

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТКАНИ ПЕРИБРОНХИАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ И СЕЛЕЗЁНКИ ПРИ ГИПОСТАТИЧЕСКОЙ ПНЕВМОНИИ, ВОЗНИКШЕЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Н.А. Клименко, Е.А. Павлова, И.В. Сорокина

Харьковский национальный медицинский университет

При гипостатической пневмонии, возникшей на фоне хронической сердечной недостаточности, с помощью морфологических и иммуногистохимических методов установлено, что в ткани перибронхиальных лимфатических узлов уменьшена популяция макрофагов, экспрессирующих рецепторы к CD56, на фоне увеличения количества клеток-продуцентов IgM, IgG, IgA, ИЛ-1 и ИЛ-6. В ткани селезёнки наблюдаются признаки фибриноидного набухания и некроза, угнетения Т-клеточного звена на фоне активации макрофагального (CD56) и В-клеточного звеньев, активации плазмобластов-продуцентов IgM, IgA, IgG, ИЛ-1.

Ключевые слова: гипостатическая пневмония, перибронхиальные лимфатические узлы, селезёнка, иммунокомпетентные клетки.

Развитие хронической сердечной недостаточности (ХСН) существенно влияет на прогноз и качество жизни пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ведущей причиной развития ХСН является ишемическая болезнь сердца (ИБС) [1–3]. ХСН сопровождают расстройства кровообращения и микроциркуляции, иммунометаболические нарушения, а следовательно, и нарушения иммунологической реактивности [4–10]. В предыдущих исследованиях нами показаны изменения клеточного и гуморального звеньев местного иммунитета в лёгких при гипостатической пневмонии на фоне ХСН [11]. Представляет интерес и изучение изменений иммунной системы в периферических лимфоидных органах, к которым, в частности, относятся селезёнка и лимфатические узлы, где происходит уничтожение чужеродных объектов, селекция лимфоцитов, поступающих затем во все органы и ткани [12–15]. Данные о содержании макрофагов, о функционально активных популяциях В- и Т-лимфоцитов перибронхиальных лимфатических узлов и селезёнки при гипостатической пневмонии, возникшей на фоне ХСН, отсутствуют [16, 17].

Целью настоящего исследования явилось изучение морфологических и иммуногистохимических изменений перибронхиальных лим-

фатических узлов и селезёнки при гипостатической пневмонии, возникшей на фоне ХСН.

Материал и методы. Исследованы перибронхиальные лимфатические узлы и селезёнка в 18 аутопсийных наблюдениях (судебно-медицинский материал) у лиц зрелого и пожилого возраста (35–65 лет). Причинами смерти в 9 случаях была ХСН (контроль) и еще в 9 – ХСН, осложнившаяся гипостатической пневмонией. В контроле были исключены воспалительные заболевания.

Методы исследования тканей перибронхиальных лимфатических узлов и селезёнки описаны в работе [18].

Все цифровые данные обработаны методами вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. В изученных препаратах перибронхиальных лимфатических узлов умерших от ХСН, осложнившейся гипостатической пневмонией, гистологическая структура соответствовала таковой в контроле. Были выявлены склеротические изменения в капсуле, трабекулярном аппарате, в мозговых тяжах. Кроме соединительной ткани, со стороны капсулы в узлы вращалась жировая клетчатка. Как следствие, наблюдалась атрофия лимфоидного компонента лимфатических узлов. Тем не менее в большинстве случаев в лимфатическом узле можно было

определить кору, паракортикальную зону и мозговое вещество. В мозговом веществе и частично в паракортикальном отмечалось обилие макрофагов, нагруженных тёмно-коричневым пигментом (пылью). Пигмент также лежал между клеточными элементами мозгового вещества, в отдельных случаях он локализовался в фолликулах, образуя «дорожки» от фолликула в мозговое вещество. Вокруг скоплений пыли отмечалось разрастание соединительной ткани.

Для лимфоидного компонента было характерно опустошение всех зон, особенно коры и паракортикальной зоны. Фолликулы были немногочисленными, преимущественно мелких и средних размеров. В отдельных случаях выявлялись многочисленные, в том числе крупные, фолликулы со светлыми центрами (рис. 1).

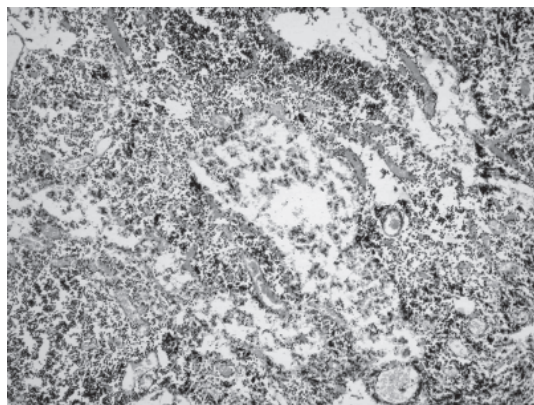


Рис. 1. Клеточное опустошение лимфоидного компонента лимфатического узла при пневмонии, возникшей на фоне ХСН. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

Так же, как и в контроле, в исследуемой группе среди клеток коры преобладали В-лимфоциты (CD22), встречались клетки-продуценты IgM и IgG, реже – IgA. По периферии фолликулов и в диффузном корковом плато выявлялись Т-лимфоциты – CD3, CD4, CD8. В паракортикальной зоне преимущественно локализовались те же Т-лимфоциты. Вокруг посткапиллярных венул и на границе паракортикальной зоны и мозгового вещества встречались В-лимфоциты (CD22), а также макрофаги, в цитоплазме которых содержался тёмно-коричневый и черный пигмент. В мягкотных тяжах локализовались преимущественно макрофаги, одна часть из которых экспрессировала рецепторы к CD56, другая – не экспрессировала. Но не все клетки, содержащие пыль в цитоплазме, были способны к экспрессии антигена. По-видимому, они подвергались апоптозу, дистрофии, некрозу и теряли поверхностные рецепторы. Отмечались также В- и Т-лимфоциты, плазмобласты и плазмоци-

ты. Во всех зонах лимфатического узла отмечались единичные клетки-продуценты ИЛ-1 и ИЛ-6.

При этом в исследуемой группе практически отсутствовали признаки выраженной антигенной стимуляции. Лишь в ряде случаев признаки антигенной стимуляции проявлялись в виде появления крупных фолликулов, имеющих светлые центры, а также формирования картины «звёздного неба» в паракортикальной зоне. Иммуногистохимически выявлено, что в этих случаях было увеличено количество клеток-продуцентов IgM, IgG, IgA, ИЛ-1 и ИЛ-6, тогда как в остальных наблюдениях исследуемой группы эти показатели были сходны с таковыми в контроле.

Усреднённые показатели относительных объёмов основных клонов иммунных клеток незначительно отличались от таковых в контроле. Так, несколько уменьшался относительный объём макрофагов, нарастала популяция В-лимфоцитов. Незначительно увеличивались относительные объёмы интерлейкин-продуцентов и клеток-продуцентов иммуноглобулинов, исключение составляло количество клеток-продуцентов IgA, которое возросло достоверно. Внутри популяции Т-клеток несколько увеличивалась доля CD8, вследствие чего снижался показатель иммунорегуляторного индекса. Результаты количественной оценки основных клонов иммунных клеток приведены в табл. 1.

Таким образом, при гипостатической пневмонии, возникшей на фоне ХСН, в перибронхиальных лимфатических узлах, несмотря на развитие воспалительного процесса в лёгких, не выявлялись признаки активной реакции лимфоидной ткани на антигенное воздействие, что говорит о наличии синдрома диссоциации, который является спутником скрытого иммунодефицита. Только в ряде случаев наблюдалась относительно удовлетворительная реакция лимфоидной ткани на антигенное воздействие. В большинстве наблюдений исследуемой группы также отмечалось сочетание выраженного склероза, связанного с хронической гипоксией в условиях нарастающей сердечной недостаточности, атрофии и опустошения лимфоидного компонента.

При исследовании селезёнки было установлено, что по сравнению с контрольной группой при гипостатической пневмонии, возникшей на фоне ХСН, микроскопическая структура органа была несколько смазана вследствие опустошения белой пульпы селезёнки. Чётко граница между красной и белой пульпой в исследуемой группе определялась при ШИК-реакции, позволившей выявить умеренно ШИК-позитивный ретикулярный каркас фолликулов (рис. 2).

Таблиця 1. Іммуногістохімічні показателі в препаратах перибронхіальних лімфатических вузлів ($n=9$) при гіпостатическій пневмонії на фоні ХСН, ($M \pm t$) %

Показатель	Групи	
	ХСН	гіпостатич. пневмонія на фоні ХСН
Клетки, експресуючі рецептори		
CD3	45,5±3,2	46,0±4,0
CD4	66,0±3,6	67,0±3,0
CD8	21,0±1,8	23,0±2,1
CD22	31,0±2,0	33,0±3,1
CD56	16,0±1,0	15,0±1,5
CD4/CD8	3,14±0,60	2,91±0,30
Продуцуючі клітини		
ІЛ-1	0,60±0,05	0,80±0,03
ІЛ-6	0,40±0,01	0,50±0,02
IgM	2,4±0,2	2,6±0,4
IgA	0,20±0,01	0,70±0,02*
IgG	3,5±0,5	3,6±0,9

* $p < 0,001$.

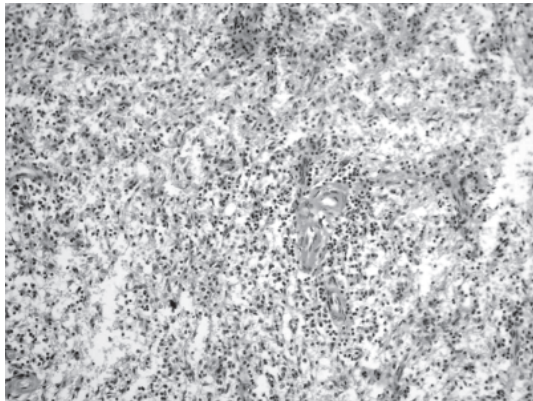


Рис. 2. Клеточне опустошення білої пульпи при пневмонії на фоні ХСН. Окраска гематоксилином і еозиним, $\times 200$

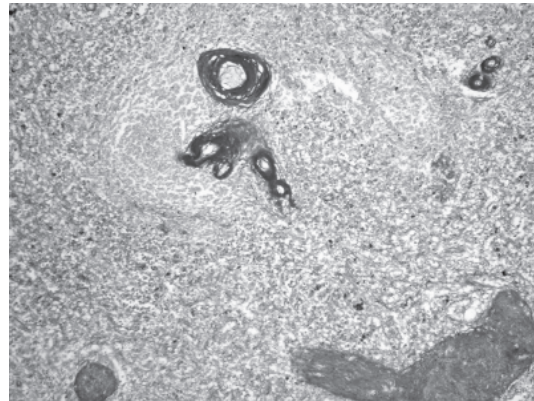


Рис. 3. Утолщення і фібриноїдні превращення судинистих стенок в селезінці при пневмонії на фоні ХСН. ШИК-реакція, $\times 100$

В контрольній групі Т-зони виявлялись без труда, тоді як В-зони були опустошеними, і їх границя з червоною пульпою також определялась з трудом.

Так же, як і в контролі, в досліджуваній групі в селезінці були виражені склеротическі зміни, проявляючіся утолщенням судинотканних трабекул, розростанням судинотканини в периваскулярних просторах, а також стінках судин, наявністю фібриозних тіл (Ганди-Гамни) з відкладеннями в них гемосидерина і ознаками кальцинозу (рис. 3).

Відносительний об'єм білої пульпи був різко зменшений і становив ($33,0 \pm 2,2$) %, об'єм червоної пульпи збільшувався до ($51,0 \pm 4,0$) %. Стромально-судинистий компонент, порівняно з таким при ХСН, зменшувався і становив ($16,0 \pm 1,4$) %. Неке́торое зменшення стромально-судинистого компонента, можливо, було пов'язано з розвиваючоюся в стромі дезорганізацією судинотканини,

ознаками якої в цих спостереженнях були фібриноїдне набуття і фібриноїдний некроз. Аналіз густоти клітинних елементів в різних зонах фолликул свідечував про те, що густота розташування клітин як в Т-, так і в В-зонах була різко зменшена (табл. 2).

Зональність була чітко виражена не во всіх фолликулах. Встрічались редуковані і практично «пусті» фолликули, в яких підділення на Т- і В-зони виявлялось тільки при імуногістохімічному дослідженні (рис. 4).

Так же, як і в контрольній групі, в периферіальних зонах при пневмонії на фоні ХСН виявлялись переважно Т-лімфоцити CD3, CD4, CD8, зустрічались і В-лімфоцити CD22, а також CD56. Фолликули, в яких відзначалась картина «звездного неба», були єдиничними. В мантійних зонах переобладали В-лімфоцити (CD22), а також відзначались клітини-продуценти IgM і IgG,

Таблица 2. Морфометрическая характеристика селезенки ($n=9$, $M \pm t$)

Показатель	Группы	
	ХСН	гипостатич. пневмония на фоне ХСН
Плотность лимфоцитов в 1 мм^2 площади фолликула, экз.		
Т-зона	11521 \pm 174	6456 \pm 111 [#]
мантейная зона	8645 \pm 154	4234 \pm 103*
Относительный объём, %		
белая пульпа	37,0 \pm 2,0	33,0 \pm 2,2
красная пульпа	46,0 \pm 3,0	51,0 \pm 4,0
строма и сосуды	17,0 \pm 2,1	16,0 \pm 1,4

Примечание. * $p < 0,001$; # $p < 0,01$.

