідного університету.

Ректорат ХНМУ

*Колектив кафедри судової медицини та основ
права ім. засл. професора М.С. Бокаріуса
Харківські товариства судових медиків-
криміналістів та АГЕТ*

ПАМ'ЯТІ ВЧЕНОГО

Е.Н. БЕРГЕР – ЗАСНОВНИК ТЕРНОПІЛЬСЬКОЇ ШКОЛИ
ПАТОФІЗІОЛОГІВ*В.В. Файфура, М.Р. Хара, Ю.І. Бондаренко*

Минуло 100 років з дня народження Еммануїла Наумовича Бергера – фундатора і першого завідувача кафедри патологічної фізіології Тернопільського медичного університету ім. І.Я. Горбачевського. Еммануїл Наумович пройшов довгий життєвий і творчий шлях і залишився у споминах як непересічна особистість, як типовий представник старої високоосвіченої інтелігенції. Він керував кафедрою патологічної фізіології 18 років. У 1965 р. став доктором медичних наук, у 1966 р. – професором, у 1975 р. вийшов на пенсію. Коли в листопаді 1959 р. створили Тернопільське обласне товариство патофізіологів, його обрали першим головою [1].

Еммануїл Наумович приїхав до Тернополя уже зрілою людиною, з великим багажем педагогічного і наукового досвіду. Він народився 15 січня 1910 р. в Києві. Батько, працівник літографської майстерні, родом із Проскурова (тепер – Хмельницький), змалку зорієнтував сина на освіту, а неординарні здібності юнака не обманули батьківських надій. Протягом 1930–1935 рр. він студент лікувального факультету Київського медичного інституту. Після його закінчення вступив в аспірантуру при Українському інституті експериментальної медицини (м. Харків) і в 1938 р. захистив кандидатську дисертацію на тему «Парасимпатический медиатор и холинэстераза при нарушениях функций вегетативной нервной системы». Наступного року він уже старший науковий співробітник цього закладу і одночасно асистент Харківського медичного інституту. На початку війни разом з інститутом був евакуйований у м. Чкалов (Оренбург), де викладав у ветеринарно-зоотехнічному інституті і медичному училищі. Після реєвакуації працював доцентом Харківського медінституту до 1957 р., коли МОЗ УРСР направило його у щойно створений Тернопільський медичний інститут.

Старші покоління співробітників і випускників згадують про Еммануїла Наумовича, насамперед, як про чудового лектора. Понад 50 років тому він започаткував лекційний курс на кафедрі патологічної фізіології. Першими його слухачами стали студенти збірного третього курсу, переведені з різних вузів України. Вони одразу ж оцінили виняткову лекторську майстерність тоді ще доцента Е.Н. Бергера. Його лекціям була притаманна академічність стилю. Вони відзначалися чіткою внутрішньою структурою, бездоганною логікою і доступністю викладу. Приваблювало колоритне мовне оформлення кожної лекції – вишуканий лексикон, точність визначень, барвистість метафор і порівнянь. Подача матеріалу йшла від фактів до теоретичних узагальнень з таким розрахунком, щоб студенти самі ставали учасниками інтерпретації експериментальних даних і формування наукових висновків. Пізніше лекції такого типу стали називати проблемними.

Природний хист проф. Е.Н. Бергер поєднував з ґрунтовною підготовкою до кожної лекції. Він систематично поповнював їх новою інформацією, почерпнутою з вітчизняних і зарубіжних джерел, але робив це досить зважено і обережно. Лише надійна, скрупульозно відфільтрована інформація, яка здобула визнання в науковому світі, вливалася в лекційний курс. Його ораторський талант знали і цінили не тільки співробітники і студенти Тернопільського медінституту, але й колеги з усього колишнього Союзу.

Еммануїл Наумович легко орієнтувався в науковій літературі завдяки тому, що добре знав іноземні мови. Ще в 1928 р. він закінчив курси іноземних мов і отримав кваліфікацію перекладача. Він вільно розмовляв англійською, без словника перекладав з німецької, французької та інших європейських мов.

В житті Еммануїла Наумовича неабияке значення мала його обізнаність з бібліографією. З 1932 р. він почав працювати практикантом бібліографічного відділу Київської обласної медичної бібліотеки, у тому ж році був призначений директором цієї бібліотеки і за сумісництвом – директором бібліотеки Київського медінституту. Після завершення навчання його направили на посаду директора Української державної медичної бібліотеки в Харкові, яку він займав до 1937 р.