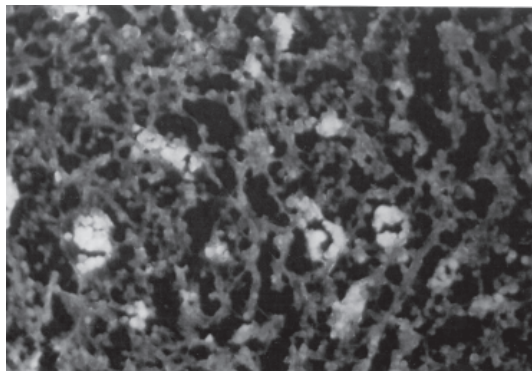


Рис. 4. Скопления CD4-лимфоцитов в мелких фолликулах селезенки при пневмонии. Непрямой метод Кунса с МКА к CD4, $\times 100$

макрофаги и немногочисленные Т-лимфоциты. Фолликулы со светлыми центрами практически отсутствовали.

Несмотря на сужение сосудов, в большинстве из них просветы были свободными, исключение составляли артерии с полностью облитерированными просветами. Так же, как и в группе контроля, при гипостатической пневмонии на фоне ХСН в относительно неизменённых артериях эндотелиальные базаль-

ные мембраны были умеренно и ярко ШИК-позитивны. В цитоплазме и ядре эндотелиоцитов имелись признаки дистрофических и некробиотических изменений. Очагово отмечалась десквамация эндотелиальной выстилки.

Красная пульпа селезенки в одних наблюдениях была полнокровна, в других – малокровна. Обращало на себя внимание уменьшение плотности клеточных элементов в составе селезёночных тяжей. Среди клеточных элементов красной пульпы в исследуемой группе отмечались CD3, CD4, CD8, CD22, CD56, а также клетки-продуценты IgM, IgG и изредка IgA. Были выявлены существенные особенности при анализе относительных объёмов иммунных клеток. Несколько увеличилось популяция CD22 и CD56, тогда как количество CD3 достоверно снижалось (табл. 3). Среди Т-лимфоцитов незначительно увеличивалась доля CD4 и, наоборот, уменьшалось присутствие CD8. Среди плазмобластов возрастало количество продуцентов как IgG, IgM и IgA, так и ИЛ-1, тогда как количество клеток-продуцентов ИЛ-6 несколько снижалось.

Таким образом, отмеченные морфологические изменения свидетельствуют о выраженной антигенной стимуляции, которой подвер-

Таблица 3. Иммуногистохимические показатели в препаратах селезенки ($n=9$) при гипостатической пневмонии на фоне ХСН, ($M \pm t$) %

Показатель	Группы	
	ХСН	гипостатич. пневмония на фоне ХСН
Клетки, экспрессирующие рецепторы		
CD3	37,0 \pm 3,1	29,0 \pm 2,0 [^]
CD4	72,0 \pm 6,3	76,0 \pm 7,0
CD8	26,0 \pm 2,0	20,0 \pm 1,7
CD22	53,0 \pm 6,2	59,0 \pm 6,0
CD56	9,6 \pm 0,9	12,0 \pm 1,0
CD4/CD8	2,76 \pm 0,80	3,8 \pm 0,9 [^]
Продуцирующие клетки		
ИЛ-1	1,6 \pm 0,2	2,9 \pm 0,3 [^]
ИЛ-6	1,9 \pm 0,3	1,7 \pm 0,1
IgM	2,2 \pm 0,5	2,9 \pm 0,7 [^]
IgA	0,10 \pm 0,02	0,60 \pm 0,09 [#]
IgG	2,8 \pm 0,2	3,3 \pm 0,7

Примечание. # $p < 0,01$; ^ $p < 0,05$.

гался организм. Она проявилась активацией гуморального и макрофагального звеньев иммунитета на фоне истощения Т-клеточного звена.

Выводы

1. При гипостатической пневмонии, возникшей на фоне ХСН, в ткани перибронхиальных лимфатических узлов наблюдаются более выраженные признаки склероза, сочетающиеся с атрофией и клеточным опустошением лимфоидного компонента, чем при ХСН.

2. В ткани перибронхиальных лимфатических узлов при гипостатической пневмонии, возникшей на фоне ХСН, по сравнению с ХСН выявлена тенденция к уменьшению количества клеток, экспрессирующих рецепторы к

CD56, и к увеличению количества клеток-продуцентов IgM, IgG, IgA, ИЛ-1, ИЛ-6.

3. В ткани селезёнки при гипостатической пневмонии, возникшей на фоне ХСН, обнаруживаются признаки фибриноидного набухания и фибриноидного некроза. Резко уменьшена плотность клеток как в Т-, так и в В-зонах, тогда как при ХСН выражена цианотическая индурация.

4. Иммунный профиль клеточной популяции в ткани селезёнки при гипостатической пневмонии, возникшей на фоне ХСН, по сравнению с ХСН характеризуется угнетением Т-клеточного звена на фоне активации макрофагального (CD56) и В-клеточного звеньев, активацией плазмобластов-продуцентов IgG, IgM, IgA, ИЛ-1.

Литература

1. Барна О.М. Маркеры запалення в стратифікації ризику серцево-судинних захворювань. Ліки України 2007; 115–116: 6–11.
2. Tracy R.P. Inflammation in cardiovascular disease. *Circulation* 1998; 97: 2000–02.
3. Zouridakis E., Avanzas P., Arroyo-Espiguero R. et al. Markers of inflammation and rapid coronary artery disease progression in patients with stable angina pectoris. *Circulation* 2004; 110: 1747–53.
4. Rauchhaus M., Doehrer W., Francis D.P. et al. Plasma cytokine parameters and mortality in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2000; 102: 3060–67.
5. Pearson T.A., Mensach G.A., Alexander R.V. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and American Heart Association. *Circulation* 2003; 107: 499–551.
6. Danesh J., Whincup P., Walker M. et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated metaanalyses. *Brit. Med. J.* 2000; 321: 199–204.
7. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991. 272 с.
8. Труфакин В.А., Робинсон М.Ф. Иммуноморфология вчера, сегодня, завтра. *Вестн. РАМН* 1996; 6: 38–43.
9. Пальцев М.А., Иванов А.А. Межклеточные взаимодействия. М.: Медицина, 1995. 224 с.
10. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефицит. М.: Джингар, 2000. 184 с.
11. Клименко Н.А., Павлова Е.А., Сорокина И.В. Морфофункциональные особенности ткани лёгкого при гипостатической пневмонии, возникшей на фоне хронической сердечной недостаточности. *Эксперим. і кліні. медицина* 2009; 1: 5–9.
12. Сапин М.Р. Лимфатическая система и её роль в иммунных процессах. *Морфология* 2007; 131, 1: 18–22.
13. Dominguez-Gerpe L., Rey-Mendez M. Alterations induced by chronic stress in lymphocytes subsets of blood and primary and secondary immune organs of mice. *ВМС Immunol.* 2001; 2, 1: 7–10.
14. Пигаревский П.В. Сравнительная характеристика содержания иммуноглобулин-синтезирующих клеток и иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов в лимфатических узлах и селезенке человека. *Морфология* 1998; 114, 6: 47–49.
15. Варенков Ю.Е., Шишло В.К., Антропова Ю.Г. Современные данные о структурно-функциональной организации лимфатического узла. *Морфология* 1995; 108, 3: 84–90.
16. Van Krieken J.M., Te Velde A. Normal histology of the human spleen. *Am. J. Surg. Path.* 1988; 12: 777–785.
17. Яковлева И.П. Особенности бронхолегочных лимфатических узлов, лежащих на путях тока лимфы от легких, у человека в различные периоды постнатального онтогенеза. *Арх. анат. гистол. и эмбриол.* 1991; 100, 5: 67–69.
18. Клименко Н.А., Павлова Е.А., Сорокина И.В. Морфофункциональные особенности ткани лёгкого при острой сердечной недостаточности. *Эксперим. і кліні. медицина* 2008; 2: 23–27.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ТКАНИН ПЕРИБРОНХІАЛЬНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ І СЕЛЕЗІНКИ ПРИ ГІПОСТАТИЧНІЙ ПНЕВМОНІЇ, ЯКА ВИНИКЛА НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ

М.О. Клименко, О.О. Павлова, І.В. Сорокіна

При гіпостатичній пневмонії, яка виникла на тлі хронічної серцевої недостатності, за допомогою морфологічних і імуногістохімічних методів встановлено, що в тканині перибронхіальних лімфатич-

них вузлів зменшена популяція макрофагів, які експресують рецептори до CD56, на тлі збільшення кількості клітин-продуцентів IgM, IgG, IgA, ІЛ-1 і ІЛ-6. В тканині селезінки спостерігаються ознаки фібриноїдного набухання та некрозу, пригнічення Т-клітинної ланки на тлі активації макрофагальної (CD56) та В-клітинної ланок, активація плазмобластів-продуцентів IgG, IgM, IgA, а також продуцентів ІЛ-1.

Ключові слова: гіпостатична пневмонія, перибронхіальні лімфатичні вузли, селезінка, імунокомпетентні клітини.

MORPHOFUNCTIONAL PARTICULARITIES OF PERIBRONCHIAL LYMPH NODE AND SPLEEN TISSUES DURING HYPOSTATIC PNEUMONIA WHICH ACCOMPANIED CHRONIC CARDIAC INSUFFICIENCY

N.A. Klimenko, Ye.A. Pavlova, I.V. Sorokina

In hypostatic pneumonia during chronic cardiac insufficiency with the help of morphological and immunohistochemical methods, it is established that in tissues of peribronchial lymphatic nodes there is decreased population of macrophages which express receptors to CD56, increase of number cell products of IgM, IgA, IgG, IL-1, IL-6. There are symptoms of fibrin edema of spleen tissue with depression of T-lymphocytes, increase of macrophage and B-lymphocyte activities, and also activation of plasmablasts-producers of IgG, IgM, IgA and IL-1, IL-6.

Key words: hypostatic pneumonia, peribronchial lymphatic nodes, spleen, immunocompetent cells.

Поступила 06.08.09

ОБОСНОВАНИЕ МОДЕЛИ РЕАКТИВНОГО ХРОНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ ЯИЧНИКОВ У МЫШЕЙ

Н.Г. Грищенко, Н.А. Клименко, Н.И. Горголь, С.В. Татарко

Харьковский национальный медицинский университет

Показано, что при внутривбрюшинном введении карагинена у мышей имеются достаточно выраженные реактивные воспалительные явления в яичниках и окружающих их тканях, а также в периферической крови, что позволяет изучать их влияние на эффективность индукции суперовуляции и проведения экстракорпорального оплодотворения.

Ключевые слова: модель, хроническое воспаление, яичники, мыши.

Бесплодный брак до настоящего времени остаётся одной из важнейших медицинских и социальных проблем. Актуальность этой проблемы для государства в целом и для каждого человека обусловлена тем, что бесплодный брак лишает его возможности удовлетворить естественную потребность в продолжении рода, приводит к тяжелой психологической травме как самих супругов, так и их родственников, вызывая у них серьёзную личностную, семейную и социальную дезадаптацию. В нашей стране проблема бесплодия приобретает особую актуальность в связи с критическим ухудшением демографической ситуации, наблюдающимся в последние годы [1, 2].

Трубно-перитонеальное бесплодие, обусловленное нарушением проходимости или функциональной несостоятельностью маточных труб, по данным различных авторов, выявляется у 35–60 % пациенток с нарушением репродуктивной функции. Основной причиной этих изменений являются хронические воспалительные заболевания органов малого таза (ХВЗОМТ), частота которых до настоящего времени не имеет тенденции к снижению и, по данным различных авторов, составляет до 60–80 % в структуре гинекологической патологии. Из них 70 % составляют женщины в возрасте до 25 лет, 75 % – нерожавшие женщины, а у каждой 4-й, перенёсшей ХВЗОМТ, возникают осложнения, угрожающие бесплодием. Следует отметить, что даже после однократно перенесённого заболевания частота бесплодия колеблется от 5 до 18 %.

Относительно низкая эффективность методов восстановления естественной фертильности, а также быстрое развитие репродуктивной биологии привели к тому, что в последнее время вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) получили широкое распространение и все чаще используются для восстановления репродуктивной функции [2, 3].

В условиях широкого применения ВРТ в клинике лечения бесплодия проблема ХВЗОМТ

остаётся актуальной несмотря на то, что экстракорпоральное оплодотворение позволяет достичь наступления беременности даже при отсутствии у пациентки маточных труб. При этом эффективность лечения трубно-перитонеального бесплодия при использовании ВРТ достигает 40–45 % на один лечебный цикл. Но даже при относительно высокой эффективности необходимо продолжать поиск причин неудач. В литературе есть сообщения о том, что ХВЗОМТ являются фактором, ухудшающим прогноз эффективности ВРТ [4]. Более того, Г.Н. Дранник [5] отмечает, что воспалительные заболевания органов малого таза не только у женщин, но и у мужчин могут приводить к иммунным нарушениям и системного, и местного порядка, отрицательно отражающимся на результатах ВРТ. По его мнению, есть основания говорить в этих случаях о наличии вторичного иммунодефицита, а также о возможных эндокринных изменениях.

При наличии хронического воспалительного процесса необходимость его коррекции не вызывает сомнений. При использовании ВРТ на передний план выходят отдалённые последствия перенесённого инфекционно-воспалительного процесса, затрагивающие аспекты иммунологического гомеостаза, последствия склеротического процесса, нарушение рецепторного аппарата матки и яичников, эндокринные нарушения, сосудистые изменения в репродуктивных органах и др. Не изучено влияние субклинических форм хронического сальпингоофорита и эндометрита, их иммунологических последствий на процессы овогенеза, фертилизации и имплантации плодного яйца.