Кожен, хто знав Еммануїла Наумовича, пам'ятає, як чудово володів він українською мовою і як вдало нею користувався. Коли весною 1958 р. керівництво Тернопільського медінституту звернулося до викладачів з пропозицією розпочати читання лекцій українською мовою, він перший відгукнувся на цю пропозицію і блискуче виконав обіцянку. Еммануїл Наумович добре знав українську мову ще з дитинства. Як сам він згадував, вирішальну роль тут зіграла позиція батька, а навчання в Київському медичному інституті припало на ті роки, коли там функціонувала кафедра українознавства.

Пройшовши школу класичного експерименту, проф. Е.Н. Бергер надавав першочергового значення дослідній роботі студентів на практичних заняттях. Під його керівництвом було створено оригінальний практикум з патологічної фізіології. Низку дослідів він розробив і впровадив у навчальний процес особисто у 1965–1970 роках при вивченні тем «Крововтрати і їх наслідки», «Розлади серцевої діяльності при порушеннях функцій центральної нервової системи», «Роль спадковості в патології людини», «Патологія нирок» та інші. Журнал «Патологическая физиология и экспериментальная терапия» (№ 1 за 1965 р.) опублікував методику нового дослідження на занятті «Кисневое голодувание» з одночасною реєстрацією дихання, електрокардіограми і електроенцефалограми.

Велику роботу виконав Еммануїл Наумович по підготовці до друку і вдосконаленню змісту підручника патологічної фізіології Д.О. Альперна, що відзначив автор у передмові до перших видань цієї книги (1940, 1949). На кафедрі патофізіології Тернопільського медінституту збереглися авторські екземпляри цих видань з теплими дарчими написами. Пізніше проф. Е.Н. Бергер був науковим редактором підручника «Патологічна фізіологія» (1977), створеного колективом науковців під керівництвом проф. М.Н. Зайка.

Напрямок наукової діяльності проф. Е.Н. Бергера склався в період його багаторічної роботи в лабораторіях, якими керував проф. Д.О. Альперн. Його дослідження були присвячені, головним чином, вивченню ролі хімічних медіаторів нервового збудження в діяльності нервової системи і в патогенезі її розладів. Початок вивчення ролі хімічних факторів нервового збудження науковцями харківської школи припадає на ті часи, коли хімічна теорія синаптичної передачі робила перші кроки. У спогадах, опублікованих з нагоди 125-річчя кафедри патологічної фізіології Харківського медичного університету, проф. Е.Н. Бергер згадує [2]: «Пройшло лише трохи більше 10 років з часу класичних експериментів Отто Леві (1921), і сама теорія ще значною мірою носила дискусійний характер. Д.О. Альперн один з перших включився в її розробку». Ця тематика стала провідною в науковій діяльності проф. Е.Н. Бергера. Більшість його праць являють собою єдину логічну лінію досліджень у цій важливій галузі науки. Ще в Харкові Еммануїл Наумович провів експериментальні і клініко-фізіологічні дослідження, які доводили звільнення ацетилхоліну і роль холінестерази в нервовій діяльності, в низці фізіологічних і патологічних реакцій організму, в патогенезі виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки. В Тернополі ним було продовжено дослідження нервово-гуморальної регуляції та її розладів при експериментальних порушеннях функцій наднирників і щитовидної залози, кисневому голодуванні, міокардіодистрофії. Результати їх знайшли відображення в докторській дисертації «О роли некоторых гуморальных факторов в деятельности нервной системы» (1962), а також у монографії [3]. Цю тематику кафедра розробляє і сьогодні.

Перебуваючи на пенсії, проф. Е.Н. Бергер не тільки продовжував узагальнювати свої наукові здобутки, але й займався громадською роботою. Він зібрав і опублікував цікавий матеріал про діячів єврейської культури на Тернопільщині під назвою «Під небом тернопільським» (журнал «Тернопіль», 1993). У регіональному віснику «Тернопілля '98–99» розповів про взаємини Івана Франка і Теодора Герцля, наслідком яких стала поема «Мойсей». Ним

зроблено низку публікацій про нобелівського лауреата Ш.Й. Агнона, уродженця м. Бучач Тернопільської області: «Самуїл Йосиф Агнон: Методологічні проблеми художньої творчості» (1995), «Шмуль Йосеф Агнон – лауреат Нобелівської премії» (1998). До 100-річчя з дня народження свого вчителя проф. Д.О. Альперна ним зроблено кілька повідомлень у газетах [4, 5] і в матеріалах наукової конференції [6].