Таким образом, проблема повышения эффективности ВРТ при восстановлении репродуктивной функции у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием является весьма актуальной.

Сказанное свидетельствует о необходимости проведения экспериментальных и клини-

ческих исследований, которые позволяют уточнить особенности восстановления репродуктивной функции при использовании ВРТ для лечения трубно-перитонеального бесплодия, обусловленного ХВЗОМТ.

Поскольку изучение состояния репродуктивных клеток человека сопряжено с рядом морально-этических и технических сложностей, особую актуальность приобретает проблема моделирования хронического воспаления репродуктивных органов в условиях, максимально приближенных к тем, что происходят в организме женщины при проведении ВРТ. Основными условиями выполнения эксперимента являются следующие.

1. Наличие адекватной модели, предполагающей воспроизводство у экспериментальных животных воспалительного процесса, соответствующего морфологическим и лабораторным критериям хронического воспаления.

2. С целью достижения наибольшего соответствия клиническим задачам желательна максимальная приближенность очага воспаления к органам малого таза (предпочтительно, чтобы очаг воспаления и был в репродуктивных органах), так как наряду с системными изменениями большой интерес представляет изучение локальных процессов в репродуктивных органах.

3. Следующим этапом после моделирования воспаления является воссоздание условий, приближенных к тем, что происходят в организме женщины при проведении ВРТ. Для изучения состояния репродуктивных органов, гамет и эмбрионов у данных экспериментальных животных необходимо, чтобы существовала принципиальная возможность индукции суперовуляции и проведения экстракорпорального оплодотворения.

Литературные данные свидетельствуют о том, что модель экстракорпорального оплодотворения хорошо воспроизводима на мышах; метаболизм мышинных эмбрионов, развитие до стадии бластоцисты, а следовательно, и условия культивирования у эмбрионов человека и мыши имеют много общего. В настоящее время модель экстракорпорального оплодотворения на мышах является общепризнанным инструментом тестирования качества лабораторного оборудования и сред культивирования, применяемых в лабораториях ВРТ [6].

В то же время существующие модели ХВЗОМТ разработаны в основном на крысах и являются оперативными, связанными с лапаротомией ввиду локализации придатков матки высоко в брюшной полости [7, 8]. Однако оперативные модели на мышах мало пригодны из-за очень высокой летальности мышей непосредственно от операции. Неоперативные модели практически невозможны, так

как крайне мала вероятность попадания непосредственно в придатки матки при инъекции воспалительного агента без вскрытия брюшной полости. Сопоставив это с задачами нашей работы, мы пришли к выводу о возможности использования модели реактивного хронического воспаления придатков матки у мышей, то есть при наличии воспалительного процесса в брюшной полости.

Целью настоящего исследования стало обоснование модели реактивного хронического воспаления яичников у мышей.

Материал и методы. Опыты поставлены на 42 мышах-самках линии BALB/c массой 18–20 г. Животным внутривентриально вводили 1 мг λ -карагинена (Sigma, США) в 0,5 мл изотонического раствора хлорида натрия. У выведенных из эксперимента животных забирали яичники с прилежащими прядями сальника. Полученный материал фиксировали в 10% -ном водном растворе нейтрального формалина. По окончании спиртовой проводки материал подвергали парафиновой проводке, после чего изготавливали серийные срезы толщиной $4-5 \cdot 10^{-6}$ м. Обзорные препараты, окрашенные гематоксилином и эозином, использовали для общей оценки состояния исследуемых тканей и для морфометрического исследования. Окрашивание препаратов фукселем на эластические волокна по Вейгерту с докрасиванием пикрофусином по методу ван Гизон использовали для выявления и дифференцировки соединительнотканых структур. Гистологические методики выполняли по прописям, изложенным в руководствах по гистологической технике и гистохимии [9–12]. Изучение микропрепаратов проводили на микроскопе Olympus VX-41 (Япония) с последующим микроскопическим фотографированием. Количественную морфометрическую оценку клеточного состава воспалительного инфильтрата проводили с помощью компьютерного цитоанализатора Olympus, окуляр-микрометра AM9-2. При увеличении 400 на поверхность изображения гистологических препаратов накладывали сетку, имеющую равноудаленные точки (в нашем исследовании использовалась сетка Автандилова из 100 точек) и производили дифференцированный подсчет точек, приходящихся на ту или иную клеточную форму. Определяли количество различных клеточных элементов воспалительного инфильтрата: фибробластов (Фб), фиброцитов (Фц), макрофагов (М), лимфоцитов (Л), эозинофилов (Э), нейтрофильных гранулоцитов (НГ), плазматических клеток (ПК), эпителиоидных клеток (Эп).

Перед забоем животных из хвостовой вены получали периферическую кровь и определяли в ней общее количество лейкоцитов (ОКЛ)

и лейкоцитарную формулу стандартными методами [13].

Результаты исследований обработали методом вариационной статистики с использованием стандартных программ корреляционного анализа.

Результаты и их обсуждение. Гистологическое строение изученных яичников в группе контроля соответствует нормальному для половозрелых мышей. Поверхность яичника покрыта однослойным кубическим эпителием, представляющим собой продолжение эпителия брюшины. Под поверхностным эпителием лежит белочная оболочка, состоящая из плотной соединительной ткани, клеточные тяжи и соединительнотканые волокна которой расположены параллельно поверхности яичника. При окрашивании по ван Гизон белочная оболочка характеризуется умеренно выраженной фуксинофилией.

В яичниках обнаруживаются хорошо различимые корковое и мозговое вещество, при этом в объёмном соотношении преобладает первое. В корковом веществе соединительнотканная основа представлена пучками коллагеновых волокон с незначительной примесью эластических волокон и веретеновидными фиброцитами. В мозговом веществе соединительнотканная основа представлена рыхлой соединительной тканью. В нём содержится большее по сравнению с корой количество эластических волокон и многочисленные полнокровные сосуды артериального и венозного

типа. Для коркового вещества характерно большое количество фолликулов, находящихся в различных стадиях роста и созревания, а также жёлтых тел в стадии образования и инволюции.

Исследование показало, что у мышей группы контроля отсутствуют воспалительные изменения как на поверхности яичников и в толще ткани органа, так и в окружающих яичник тканях, в том числе в сальнике (рис. 1).

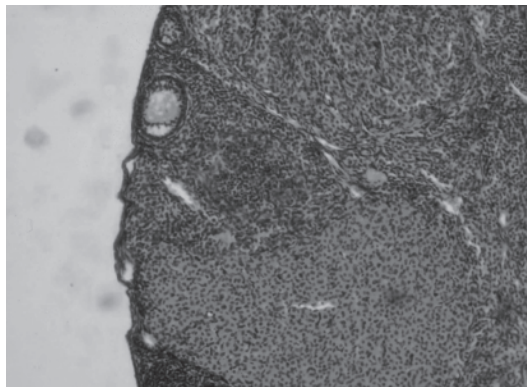


Рис. 1. Фрагмент яичника. Группа контроля. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

Морфометрическое исследование свидетельствует, что в контроле преобладающими клеточными элементами стромы яичников являются фиброциты – $(43,05 \pm 0,39) \%$. Полный клеточный состав представлен в табл. 1. При исследовании яичников в 1-е сутки после внутрибрюшинного введения карагинена

Таблица 1. Клеточный состав очага хронического воспаления в яичниках у крыс ($M \pm m$, $n=6$)

Срок исследования, сут	Фб	Фц	М	Л
Контроль	$7,20 \pm 0,63$	$43,05 \pm 0,39$	$14,15 \pm 0,41$	$14,45 \pm 0,29$
1-е	$7,00 \pm 0,34$	$16,10 \pm 0,48^{\wedge}$	$26,90 \pm 0,64^{\wedge}$	$9,15 \pm 0,53^{\wedge}$
3-и	$1,20 \pm 0,36^{\wedge}$	$5,05 \pm 0,39^{\wedge}$	$23,05 \pm 0,44^{\wedge}$	$10,00 \pm 0,43^{\wedge}$
7-е	$4,15 \pm 0,41^{\#}$	$10,95 \pm 0,42^{\wedge}$	$45,10 \pm 0,40^{\wedge}$	$11,90 \pm 0,40^{\wedge}$
14-е	$3,95 \pm 0,42^{\#}$	$15,85 \pm 0,55^{\wedge}$	$32,80 \pm 0,42^{\wedge}$	$26,05 \pm 0,42^{\wedge}$
21-е	$4,95 \pm 0,39^*$	$10,85 \pm 0,41^{\wedge}$	$28,95 \pm 0,44^{\wedge}$	$34,65 \pm 0,31^{\wedge}$
28-е	$4,95 \pm 0,39^*$	$14,85 \pm 0,35^{\wedge}$	$26,95 \pm 0,39^{\wedge}$	$34,00 \pm 0,37^{\wedge}$
Срок исследования, сут	Э	НГ	ПК	Эп
Контроль	$4,75 \pm 0,64$	$12,70 \pm 0,53$	$2,30 \pm 0,36$	$1,25 \pm 0,21$
1-е	$2,90 \pm 0,43^*$	$36,05 \pm 0,58^{\wedge}$	$1,05 \pm 0,36^*$	$1,60 \pm 0,28$
3-и	$3,10 \pm 0,33^*$	$58,20 \pm 0,36^{\wedge}$	0	0
7-е	$1,15 \pm 0,38^{\wedge}$	$25,95 \pm 0,44^{\wedge}$	$1,35 \pm 0,38$	0
14-е	$3,05 \pm 0,42$	$11,85 \pm 0,40$	$3,65 \pm 0,40^*$	$3,05 \pm 0,39^{\#}$
21-е	$1,10 \pm 0,37^{\wedge}$	$14,80 \pm 0,33^{\#}$	$5,00 \pm 0,40^{\wedge}$	0
28-е	$5,10 \pm 0,37$	$7,05 \pm 0,42^{\wedge}$	$7,10 \pm 0,37^{\wedge}$	0

Примечание. * $p \leq 0,05$; # $p \leq 0,01$; $\wedge p \leq 0,001$; достоверное отличие от контроля (интактные крысы). Здесь и в табл. 2

на поверхности поверхностного кубического эпителия обнаружены наложения фибрина, в котором определяются немногочисленные клеточные формы, преимущественно нейтрофильные гранулоциты. Морфометрическое исследование свидетельствует, что в зоне воспалительных изменений на поверхности эпителиального покрова яичников преобладают нейтрофильные гранулоциты. На втором месте по численности популяции клеток находятся макрофаги (табл. 1). Воспалительные изменения в ткани яичников не выражены (рис. 2).

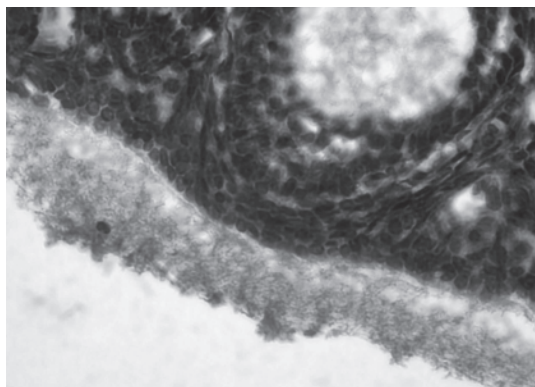


Рис. 2. Фрагмент яичника. Поверхность эпителиального покрова с массивными фибринозными наложениями и единичными клеточными формами. Внутрибрюшинное введение карагинена. 1-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

В сальнике определяется слабо выраженное серозное воспаление с участием немногочисленных нейтрофильных гранулоцитов и ещё менее представленных макрофагов. Циркуляторные расстройства в виде полнокровия капилляров, артериол и венул выражены слабо. Базальные мембраны сосудов тонкие, эндотелий сосудов – с крупными светлыми ядрами.

На 3-и сутки после внутрибрюшинного введения карагинена в прилежащем сальнике выражен острый воспалительный процесс, при этом среди элементов воспалительного инфильтрата доминируют нейтрофильные гранулоциты с примесью макрофагов. Циркуляторные расстройства в сальнике в виде полнокровия капилляров, артериол и венул и реологических расстройств в них выражены умеренно (рис. 3).

На эпителиальном покрове яичника сохраняются наложения фибрина, в которых определяются редкие нейтрофильные гранулоциты и макрофаги (рис. 4). Следует отметить, что по сравнению с сальником воспалительный перипроцесс в яичниках менее выражен. Воспалительные изменения в ткани яичников не определяются.

На 7-е сутки фибрин на поверхности эпителиального покрова в основном резорбирует-

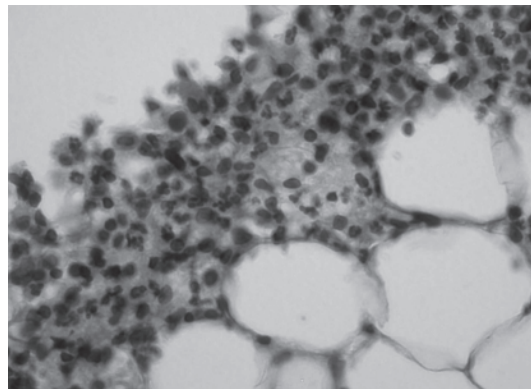


Рис. 3. Фрагмент сальника. Среди элементов воспалительного инфильтрата преобладают нейтрофильные гранулоциты с примесью макрофагов. Внутрибрюшинное введение карагинена. 3-и сутки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 400$

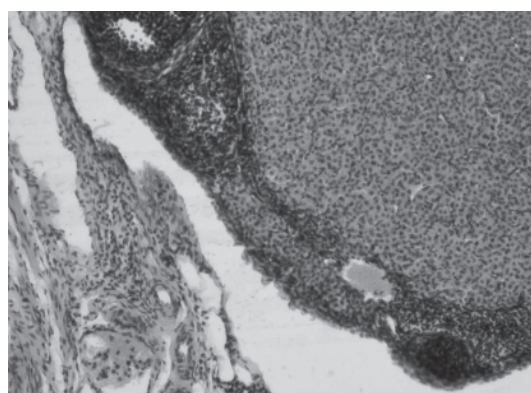


Рис. 4. Фрагмент яичника с прилежащим сальником. Среди элементов воспалительного инфильтрата определяются нейтрофильные гранулоциты с примесью макрофагов. Внутрибрюшинное введение карагинена. 3-и сутки. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 200$

ся, сохраняется его незначительное количество. Среди элементов воспалительного инфильтрата определяются макрофаги и нейтрофильные гранулоциты, при этом преобладают первые (рис. 5). Ткань яичника в корковом слое инфильтрирована макрофагами, нейтрофильными гранулоцитами и отдельными эозинофилами. Явления отёка и реакция сосудистого русла не выражены (рис. 6).

В сальнике среди элементов воспалительного инфильтрата определяются нейтрофильные гранулоциты и макрофаги, а также появляются лимфоциты, эозинофилы (рис. 7).

На 14-е сутки в белочной оболочке и корковом веществе яичника среди клеточных элементов данных образований определяются немногочисленные нейтрофильные гранулоциты и макрофаги, в то же время увеличивается количество лимфоцитов и плазмоцитов. В составе воспалительного инфильтрата также определяется значительное количество мак-

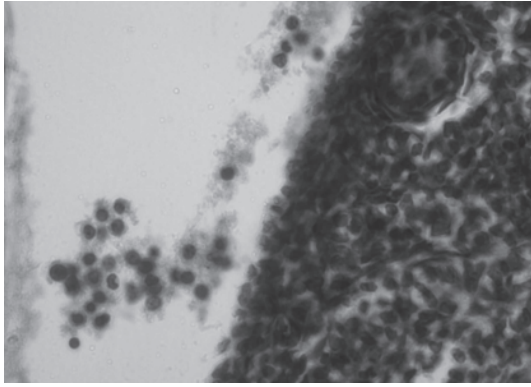


Рис. 5. Фрагмент яєчника. На поверхні епітеліального покрову незначительне количество фібрина. Сре́ди елементів воспалительного інфільтрату определяються макрофаги і нейтрофільні гранулоцити. Внутрішньобрюшинне введення карагінена. 7-е сутки. Окраска гематоксилином і еозином, $\times 400$

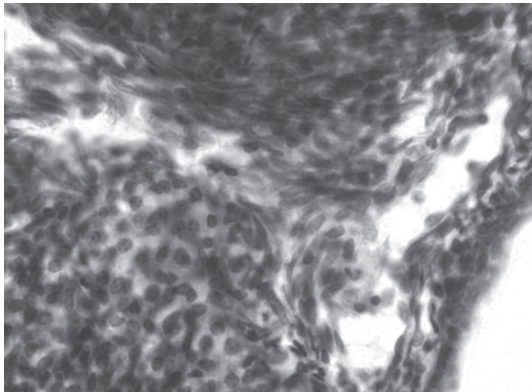


Рис. 6. Фрагмент яєчника. Сре́ди елементів воспалительного інфільтрату в корі яєчника определяються макрофаги, нейтрофільні гранулоцити і окремі еозинофіли. Внутрішньобрюшинне введення карагінена. 7-е сутки. Окраска гематоксилином і еозином, $\times 400$

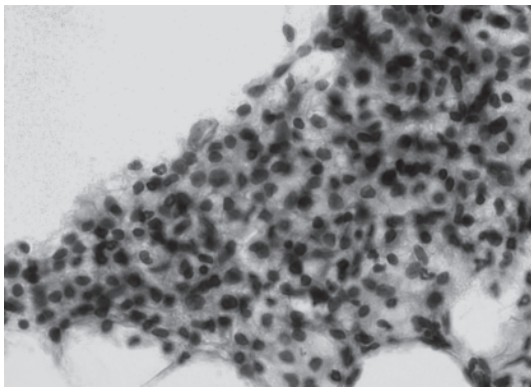


Рис. 7. Фрагмент сальніка. Сре́ди елементів воспалительного інфільтрату определяються нейтрофільні гранулоцити і макрофаги, а також появляються лімфоцити і еозинофіли. Внутрішньобрюшинне введення карагінена. 7-е сутки. Окраска гематоксилином і еозином, $\times 400$

рофагов і окремі еозинофіли. При цьому домінуючими клітинними формами стануть макрофаги і лімфоцити. Таким образом, в поверхневих відділах яєчників происходит формирование хронического (продуктивного) воспаления с участием описанных клеток (рис. 8).

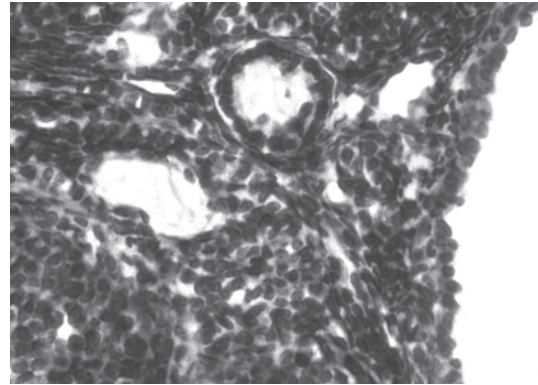


Рис. 8. Фрагмент яєчника. Сре́ди елементів воспалительного інфільтрату в білочній оболочці і корковому речовині определяються незначительные нейтрофільні гранулоцити, домінують макрофаги і лімфоцити. Внутрішньобрюшинне введення карагінена. 14-е сутки. Окраска гематоксилином і еозином, $\times 400$

В сальніку циркуляторні розлади не виражені, а середі елементів воспалительного інфільтрату преобладають лімфоцити і макрофаги. Нейтрофільні гранулоцити представлені єдиничними клітинними формами (рис. 9).

На 21-е сутки в більшій частині спостережень в білочній оболочці і корковому шарі яєчника відзначається хронічне (продуктивне) воспаление с участием лимфоцитов, плазматических и макрофагов. Домінуючими клітинними коопераціями виступають лімфоцити і макрофаги (рис. 10).

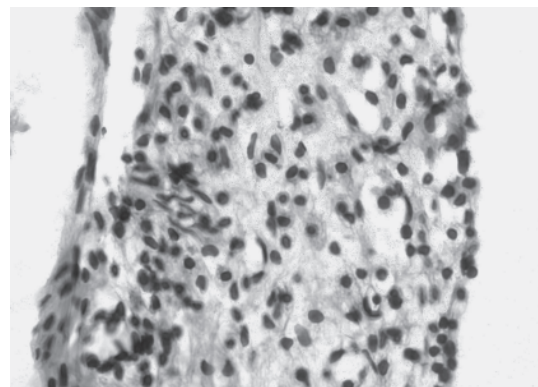


Рис. 9. Фрагмент сальніка. Сре́ди елементів воспалительного інфільтрату определяються лімфоцити і макрофаги. Внутрішньобрюшинне введення карагінена. 14-е сутки. Окраска гематоксилином і еозином, $\times 400$

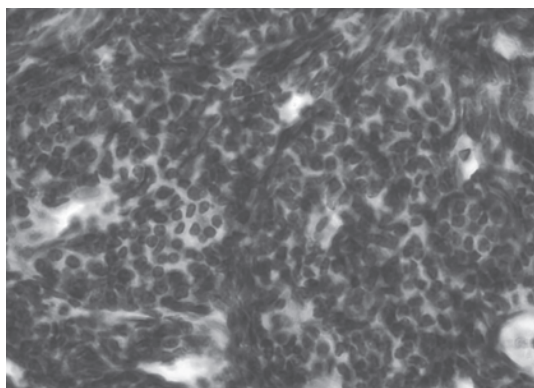


Рис. 10. Фрагмент яєчника. Среда елементів запального інфільтрату визначаються лімфоцити та макрофаги. Внутрішньобрюшинне введення карагінена. 21-е сутки. Окраска гематоксилином і еозином, $\times 400$

В сальниці серед елементів запального інфільтрату визначаються лімфоцити, плазмоцити та макрофаги. Нейтрофільні гранулоцити представлені нечисленними екземплярами (рис. 11).

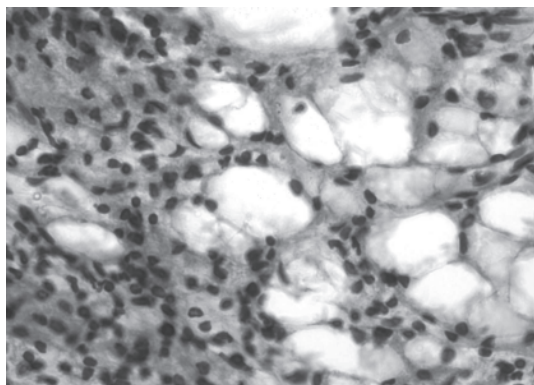


Рис. 11. Фрагмент сальника. Среда елементів запального інфільтрату визначаються лімфоцити, плазмоцити та макрофаги. Внутрішньобрюшинне введення карагінена. 21-е сутки. Окраска гематоксилином і еозином, $\times 200$

На 28-е сутки во всіх спостереженнях в яєчниках, а саме в поверхневих відділах коркового шару, має місце хронічне (продуктивне) запалення з участю лімфоцитів, макрофагів та плазмоцитів (рис. 12). При цьому домінують лімфоцити, за ними за кількістю – макрофаги. На 28-е сутки порівняно з іншими термінами спостережень максимально представлені плазмоцити. Відзначається склероз білочної оболонки, що підтверджується даними морфометричного дослідження: в складі клітинного інфільтрату наростає кількість фібробластів.

В сальниці серед елементів запального інфільтрату визначаються лімфоцити, плазмоцити та макрофаги. Нейтрофільні

гранулоцити представлені рідкими екземплярами (рис. 13).

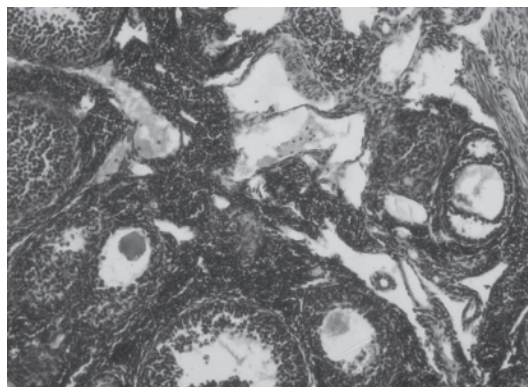


Рис. 12. Фрагмент яєчника. Среда елементів запального інфільтрату визначаються лімфоцити, макрофаги та окремі плазмоцити. Внутрішньобрюшинне введення карагінена. 28-е сутки. Окраска гематоксилином і еозином, $\times 200$

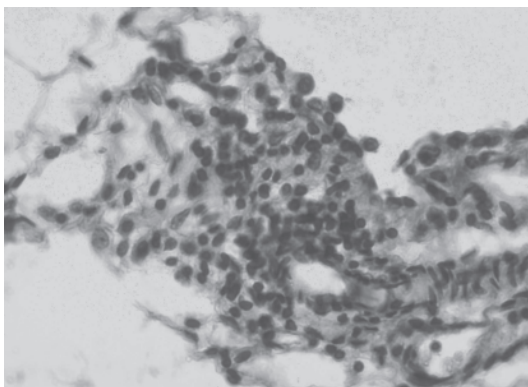


Рис. 13. Фрагмент сальника. Среда елементів запального інфільтрату визначаються лімфоцити, плазмоцити та макрофаги. Внутрішньобрюшинне введення карагінена. 28-е сутки. Окраска гематоксилином і еозином, $\times 200$

Таким чином, в динаміці запалення, викликаного внутрішньобрюшинним введенням карагінена, відбуваються помітні реактивні запальні зміни на поверхні яєчників, в товщі тканин яєчників та оточуючих яєчник тканин. В 1-е сутки розвивається нейтрофільна фаза запалення, а починаючи з 3-х діб вона змінюється нейтрофільно-макрофагальною фазою. Продовжителю фазы екссудації невелика, розрив мікроциркуляції та нейтрофільна інфільтрація непродовжителю та помірно виражені. С 7-х до 28-х діб на фоні прогресуючої втрати нейтрофільних гранулоцитів збільшується кількість макрофагів, лімфоцитів та плазмоцитів. Починаючи з 14-х діб і до закінчення експерименту відбувається формування хронічного продуктивного запалення як в білочної

оболочке, поверхностных отделах коркового слоя яичника, так и в прилежащем салънике. На 28-е сутки определяется слабо выраженный склероз белочной оболочки, что подтверждается увеличением количества фиброцитов в составе клеточных коопераций.

В периферической крови ОКЛ несколько увеличивается в 1-е сутки воспаления и достоверно на 7-е–28-е с двумя максимумами – на 14-е и 28-е сутки (табл. 2). При этом содержание сегментоядерных нейтрофилов достоверно увеличивается в 1-е–14-е сутки с максиму-

жения в 1-е–3-и сутки затем восстанавливается и фазно увеличивается на 14-е и 28-е сутки. Указанная динамика ОКЛ и содержания отдельных видов лейкоцитов в периферической крови [14, 15] отражает наличие в организме очага выраженного вторично хронического воспаления.