Еммануїла Наумовича до кінця життя не покидала пристрасть книголюба. Він не раз і з великим жалем згадував своє харківське зібрання, яке загинуло під час війни. У повоєнні роки він зібрав нову, досить обширну бібліотеку, на стелажах якої стояли цінні видання з різних галузей знань і на різних мовах. У 1967 р. тернопільський художник Є.Т. Удін створив для неї екслібрис у вигляді стилізованої медичної емблеми – змії і чаші. Це був перший суто тернопільський екслібрис. Якраз у ті часи ця форма художньої творчості почала відроджуватися як предмет культури і колекціонування.

Але мало хто знає, що колекціонування книжкових знаків (екслібрисів) стало справжнім захопленням Еммануїла Наумовича і він віддав йому понад чверть століття. Він проявив себе як невтомний шукач і завдяки обширному листуванню та особистим знайомствам з художниками зібрав їх понад 10 тисяч. Його колекція була однією з найбільших в Україні. Тематичні підбірки з неї Еммануїл Наумович неодноразово виставляв в інституті і в краєзнавчому музеї. Про них писала обласна газета «Вільне життя». За бажанням власника колекцію передано в обласний художній музей, але в теперішньому вигляді (6134 екслібриси) вона недораховує, на жаль, 40 % колишнього матеріалу. 27 січня цього року заходами художнього музею (директор – І.М. Дуда) було організовано і проведено обласну науково-практичну конференцію «Мистецтво екслібрису – історія, традиції, колекції», присвячену 100-річчю з дня народження проф. Е.Н. Бергера, із залученням співробітників і студентів медуніверситету, художників, музейних і архівних працівників. В музеї було оформлено виставку екслібрисів із колекції ювіляра. На кошти музею «Видавництво Астон» (Тернопіль) випустило комплект листівок (16 штук) із зображенням 34 екслібрисів.

Наукова і громадська діяльність проф. Е.Н. Бергера знайшла відображення в місцевій пресі [7, 8], про нього згадано у виданні «Розвиток патофізіології в Україні» [9], його ім'я внесено в Тернопільський енциклопедичний словник [10].

Помер Е.Н. Бергер 7 листопада 1999 р., похований на Микулинецькому цвинтарі. До свого 90-ліття він не дожив два місяці.

Література

1. Обласному науковому товариству патофізіологів – 50 / І. Мисула, В. Файфура, М. Хара, Ю. Бондаренко // Газета «Медична академія» (Тернопіль). – 2009. – № 21. – 12 листопада.
2. Бергер Э.Н. Заметки к истории изучения нейрогуморальной регуляции в лабораториях, руководимых профессором Д.Е. Альперном / Э.Н. Бергер // Нейрогуморальные механизмы патологических процессов: Сб. научн. тр. Харьк. гос. мед. ун-та. – Харьков: ХГМУ, 1996. – С. 21–23.
3. Бергер Э.Н. Нейрогуморальные механизмы нарушений тканевой трофики / Э.Н. Бергер. – К.: Здоров'я, 1980. – 101 с.
4. Бергер Е. Альперн і його вчення / Е. Бергер, В. Файфура // Газета «Вільне життя» (Тернопіль). – 1994. – № 148. – 16 грудня.
5. Бергер Е. Пам'яті Данила Альперна / Е. Бергер, В. Файфура // Медична газета України. – 1994. – № 43. – Грудень.
6. Бергер Е.Н. Вшанування пам'яті Д.О. Альперна / Е. Бергер, В. Файфура // Україна і світова наука: Матер. наук. конф. – Тернопіль, 1997. – Вип. 2. – С. 3–6.
7. Файфура В. Еммануїл Бергер / В. Файфура // Тернопілля '98–99: Регіональний річник. – Тернопіль: Збруч, 2002. – С. 643–644.
8. Хара М. Вчений і педагог / М. Хара, В. Файфура, Ю. Бондаренко // Газета «Медична академія» (Тернопіль). – 2010. – № 2. – 29 січня.
9. Хара М.Р. Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського / Хара М.Р. // Розвиток патофізіології в Україні / За ред. О.О. Мойбенка. – К., 2009. – С. 252–266.
10. Дуда І. Бергер Еммануїл Наумович / І. Дуда, В. Файфура // Тернопільський енциклопедичний словник. – Тернопіль: Збруч, 2004. – Т. 1. – С. 102.