Вывод

Наличие достаточно выраженных реактивных воспалительных явлений в яичниках и окружающих их тканях, а также в перифе-

Таблица 2. Лейкоциты периферической крови ($\times 10^9/\text{л}$) крыс в динамике хронического карагиненового воспаления ($M \pm t, n=6$)

Срок исследования, сут	Общее количество	Нейтрофилы	
		палочкоядерные	сегментоядерные
Контроль	2,73±0,25	0,042±0,016	0,236±0,030
1-е	3,325±0,410	0,056±0,019	0,58±0,10 [#]
3-и	2,89±0,26	0,115±0,029*	0,673±0,092 [^]
7-е	4,12±0,23 [#]	0,134±0,029*	0,678±0,077 [^]
14-е	5,12±0,64 [#]	0,096±0,025	0,863±0,196 [#]
21-е	3,94±0,32*	0,077±0,026	0,327±0,049
28-е	5,10±0,48 [^]	0,091±0,025	0,464±0,120
Срок исследования, сут	Эозинофилы	Лимфоциты	Моноциты
Контроль	0,028±0,009	2,279±0,249	0,148±0,020
1-е	0,040±0,013	2,316±0,319	0,334±0,056 [#]
3-и	0,048±0,012	1,690±0,215	0,366±0,058 [#]
7-е	0,043±0,012	2,932±0,216	0,411±0,027 [^]
14-е	0,0515±0,018	3,661±0,478*	0,429±0,061 [#]
21-е	0,092±0,015 [#]	2,696±0,274	0,765±0,077 [^]
28-е	0,049±0,012	3,625±0,355 [#]	1,039±0,148 [^]

мом на 14-е, а палочкоядерных – на 3-и и 7-е сутки. Возрастает также число эозинофилов (на 21-е сутки). Количество моноцитов повышено с 1-х по 28-е сутки с пиком на 28-е. Содержание лимфоцитов после некоторого сни-

жения в 1-е–3-и сутки затем восстанавливается и фазно увеличивается на 14-е и 28-е сутки. Указанная динамика ОКЛ и содержания отдельных видов лейкоцитов в периферической крови мышей при внутрибрюшинном введении карагинена позволяет изучать их влияние на эффективность индукции суперовуляции и проведения экстракорпорального оплодотворения.

Литература

1. Жилка Н., Іркіна Т., Стешенко В. Стан репродуктивного здоров'я в Україні (медико-демографічний огляд). К.: МОЗ України, НАНУ, Ін-т економіки, 2001. 68 с.
2. Основы репродуктивной медицины: Практич. руководство. Под ред. проф. В.К. Чайки. Донецк: Альматео, 2001. 618 с.
3. Грищенко В.И. Научные основы регулирования рождаемости. К.: Здоров'я, 1988. 150 с.
4. Strandell A., Bergh C., Lundin K. Selection of patients suitable for one-embryo transfer may reduce the rate of multiple births by half without impairment of overall birth rates. Hum. Reprod. 2000 Dec.; 15 (12): 2520–25.
5. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. М.: Мед. информ. агентство, 2003. 604 с.
6. Quinn P., Horstman F.C. Is the mouse a good model for the human with respect to the development of the preimplantation embryo in vitro? Hum. Reprod. 1998 Dec.; 13 (4): 173–183.
7. Тихоновская О.А., Невоструев С.А., Петров И.А., Логвинов С.В. Моделирование хронического воспаления яичников и яйцеводов у белых крыс. Морфология: Научн.-теор. мед. журн. РАМН, Междунар. ассоц. морфологов 2002; 2–3: 156.

8. Тихоновская О.А. Моделирование острого и хронического воспаления придатков матки. Молодежь и научно-технический прогресс. Тез. докл. Томск, 1986: 76.
9. Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. М.: Мир, 1960. 648 с.
10. Меркулов Г.А. Курс патолого-гистологической техники. М.: Медицина, 1961. 339 с.
11. Пирс Э. Гистохимия (теоретическая и прикладная). М.: Иностран. лит-ра, 1962. 962 с.
12. Микроскопическая техника: Руководство. Под ред. Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова. М.: Медицина, 1996. 544 с.
13. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник. Под ред. В.В. Миньшикова. М.: Медицина, 1987. 368 с.
14. Клименко Н.А., Шевченко А.Н. Лейкоцитарная реакция периферической крови крыс в динамике карагиненового асептического воспаления. Медицина сьогодні і завтра 2003; 4: 12–15.
15. Клименко Н.А., Татарко С.В., Шевченко А.Н., Губина-Вакулик Г.И. Обоснование модели хронизирующегося (вторично хронического) воспаления. Эксперим. і клін. мед. 2007; 2: 12–17.

ОБҐРУНТУВАННЯ МОДЕЛІ РЕАКТИВНОГО ХРОНІЧНОГО ЗАПАЛЕННЯ ЯЄЧНИКІВ У МИШЕЙ

М.Г. Грищенко, М.О. Клименко, Н.І. Горголь, С.В. Татарко

Показано, що при внутрішньочеревному введенні карагінену у мишей наявні достатньо виражені реактивні запальні явища в яєчниках і оточуючих їх тканинах, а також у периферичній крові, що дозволяє вивчати їх вплив на ефективність індукції суперовуляції і проведення екстракорпорального запліднення.

Ключові слова: модель, хронічне запалення, яєчники, миші.

THE GROUNDING A MODEL OF OVARY REACTIVE CHRONIC INFLAMMATION IN MICE

N.G. Grischenko, N.A. Klimenko, N.I. Gorgol', S.V. Tatarko

It is shown that in intraperitoneal administration of carrageenan in mice there are enough expressed reactive inflammatory phenomena in ovaria and their surrounding tissues, as well as in peripheral blood, that allows to study their influence on effectiveness of superovulation induction and extracorporal fertilization carrying out.

Key words: model, chronic inflammation, ovary, mice.

Поступила 06.10.09

ЗМІНИ ВНУТРІШНЬОКЛІТИННОГО МЕТАБОЛІЗМУ ТКАНИН МІОКАРДА І СКЕЛЕТНИХ М'ЯЗІВ ПРИ ІНТЕНСИВНИХ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕННЯХ

В.П. Корж

Харківський національний медичний університет

Досліджено окремі параметри внутрішньоклітинного метаболізму в тканинах міокарда і скелетної мускулатури лабораторних тварин при інтенсивних фізичних навантаженнях. Встановлено, що при надмірних фізичних навантаженнях в досліджуваних тканинах знижувався внутрішньоклітинний вміст АТФ і ФК, збільшувався рівень АДФ і АМФ. У цитоплазмі клітин знижувалася активність креатинфосфокінази, в мітохондріях знижувалася активність сукцинатдегідрогенази, цитохромоксидази, креатинфосфокінази. Аналіз виявлених порушень дозволив передбачити, що при інтенсивних фізичних навантаженнях можливе збільшення загибелі клітин шляхом апоптозу.

Ключові слова: адаптація, апоптоз, метаболізм, міокард, мітохондрії, скелетна мускулатура, фізичні навантаження.

Проблема адаптації людини до екстремальних навантажень має важливе значення для спортивної фізіології і біології екстремальних станів. На сьогоднішній день завдяки дослідженням з'ясовано багато особливостей функціонування фізіологічних систем організму при дії екстремальних факторів, у тому числі і граничних фізичних навантажень. Адаптація до тривалих фізичних навантажень є складним багаторівневим процесом, який відбувається на субклітинному, клітинному, органному та системному рівнях. Разом з тим праці в цій галузі у своїй більшості присвячені вивченню окремих функціональних систем. Значно менше досліджень, що безпосередньо торкаються змін метаболізму на клітинному рівні. При цьому відповідно до концепції Рудольфа Вірхова, яка виникла на засаді клітинної будови тканин організму М. Шлейдена і Т. Шванна, основою патологічних змін є пошкодження клітинних складових, порушення їхньої взаємодії та регуляторних механізмів, що визначають функціонування клітинних структур. Нині в механізмах адаптації до фізичних навантажень певна роль відводиться змінам метаболізму та різних регуляторних ланок. Серед метаболічних зрушень, які мають місце при адаптації до фізичних навантажень, важлива роль відводиться стану енергозабезпечення, протеїнсинтезу, активності системи перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту тощо [1]. Слід враховувати сформовані за останні роки уявлення, що зовнішній патологічний вплив є лише фактором, який запускає ендогенні, властиві самому організму регуляторні у нормальних умовах життєдіяльності механізми, різко посилює і/або пролонгує

їхню дію, що врешті і призводить до розвитку патологічного процесу. Патолофізіологічні дослідження останніх десятиріч доводять, що програми адаптації до постійно змінюваних умов навколишнього середовища та внутрішнього стану самого організму можуть бути факторами патогенезу захворювання. Останнім часом відкрито ендогенні системи, які, активуючись при патологічних умовах, можуть призводити до збільшення загибелі клітин організму [2].

Метою даного дослідження було вивчити особливості енергетичного статусу і метаболізму в клітинах міокарда і скелетних м'язів у лабораторних тварин при інтенсивних фізичних навантаженнях.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на білих щурах лінії Вістар, масою 200–220 г, яких утримували на стандартному раціоні віварію. Щурів було розподілено на дві групи по 15 тварин у кожній: 1-ша – інтактні і 2-га – щури, до яких було застосовано інтенсивне фізичне навантаження. Дослідження починали після звикання лабораторних тварин до роботи, а саме після щоденного, протягом тижня активного плавання при температурі води 28 °С по 5 хв. Щури плавали «до відмови» з вантажем, який складав 8 % від маси тіла. З експерименту їх виводили згідно з загальноприйнятими правилами. Для дослідження виділяли тканини міокарда та скелетних м'язів. Тканини промивали охолодженим до 0...-4 °С ізотонічним розчином NaCl та поміщали у рідкий азот. Тканини гомогенізували до консистенції порошку з відповідною подальшою обробкою. В безбілковому перхлорному екстракті 1 : 4 (0,6 М HClO₄), нейтралізованому 5М K₂CO₃, визначали вміст аденозинтрифос-

форної, аденозиндифосфорної та аденозинмонофосфорної кислот (АТФ, АДФ, АМФ) [3] та фосфокреатину (ФК) [4].

Для визначення активності ферментів тканини швидко вносили до охолодженого до 0...-4 °С 0,15М КСІ у співвідношенні 1 : 40. Тканини гомогенізували за допомогою скляного гомогенізатора. Гомогенати центрифугували протягом 10 хв при 1000 g (центрифуга К24, Німеччина). Рідину, що знаходилася над осадом, заново центрифугували при 14000 g (центрифуга VAC25, Німеччина) протягом 20 хв. Відмитий осад суспензували, мембрани мітохондрій руйнували за допомогою іонного детергента Тритон Х-100. В отриманих фракціях досліджували активність наступних ферментів: сукцинатдегідрогенази (СДГ), цитохромоксидази (ЦО) [5], мітохондріальної та цитоплазматичної креатинфосфокінази (КФК) [6].

Отримані дані статистично обробили з використанням парного t-тесту при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення. Виснажливі фізичні навантаження є етіологічним фактором, який призводить до розвитку ланцюга патогенетичних змін – ішемічно-гіпоксичного ушкодження різних органів і тканин. Встановлено, що в тканинах скелетних м'язів і міокарда знижувався рівень АТФ (на 8 і 9 % відповідно), при цьому збільшувався вміст АДФ (на 18 і 9 %) та АМФ (на 42 і 57 %). Особливо виразно знижувався вміст ФК: на 47 % у тканинах скелетних м'язів та більше ніж у два рази в тканинах міокарда (таблиця). Згідно з даними окремих дослідників [1, 7], інтенсивні та/або тривалі фізичні навантаження супроводжуються різкими порушення-

ми шляхів синтезу макроергічних фосфатів. При цьому в одній із перших класичних робіт, що присвячена механізмам розвитку ушкоджень міокарда при його ішемії, вказувалось на два основних причинних фактори, що визначають незворотність ушкодження серцевого м'яза: різке зменшення вмісту макроергічних фосфатів (<10 % вихідного) та пошкодження клітинних мембран. Разом з тим гіпотеза, що пошкодження мембран є прямим наслідком різкого виснаження сполук, до складу яких входять високоенергетичні фосфатні зв'язки, навряд чи є остаточною. Автори [8] висловлювали думку, що ця гіпотеза потребує подальших доказів, та не виключали, що потребують подальшого вивчення інші потенційні перехідні механізми, які призводять до незворотних ушкоджень.

Дослідження показали, що в мітохондріях клітин міокарда та скелетних м'язів під впливом виснажливих фізичних навантажень були лімітовані функціонування кінцевого ферменту дихального ланцюга – ЦО (активність знижувалась на 29 % у клітинах міокарда і на 34 % у скелетних м'язах) і сполучений з диханням ресинтез АТФ. Реакції аеробного гліколізу протікають за участі ферментів, які утворюють функціональний поліферментний комплекс (метаблон), що фіксований на внутрішній поверхні внутрішньої мітохондріальної мембрани. Зниження активності СДГ на 17 і 18 % відповідно в міокарді та скелетних м'язах (таблиця), ферменту, який безпосередньо пов'язаний з внутрішньою мітохондріальною мембраною і входить до складу метаблону, свідчило про зниження інтенсивності функціонування реакцій аеробного гліколізу

Зміни активності окремих ферментів і вмісту ендогенних макроергічних фосфатів у тканинах міокарда та скелетних м'язів у білих щурів при експериментальному плаванні «до відмови» ($M \pm t$)

Показник	Тканини міокарда		Скелетні м'язи	
	контрольна група	експериментальна група	контрольна група	експериментальна група
<i>Активність</i>				
Креатинкіназа (мітохондрії), мкм·мг·хв ⁻¹	0,494±0,019	0,345±0,049	0,493±0,029	0,310±0,026
Креатинкіназа (цитоплазма), мкм·мг·хв ⁻¹	0,489±0,020	0,319±0,040	0,472±0,024	0,301±0,021
Цитохромоксидаза, мкм·мг·хв ⁻¹	1,727±0,099	1,234±0,050	1,781±0,122	1,185±0,071
Сукцинатдегідрогеназа, мкм·мг·хв ⁻¹	2,487±0,139	2,071±0,154	2,534±0,069	2,080±0,114
<i>Вміст</i>				
АТФ, мкм/г	4,661±0,063	4,231±0,038	4,594±0,085	4,234±0,044
АДФ, мкм/г	1,184±0,019	1,295±0,023	0,755±0,067	0,894±0,053
АМФ, мкм/г	0,242±0,020	0,381±0,026	0,289±0,030	0,411±0,027
ФК, мкм/г	5,099±0,090	2,322±0,214	6,701±0,190	4,202±0,125

(інгібіція комплексу II електронно-транспортного ланцюга).

Крім того, окремими авторами доведено, що СДГ є однією з п'яти складових мітохондріального K_{ATP} -каналу [3, 9]. Відповідно зміни активності наданого ферменту впливають на функціональні параметри цього структурного утворення. Фізіологічну роль мітохондріальних K_{ATP} -каналів до кінця не з'ясовано, оскільки в нормі вони знаходяться переважно в закритому стані внаслідок зв'язку АТФ з K_{ATP} -субодиницею, яка утворює канали і функціональна активність якої залежить від вмісту АТФ [2]. При розвитку гіпоксії або ішемії тканин зниження рівня $[ATP]_i$ призводить до активації K_{ATP} -каналу внутрішньої мембрани мітохондрій. Відкриття мітохондріального K_{ATP} -каналу викликає міграцію іонів K^+ до матриксу мітохондрій, що призводить до деполаризації внутрішньої мембрани мітохондрій, помірного набряку та алкалізації матриксу мітохондрій. Доведено, що активація мітохондріальних K_{ATP} -каналів має протективний ефект внаслідок зниження перенавантаження матриксу мітохондрій Ca^{2+} [10], інгібіції мітохондріальної пори [11], зниження продукції вільних радикалів [12], регуляції об'єму матриксу мітохондрій [13], активації білка Bcl2, інгібіції білка Bax і вивільнення цитохрому С [2].

Результати досліджень підтвердили дані окремих дослідників, що виснажливі фізичні навантаження негативно впливають на шляхи синтезу енерговмісних сполук. При цьому було встановлено, що порушувалися також шляхи інтрацелюлярного транспорту енергії. Так, фіксувалося достовірне зниження активності мітохондріальної КФК в міокардіоцитах на 30 % і в клітинах скелетної мускулатури на 37 %, цитоплазматичної КФК відповідно на 35 і 36 %.

Октамер мітохондріальної КФК, білок порин (потенційнозалежний аніонний канал) і аденіннуклеотидтранслоказа – особливий переносник, розташований у внутрішній мітохондріальній мембрані, який здійснює вихід наново синтезованого АТФ з матриксу і зворотне перенесення АДФ, знаходяться у контактних сайтах мітохондрій, місцях зближення внутрішньої і зовнішньої мембран. У нормі ця структура виконує функції з перенесення наново синтезованого АТФ з мітохондріального матриксу до КФК, ферменту, який, у свою чергу, фосфорилує креатин, що надходить з цитоплазми. За патологічних умов є можливим перетворення контактного сайту на мітохондріальну пору (мРРТ), через яку до цитоплазми з мітохондрій виходить ряд апоптогенних факторів, що має дуже негативні наслідки для клітини. Авторами доводиться, що морфо-

логічно утворення мРРТ пов'язане насамперед з дисоціацією октамерної структури КФК [12].

Таким чином, інтенсивні фізичні навантаження призводять до суттєвих змін внутрішньоклітинних метаболічних шляхів у тканинах міокарда та скелетних м'язів. Енергодефіцитний стан, який має місце в клітинах міокарда та скелетних м'язів під впливом виснажливих фізичних навантажень, вірогідно провокує порушення проникності мітохондріальних мембран, падіння потенціалу внутрішньої мембрани мітохондрій, виникнення в контактних сайтах мРРТ тощо. Підвищення проникності внутрішньої мембрани для білків і протонів призводить, з одного боку, до порушень ланцюга окисного фосфорилування та пригнічення синтезу АТФ, з іншого – до впливу з матриксу мітохондрій ряду білків, проапоптичних агентів (цитохром С, Smac/DIABLO, HtrA2/Omi, ендонуклеаза G тощо), вихід яких до цитоплазми клітин шляхом активації проапоптичних ферментів каспаз призводить до запуску запрограмованої загибелі клітин.

Враховуючи негативний вплив наведених змін на функціонування організму людини в цілому, слід визнати, що подальше поглиблене вивчення особливостей механізмів розвитку метаболічних пошкоджень, що виникають в клітинах окремих органів при виснажливих фізичних навантаженнях, є вкрай потрібним.

Висновки

1. Зміни енергетичного статусу при інтенсивних фізичних навантаженнях суттєво впливають на показники клітинного гомеостазу тканин міокарда і скелетних м'язів.

2. Виснажливі фізичні навантаження призводять до зниження внутрішньоклітинного вмісту в тканинах міокарда та скелетних м'язів АТФ і фосфокреатину, підвищенню концентрації АДФ та АМФ; в мітохондріях досліджуваних тканин зменшується активність сукцинатдегідрогенази, цитохромоксидази та креатинфосфокінази і в цитоплазмі – креатинфосфокінази. Спрямованість виявлених змін може свідчити про розвиток подальших змін, які можуть призвести до смерті клітин шляхом апоптозу.

3. Подальше вивчення особливостей пошкодження клітинних елементів, порушення їхньої взаємодії або регуляторних механізмів, які визначають функціонування клітинних структур при інтенсивних фізичних навантаженнях, дозволить розробити цілеспрямовані корекційно-відновлювальні заходи, застосування яких позитивно вплине на функціональний стан біологічних систем організму, рівень здоров'я, фізичну працездатність і спортивну результативність спортсменів.

Література

1. *Башкин И.Н.* Биохимические изменения в органах и тканях лабораторных животных при истощающих физических нагрузках и возможные пути их коррекции. Наука в современном спорте 2006; 2: 49–55.
2. *Мойбенко А.А., Досенко В.Е., Пархоменко А.Н. и др.* Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии сердца. К.: Наук. думка, 2008. 520 с.
3. *Захаров Н.Б., Рубин В.Н.* Тонкослойная хроматография нуклеотидов эритроцитов на пластинках «Силуфол». Лаб. дело 1980; 12: 733–738.
4. *Алексеева А.М.* К вопросу о превращении креатинфосфата в креатин и о новом методе определения креатина. Биохимия 1951; 16, 2: 97.
5. Современные методы в биохимии. Под ред. В.Н. Ореховича. М.: Медицина, 1977. 392 с.
6. *Кочетов Г.А.* Практическое руководство по энзимологии. М.: Выш. шк., 1980. 272 с.
7. *Hochachka P.W.* Muscles as molecular and metabolic machines. Boca Raton FL: CRC Press, 1994: 69–93.
8. *Jennings R.B., Reimer K.A.* Lethal myocardial ischemic injury. Am. J. Patol. 1981; 102, 2: 241–255.
9. *Ardehali H., Chen Z., Ko Y. et al.* Multiprotein complex containing succinate dehydrogenase confers mitochondrial ATP-sensitive K⁺ channel activity. PNAS 2004; 101, 32: 11880–85.
10. *Wang Y., Ashraf M.* Role of protein kinase C in mitochondrial KATP channel-mediated protection against Ca²⁺ overload injury in rat myocardium. Circ. Res. 1999; 84: 1156–65.
11. *Hausenloy D.J., Yellon D.M., Mani-Babu S., Dushen M.R.* Preconditioning protects by inhibiting the mitochondrial permeability transition. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 2004; 287, 2: 841–849.
12. *O'Rourke B.* Myocardial KATP channels in preconditioning. Circ. Res. 2000; 87: 1156–65.
13. *Dunne M.J., Aynsley-Green A., Lindley K.J.* Nature's KATP channels knockout. News Physiol. Sci. 1997; 12: 197–203.

ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНОГО МЕТАБОЛИЗМА ТКАНЕЙ МИОКАРДА И СКЕЛЕТНОЙ МУСКУЛАТУРЫ ПРИ ИНТЕНСИВНЫХ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗКАХ**В.П. Корж**

У лабораторных животных исследованы отдельные параметры внутриклеточного метаболизма в тканях миокарда и скелетной мускулатуры при интенсивных физических нагрузках. Установлено, что при чрезмерных физических нагрузках в исследуемых тканях снижалось внутриклеточное содержание АТФ и ФК, увеличивался уровень АДФ и АМФ. В цитоплазме клеток снижалась активность креатинфосфокиназы, в митохондриях снижалась активность сукцинатдегидрогеназы, цитохром-оксидазы, креатинфосфокиназы. Анализ выявленных нарушений позволил предположить, что при интенсивных физических нагрузках возможно увеличение гибели клеток путём апоптоза.

Ключевые слова: адаптация, апоптоз, метаболизм, миокард, митохондрия, скелетная мускулатура, физические нагрузки.

CHANGE OF ENDOCELLULAR METABOLISM IN TISSUES OF MYOCARDIUM AND SKELETAL MUSCLES AT INTENSIVE PHYSICAL LOADINGS**V.P. Korz**

For laboratory animals the separate parameters of endocellular metabolism were probed in tissues of myocardium and skeletal musculature at the intensive physical loadings. It is set, that at the excessive physical loadings the level of ATF and FK went down in the cells of a myocardium and musculoskeletal tissues, the level of ADF and AMF was increased. In mitochondrion's activity succinatedehydrohenase, cytochromoxydase and kreatinphosphatekinase in cytoplasm kreatinphosphatekinase were reduced. Findings showed that activating of mechanisms apoptosis in cells of a tissues take place at the intensive physical loadings.

Key words: adaptation, apoptosis, metabolism, myocardium, mitochondrion, skeletal muscles, physical loadings.

Поступила 01.07.09

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СПЕРМАТОГЕННОГО ЭПИТЕЛИЯ СЕМЕННЫХ ЖЕЛЕЗ ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЁННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ОСЛОЖНЁННОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ БЕРЕМЕННОСТЬЮ

С.Н. Потапов

Харьковский национальный медицинский университет

Проведено морфологическое исследование влияния преэклампсии на структурные особенности семенных желёз у плодов и новорождённых. Обнаружены изменения касаются количества сперматогоний и клеток Сертоли, а также толщины сперматогенного эпителия. Степень выраженности изменений прямо пропорциональна степени тяжести преэклампсии.

Ключевые слова: беременность, преэклампсия, семенная железа.

Многочисленными исследованиями доказано, что возникновение постнатальной патологии у человека часто связано с действием неблагоприятных факторов во внутриутробном периоде его развития [1, 2]. Среди таких факторов одно из наиболее грозных осложнений беременности – преэклампсия составляет, по данным разных авторов, от 6–12 до 20 % всех поражений [3].

У плодов и новорождённых, родившихся от матерей, беременность которых была осложнена преэклампсией, во многих периферических органах эндокринной системы обнаруживаются разнообразные патологические изменения [4].

В последние годы отмечается рост интереса к андрологическим заболеваниям у детей и подростков, возникновение которых нередко происходит ещё во внутриутробный период онтогенеза, в связи с чем чрезвычайно актуальным является изучение изменений в семенных железах у плодов от матерей с преэклампсией.

Целью данного исследования явилось изучение морфологических и морфометрических особенностей сперматогенного эпителия семенных желез плодов и новорождённых от матерей, беременность которых была осложнена преэклампсией различной степени тяжести.

Материал и методы. Исследуемый материал был разделен на следующие группы: плоды и новорождённые от матерей, беременность которых была осложнена преэклампсией легкой (ПЭ1), средней (ПЭ2) и тяжелой (ПЭ3) степени. В группы ПЭ1 и ПЭ2 вошло по 20 наблюдений, в группу ПЭ3 – 15. Группу контроля составили плоды и новорождённые от матерей с физиологической беременностью (20 наблюдений). Причинами смерти плодов явилось острое нарушение маточно-плацент-

тарного и пуповинного кровообращения. Новорождённые погибали от ишемически-гипоксического поражения центральной нервной системы.

Подготовку серийных срезов, гистологические и морфометрические исследования выполняли так же, как описано в работе [5].

Результаты. Стенка семенных канальцев состоит из трёх слоев: базального, миоидного и волокнистого. Базальный слой представлен сперматогенным эпителием, который состоит из поддерживающих клеток Сертоли и сперматогоний. Среди клеточных элементов семенных канальцев преобладают клетки Сертоли, образующие многорядную структуру, что является следствием расположения ядер этих клеток на разных уровнях.

В контрольной группе средняя толщина сперматогенного эпителия составляет $(17,30 \pm 0,15) \cdot 10^{-6}$ м. Среднее количество сперматогоний в поперечном срезе семенных канальцев небольшое – $6,20 \pm 0,20$, а основная масса клеток представлена клетками Сертоли – $25,43 \pm 0,52$. Сперматогонии округлой формы, с хорошо различимой эозинофильной цитоплазмой и крупным округлым ядром, иногда несколько смещённым на периферию клетки. Ядра выглядят умеренно эухромными, с компактным мелкоглыбчатым хроматином. Клетки Сертоли овальной, грушевидной или неправильной формы, широким основанием лежат на базальной мембране. Ядра клеток Сертоли – небольшие, неправильной формы, иногда уплощённые, расположены в базальных отделах с мелкодисперсным хроматином с выразительным ядрышком. Цитоплазма клеток Сертоли слабо развита, эозинофильна.

В группе ПЭ1 средняя толщина сперматогенного эпителия достоверно ($p < 0,001$) увели-

чена по сравнению с таковой контрольной группы и составляет $(19,60 \pm 0,19) \cdot 10^{-6}$ м. Сперматогонии визуально больших размеров, со светлым крупным ядром, с хорошо визуализирующимися ядрышками и слабо эозинофильной ажурной цитоплазмой. Количество сперматогоний достоверно ($p < 0,001$) увеличено по сравнению с таковой контрольной группы – $7,33 \pm 0,29$, а достоверной разницы в количестве клеток Сертоли нет – $24,03 \pm 0,52$.

В группе ПЭ2 средняя толщина сперматогенного эпителия достоверно ($p < 0,001$) уменьшена по сравнению с таковой контрольной группы и составляет $(14,20 \pm 0,15) \cdot 10^{-6}$ м. Сперматогонии визуально уменьшены в размерах, имеют тёмное ядро и эозинофильную цитоплазму. Количество сперматогоний и клеток Сертоли достоверно ($p < 0,001$) уменьшено и составляет $4,87 \pm 0,20$ и $18,90 \pm 0,57$ соответственно.

В группе ПЭ3 средняя толщина сперматогенного эпителия достоверно ($p < 0,001$) уменьшена относительно контрольной группы и составляет $(11,80 \pm 0,12) \cdot 10^{-6}$ м. Часть сперматогоний – со светлым ядром и просветлённой цитоплазмой, а часть – с тёмными пикнотичными ядрами. Количество сперматогоний и клеток Сертоли достоверно ($p < 0,001$) уменьшено и составляет $3,20 \pm 0,15$ и $16,17 \pm 0,20$ соответственно.

Обсуждение результатов. При анализе полученных данных было отмечено уменьшение толщины сперматогенного эпителия в группах ПЭ2 и ПЭ3 вследствие уменьшения количества сперматогоний и клеток Сертоли в поперечном срезе семенных канальцев, а также уменьшения размеров данных клеток, то есть можно с уверенностью говорить о гипоплазии сперматогенного эпителия в описанных группах (таблица).

Морфометрические параметры семенных желёз ($M \pm m$)

Показатель	Группы			
	контрольная	ПЭ1	ПЭ2	ПЭ3
Толщина сперматогенного эпителия, 10^{-6} м	$17,30 \pm 0,15$	$19,60 \pm 0,19$	$14,20 \pm 0,15$	$11,80 \pm 0,12$
Количество сперматогоний, экз.	$6,20 \pm 0,20$	$7,33 \pm 0,29$	$4,87 \pm 0,20$	$3,20 \pm 0,15$
Количество клеток Сертоли, экз.	$25,43 \pm 0,52$	$24,03 \pm 0,52$	$18,90 \pm 0,57$	$16,17 \pm 0,20$

Семенные канальцы в группе ПЭ2 и в большей степени в группе ПЭ3, согласно данным [6], относятся к канальцам так называемого гипопластического типа. Авторы [6] указывают, что часто можно проследить чёткую связь между наличием в анамнезе патологии матери и данным типом семенных желёз новорождённого.

Как известно, клетки Сертоли выполняют разнообразные функции: опорную, защит-

ную, метаболическую для сперматогенного эпителия, секретируют андрогенсвязывающий белок, то есть создают условия, необходимые для дифференцировки мужских половых клеток [7, 8], а сперматогонии являются теми клетками сперматогенного эпителия, из которых развиваются мужские половые клетки.

Исходя из полученных морфометрических данных, можно заключить, что семенные железы плодов и новорождённых групп ПЭ2 и особенно ПЭ3 характеризуются признаками морфологической незрелости.

Одновременно с этим при анализе морфометрических данных отмечено увеличение толщины сперматогенного эпителия в группе ПЭ1, в которой повреждающее воздействие вредного фактора минимально выражено по сравнению с группами ПЭ2 и ПЭ3. Увеличение толщины сперматогенного эпителия происходит как за счёт увеличения количества сперматогоний в семенных канальцах, так и за счёт увеличения размеров клеток сперматогенного эпителия (таблица).

Таким образом, лёгкая степень преэклампсии выступает в роли такого стимулирующего воздействия, которое вызывает гиперплазию и гипертрофию клеток сперматогенного эпителия плодов во внутриутробном периоде. Данный феномен описан в ряде морфологических исследований в отношении соматометрических показателей плода и является частным отображением распространённой адаптивной реакции при осложнённой беременности в ответ на патогенное воздействие лёгкой степени [9].

Полученные нами данные согласуются с результатами ряда экспериментальных исследований, в которых изучено влияние материнского и отцовского стресса на семенные желе-

зы потомства: отмечено уменьшение количества семенных канальцев, обеднение их клеточного состава, а в будущем – торможение сперматогенеза, снижение фертильности и нарушение полового поведения [10].

На основании полученных данных о гистологическом строении, а также данных морфометрического исследования семенных желёз плодов и новорождённых от матерей с преэклампсией различной степени тяжести мож-

но заключить, что данная патология отрицательно влияет на внутриутробное формирование семенных желёз и, вероятно, в будущем может проявиться андрологическими нарушениями в детском и подростковом возрасте.

Выводы

1. Проведённое гистологическое и морфометрическое исследование показало, что количество клеток сперматогенного эпителия, равно как и толщина, в семенных железах исследуемых групп подвержены колебаниям и зависят от степени тяжести преэклампсии.

Литература

1. *Геращенко Г.В., Сергієнко Л.Ю.* Вікові особливості гістоструктури органів-продуцентів стероїдних гормонів – нащадків стресованих матерів: Зб. наук. пр. «Фундаментальні питання експериментальної та клінічної ендокринології» (Четверті Данилевські читання). Харків, 2005: 43–44.
2. *Doberczak T.M., Thornton J.C., Bernstein J., Kandall S.R.* Impact of maternal drug dependency on birth weight and head circumference of offspring. *Amer. J. Child* 1987; 141, 11: 1163–67.
3. *Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Петрухин В.А., Котов Ю.Б.* Диагностика и прогнозирование развития тяжелых форм гестоза у беременных. *Рос. вестник акушера-гинеколога* 2006; 1: 69–72.
4. *Гутикова Л.В.* Взаимосвязь некоторых биохимических показателей в системе мать–плод при поздних гестозах. *Мед. новости* 2004; 2: 81–84.
5. *Потапов С.Н.* Морфологические особенности клеток сперматогенного эпителия плодов и новорожденных от матерей с преэклампсией. *Эксперим. і клініч. медицина* 2009; 3: 18–21.
6. *Волкова О.В., Пекарский М.И.* Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. М.: Медицина, 1976. 414 с.
7. *Хэм А., Кормак Д.* Гистология. Пер. с англ. В 5 т. М.: Мир, 1983. Т. 5. 245 с.
8. *Brenan J., Capel B.* One tissue, two fates: molecular genetic events that underlie testis versus ovary development. *Nature Reviews* 2004; 5: 509–521.
9. *Губина-Вакулик Г.И., Горбач Т.В., Яковцова И.И. и др.* Влияние соматометрических показателей при рождении на некоторые соматометрические и функциональные особенности 9-летних детей: Матер. IV Междунар. конгресса по интегративной антропологии. СПб., 2002: 102–104.
10. *Картавцева О.В.* Репродуктивна функція самців-щурів-нащадків стресованих на початку вагітності матерів: Зб. наук. пр. «Фундаментальні питання експериментальної та клінічної ендокринології» (Четверті Данилевські читання). Харків, 2005: 83–84.

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СПЕРМАТОГЕННОГО ЕПІТЕЛІЮ СІМ'ЯНИХ ЗАЛОЗ ПЛОДІВ І НОВОНАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ, ВАГІТНІСТЬ ЯКИХ БУЛА УСКЛАДНЕНА ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ С.М. Потапов

Проведено морфологічне дослідження впливу преєклампсії на структурні особливості сім'яних залоз плодів і новонароджених. Виявлені зміни стосуються кількості сперматогоній і клітин Сертолі, а також товщини сперматогенного епітелію. Ступінь виразності змін прямо пропорційна ступеню важкості преєклампсії.

Ключові слова: вагітність, преєклампсія, сім'яна залоза.

MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF SEMINIFEROUS EPITHELIUM IN FETUSES AND NEWBORNS FROM MOTHERS WHOSE PREGNANCY WAS COMPLICATED BY PREECLAMPSIA

S.N. Potapov

Preeclampsia influence on the structure of the testes in fetuses and newborns was investigated using morphology techniques. The changes in the number of spermatogoniums, Sertoli's cells and thickness of seminiferous epithelium were revealed. The degree of the changes was directly proportional to preeclampsia severity.

Key words: pregnancy, preeclampsia, testis.

Поступила 26.03.09

ИЗУЧЕНИЕ АПОПТОТИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ШТАММА UG-C S. TRACHOMATIS НА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ КЛЕТОК МЫШИНЫХ ФИБРОБЛАСТОВ L929

И.И. Мавров, А.К. Кондакова, С.К. Джораева

ГУ «Институт дерматологии и венерологии АМН Украины», г. Харьков

Изучено антиапоптотное действие штамма UG-C S. trachomatis и состояние некоторых показателей обмена азота *in vitro* на экспериментальной модели клеток L929. Для штамма UG-C S. trachomatis характерно подавление клеточной гибели в культуре клеток в первые 24 часа развития инфекции. Выявленный феномен защиты хламидий от апоптоза сопровождается значительным повышением уровня нитрит-аниона в ростовой среде клеточной культуры.

Ключевые слова: *штамм UG-C S. trachomatis, культура клеток L929, апоптоз, оксид азота.*

При инфекционной патологии апоптоз – это протективная реакция организма, направленная на предупреждение распространения инфекции [1–4]. Многие патогенные бактерии обладают механизмами, направленными на управление клеточной гибелью, что позволяет им поддерживать оптимальные условия развития инфекции. Характерной чертой хламидийной инфекции является хронизация патологического процесса и длительная персистенция возбудителя в организме. Исследования последних лет показывают, что контроль клеточной гибели хламидиями является одним из ведущих механизмов ухода от защитных факторов макроорганизма. Для хламидий биологически важно, чтобы клетка оставалась жизнеспособной и функционально активной до окончания жизненного цикла развития микроорганизма [3, 5]. Степень апоптоза также зависит от количества инфекционного материала и условий культивирования [1]. В экспериментах *in vitro* на различных клеточных моделях было показано, что хламидии обладают свойствами защищать эпителиальные клетки от апоптоза, вызванного как внешними, так и внутренними сигналами. Несмотря на интенсивные исследования, детальная картина путей регуляции апоптоза хламидиями требует пояснения [4, 6].

Поскольку апоптоз является очень сложно регулируемым процессом, то и количество сигнальных путей, эффекторных механизмов и мессенджеров, участвующих в этом явлении, огромно. Одним из них является оксид азота. Роль оксида азота в индукции апоптоза разных клеток показана в различных экспериментальных условиях на некоторых линиях клеточных культур (лимфоциты, эозинофи-

лы, гепатоциты, ряд опухолевых клеток). Кроме того, способность оксида азота угнетать апоптоз была установлена и в экспериментах *in vivo* [5]. Показана и возможная роль оксида азота в угнетении хламидийной инфекции как *in vivo*, так и *in vitro* [7–10]. Но точные механизмы участия оксида азота в процессах взаимодействия возбудителя с клеткой неизвестны.

Целью настоящего исследования стало изучение *in vitro* антиапоптотного действия штамма UG-C S. trachomatis и факторов, влияющих на апоптоз, на экспериментальной модели клеток L929.

Материал и методы. Морфологически проявления апоптоза *in vivo* и *in vitro* похожи [6], а клеточные культуры – удобный объект для изучения природы апоптоза. Для культивирования хламидий использовали перевиваемую клеточную линию мышинных фибробластов L929. Объектом исследования служил штамм UG-C S. trachomatis, полученный в лаборатории хламидиозов Института дерматологии и венерологии [11]. Среда культивирования составляли среда 199 (90 %), эмбриональная телячья сыворотка (5 %), 5 % 40 мМ раствора глюкозы, 30–100 мкг/мл гентамицина, 150 мкг/мл ванкомицина, 2,5 мкг/мл амфотерицина В, 0,9–1,0 мкг/мл циклогексимида. Клетки культуры L929 заседали в стерильные плоскодонные пробирки диам. 14 мм с покровными стеклами в количестве $1,0–1,2 \cdot 10^5$ кл./мл питательной среды и помещали в термостат при 37 °С для формирования монослоя. После формирования монослоя питательную среду удаляли, и после предварительной очистки по стандартной методике [12] инфекционный материал помещали на культуру клеток в количестве 1 ВОЕ/мл. Пробир-

ки помещали в термостат при 35 °С на 48–72 часа. Степень заражения клеточного монослоя хламидиями оценивали путём окрашивания его по методу Мая–Грюнвальда–Гимза, а также с помощью метода прямой иммуофлюоресценции с использованием моноклональных антител фирмы «РекомбиСлайдХламидия» (Россия) и дальнейшим микроскопированием [1].

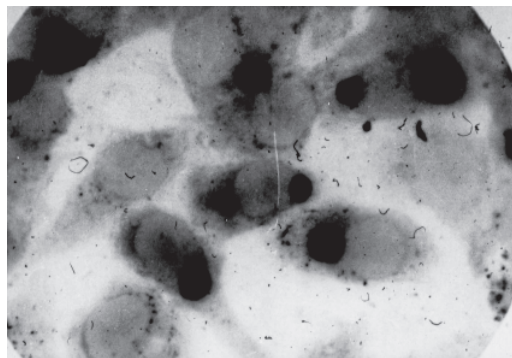
Одним из методов идентификации клеток с признаками апоптоза является окрашивание клеток ДНК-специфическим красителем – бромидом этидия, который присоединяется главным образом к кольцевым молекулам ДНК, что позволяет выявить характерные для апоптоза изменения ядра – конденсацию и фрагментацию хроматина. Покровные стёкла с клеточным монослоем последовательно окрашивали моноклональными антителами к родоспецифическому эпитопу ЛПС хламидий (ХлаМоноСкрин, ЗАО «Ниармедик+») и водным раствором бромистого этидия (Sigma) в концентрации 0,001 % в течение 15 мин при комнатной температуре, после чего количество инфицированных, живых и погибших в результате апоптоза клеток подсчитывали с помощью люминесцентной микроскопии (окуляр ×10, объектив масляной иммерсии ×90) [1, 6]. Использование данного морфологического теста для оценки развития апоптоза наиболее оптимально, поскольку позволяет проводить анализ развития апоптотических изменений в клеточном монослое с одновременным дифференцированием на инфицированные и неинфицированные хламидиями клетки.

Было выполнено пять пассажей заражения культуры клеток L929 штаммом *S. trachomatis*. Контролем служила суспензия нормальной культуры клеток L929 в концентрации $1,0-1,2 \cdot 10^5$ кл./мл. Результаты эксперимента регистрировались в начальной точке (исходный фон), через 24, 48 и 72 часа инкубации как в чистой клеточной суспензии, так и в инфицированной. Выбор именно этих временных промежутков был обусловлен биологическим циклом развития возбудителя [1, 3, 6].

Скорость образования мочевины в клеточной суспензии выражали в нмоль мочевины, которая образовалась за 1 час в расчете на 1 мл клеточной суспензии [13]. Мочевину определяли колориметрическим методом по реакции с диацетилмоноксидом [14]. Скорость образования нитрит-аниона (NO_2^-) в клеточной суспензии определяли методом Грисса по количеству нитрит-аниона, который образовался в процессе инкубации, и выражали в нмоль за 1 час на 1 мл [15].

Результаты и их обсуждение. В клетках, окрашенных бромидом этидия, выявляли ха-

рактерные для апоптоза изменения – сдавливание клеток с последующей фрагментацией ядра и конденсацией цитоплазмы, в дальнейшем – гибелью клеток (рисунок). Данный морфологический тест является адекватным для оценки влияния хламидийной инфекции на апоптоз, так как позволяет проводить анализ развития апоптотических признаков непосредственно в клеточном монослое.



Апоптотические изменения в монослое клеток линии L929, инфицированных лабораторным штаммом UG-C *S. trachomatis* (клетки без признаков апоптоза с «молодым включением» – светлые, клетка с апоптотическим ядром со «зрелым» включением – темная). Люминесцентная микроскопия, окуляр × 10, объектив масляной иммерсии × 90

Была установлена зависимость между наличием внутриклеточного патогена и защитой от апоптоза. Показано, что в условиях спонтанного апоптоза для штамма UG-C *S. trachomatis* характерно подавление клеточной гибели в культуре клеток в первые 24 часа развития инфекции – наблюдается уменьшение числа апоптотических клеток на 13,1 % по сравнению с контролем (табл. 1). В дальнейшем инфицирование клеток L929 приводило к лизису клеток через 48 часов и выраженной деградации монослоя к 72 часам после заражения.

Таким образом, в наших экспериментах при развитии инфекции, вызванной штаммом UG-C *S. trachomatis*, в клетках мышинных фибробластов L929 была показана антиапоптотическая активность возбудителя в начальные сроки инфицирования (24 ч). Влияния хламидий на апоптоз в более поздние сроки инфекции (48 ч) не обнаружено. Согласно данным [3], именно в период, когда в составе хламидийных включений преобладают ретикулярные тельца, проявляется выраженный антиапоптотический эффект. Этот период соответствует 20–24-часовому периоду жизненного цикла хламидий. Ретикулярные тельца хламидий – метаболически активные клетки приспособлены к внутриклеточному существованию, а так как для облигатных внутриклеточных бактерий гибель клетки хозяина

Таблица 1. Влияние хламидийной инфекции на развитие апоптоза на инфицированной в дозе 1 ВОЕ/кл. клеточной культуре L929

Срок культивирования, ч	Характеристика монослоя	Количество клеток с признаками апоптоза, %	
		неинфицированная культура	инфицированная культура
Исходный фон (суточная культура)	Плотность 70–75 %	8,7±1,6	
24	Плотность более 100 % клеток, образуется тесный конгломерат	39,3±4,0*	26,2±3,2*#
48	Тесный многослойный конгломерат, есть клетки в ростовой среде	79,8±7,2*	79,2±3,7*#
72	Монослой большей частью разрушен, большое количество погибших клеток в ростовой среде	Учесть показатели апоптоза невозможно вследствие гибели монослоя	

Примечание. $p < 0,001$; * относительно 24 часов культивирования; # относительно неинфицированной культуры.

означает потерю среды обитания, то контроль клеточной гибели является жизненно важным для этих патогенов.

Выявленная антиапоптотическая активность хламидий предполагает наличие биологически активных факторов, принимающих участие в ингибировании апоптоза. Одним из таких факторов может быть оксид азота. При изучении некоторых параметров обмена оксида азота в культуре клеток L929 в процессе взаимодействия с ними хламидий было установлено, что по сравнению с неинфицированной культурой клеток скорость образования нитрит-аниона в среде значительно возрастает в первые 24 часа инкубации клеток со штаммом *S. trachomatis* (табл. 2). В этот же период скорость образова-

Кроме подробно описанных в литературе эффектов проапоптотического действия оксида азота, имеются данные и о его цитопротективном действии. Вероятно, роль оксида азота в ответах клетки на действие окружающих факторов разнообразна и не ограничивается только про- или антиапоптотическим эффектом, действие оксида азота может определяться соотношением стрессовых факторов и факторов выживания клетки, что и направляет действие оксида азота по тому или иному пути.

Таким образом, выявленный нами феномен защиты хламидий от апоптоза сопровождается значительным повышением уровня нитрит-аниона в ростовой среде клеточной культуры в 24-часовой период инфицирова-

Таблица 2. Скорость образования нитрит-аниона и мочевины в среде инкубации культуры клеток L929, инфицированной штаммом *S. trachomatis*, нмоль за 1 час на 1 мл

Условия опыта	Соединения	Скорость образования за время инкубации, ч		
		24	48	72
Чистая культура клеток	NO_2^-	2,04±0,82	2,23±0,44	1,49±0,49
	мочевины	30,14±8,62	17,85±3,49	8,90±1,04#
Культура, инфицированная штаммом UG-C <i>S. trachomatis</i>	NO_2^-	4,14±0,81*	2,52±0,41#	2,61±0,29#
	мочевины	22,37±2,63	12,91±4,25#	10,32±2,83#

Примечание. $p < 0,05$; * дано по отношению к группе сравнения; # по отношению к 24-часовому периоду инкубации.

ния мочевины в среде инфицированной культуры клеток снижается на 25,76 % по сравнению с контрольной и остается такой же низкой в последующие 48 часов, что может являться следствием активации NO-синтазы.

ния, что свидетельствует о повышении активности монооксидсинтазы и может рассматриваться как один из факторов, который отвечает за контроль апоптотической гибели клеток при хламидийной инфекции.

Литература

1. Зигангирова Н.А., Мартынова В.Р., Колкова Н.И. и др. Антиапоптотическая активность хламидий. Вестн. РАМН 2003; 1: 34–37.
2. Бережков Н.В. Апоптоз – управляемая смерть клетки. Архив анат., гистол. и эмбриол. 1990; 12: 68–77.

3. Мавров Г.І. Хламідійні інфекції: біологія збудників, патогенез, клініка, діагностика, лікування та профілактика. К., 2005. 524 с.
4. Fan T., Lu H., Hu H. et al. Inhibition of apoptosis in Chlamydia-infected cells: blockade of mitochondrial cytochrome C release and caspase activation. *J. Exp Med.* 1998; 187, 4: 487–496.
5. Маеда Х., Акаїке Т. Оксид азота и кислородные радикалы при инфекции, воспалении и раке. *Биохимия* 1998; 63, 7: 1007–19.
6. Борцов П.А., Федина Е.Д., Токарская Е.А. и др. Регуляция хламидиями апоптоза клеток хозяина. *Журн. микробиол.* 2006; 4: 53–58.
7. Dean D., Millman K. Molecular and mutation trends analyses of omp 1 alleles for serovar E of *C. trachomatis*. Implication for the immunopathogenesis of disease. *J. Clin. Invest.* 1997; 99 (3): 475–484.
8. Igietseme J.U., Uriri I.M., Chow M. et al. Inhibition of intracellular multiplication of human strain of *C. trachomatis* by nitric oxide. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1997; 232 (3): 595–601.
9. Huang J., Feng I.P., Lenz S.D. et al. Nitric oxide output NOS-2 regulates protective Th1 versus pathogenic Th2 immunity in mouse *Chlamydia pneumoniae*. *Proceedings 4th Meeting of the Europ. Society Chlamydia Reseach. Helsinki (Finland) 2000, Aug. 24–27. Helsinki, 2000: 220.*
10. Huang J., DeGraves F.J., Lenz S.D. et al. The quantity of nitric oxide released by macrophages regulates *Chlamydia*-induced disease. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002; 99, 6: 3914–19.
11. Пат. 30286 А, Україна. Штам хламідій UGC *Chlamydia trachomatis* ИСРМ-2. Г.І. Мавров, В.В. Кутова, В.В. Гончаренко; № 98020848; Заявл. 18.02.98; Опубл. 15.11.2000. Бюл. № 6-II.
12. Шаткин А.А., Мавров И.И. Урогенитальные хламидиозы. К.: Здоров'я, 1983. 200 с.
13. Garganta C.L., Bond J.S. Assay and kinetics of arginase. *Anal. Biochem.* 1986; 154, 2: 388–394.
14. Горячковский А.М. Клиническая биохимия. Одесса: Астропринт, 1998. 608 с.
15. Sessa W.C. The nitric oxide synthase family of proteins. *J. Vasc. Res.* 1994; 31, 3: 131–143.

ВИВЧЕННЯ АПОПТОТИЧНОЇ АКТИВНОСТІ ШТАМУ UG-C C. TRACHOMATIS НА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МОДЕЛІ КЛІТИН МИШАЧИХ ФІБРОБЛАСТІВ L929

Г.І. Мавров, Г.К. Кондакова, С.К. Джораєва

Вивчено антиапоптозну дію штаму UG-C C. *trachomatis* і стан деяких показників обміну азоту *in vitro* на експериментальній моделі клітин L929. Для штаму UG-C C. *trachomatis* характерно пригнічення клітинної загибелі в культурі клітин у перші 24 години розвитку інфекції. Виявлений феномен захисту хламідій від апоптозу супроводжується значним підвищенням рівня нітрит-аніону у ростовому середовищі клітинної культури.

Ключові слова: штам UG-C C. *trachomatis*, культура клітин L929, апоптоз, оксид азоту.

ANTIAPPTOSIS ACTIVITY EXAMINATION OF THE UG-C C. TRACHOMATIS ISOLATE IN THE EXPERIMENTAL OF MODEL MURINE FIBROBLAST CELL L929

Г.І. Мавров, А.К. Кондакова, С.К. Джораєва

The antiapoptosis action of the UG-C C. *trachomatis* isolate and conditions of the some nitrogen metabolism indicators *in vitro* in the experimental cell line L929 model was carried out. Cell mortality inhibition in the cell culture during 24 hours from beginning of infection development has been established for the UG-C C. *trachomatis* isolate. The founded phenomenon of the chlamydiae protection from apoptosis accompanies with considerable rise of the nitrite-anion level in cell culture nutrient medium.

Key words: UG-C C. *trachomatis* isolate, cell culture L929, apoptosis, nitrogen oxide.

Поступила 06.07.09

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ ТЕСТ-СИСТЕМЫ ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ АНТИБАРТОНЕЛЛЁЗНЫХ АНТИТЕЛ

А.В. Бондаренко, Д.В. Кацапов

Харьковский национальный медицинский университет

Выполнены исследования по диагностике болезни от кошачьей царапины при помощи экспериментального отечественного диагностикума из штамма *B. henselae* ЛНМИЗ 06U054 для проведения реакции непрямо́й иммунофлюоресценции.

Ключевые слова: кошачья царапина, *B. henselae*, реакция непрямо́й иммунофлюоресценции.

В ряду биотических факторов риска, которому подвергаются жители как сельской, так и городской местности, особое место занимают зоонозы. На протяжении последних десятилетий отмечается устойчивая тенденция к их урбанизации. В числе основных причин указанной тенденции – увеличение численности городского населения, более высокий уровень клинической и лабораторной диагностики в городских условиях, а также поведенческий фактор. В последнее время Украину, равно как и другие страны, захлестнула волна «зоомании», в результате которой резко возросли темпы прироста численности мелких домашних животных. Однако дружественные взаимоотношения с «животными-компаньонами» омрачаются тем, что последние могут служить источником многих инфекционных заболеваний. К их числу относится и болезнь кошачьих царапин (БКЦ).

В Украине из-за отсутствия полноценных статистических данных объективный уровень заболеваемости БКЦ остается не определенным. В странах Европы (Германии, Франции, Италии, Великобритании и др.) уровень зарегистрированных заболеваний составляет 2,5–9,5 случаев на 100 тыс. населения. В США (где на сегодняшний день лабораторную диагностику бартонеллёзов можно считать лучше всего отработанной) этой инфекцией ежегодно болеют более 40 тыс. человек [1–4]. Можно допустить, что в Украине общее количество случаев БКЦ ежегодно достигает приблизительно 11,7–43,2 тыс.; выраженная тяжесть заболевания может отмечаться в 1,3–4,8 тыс. случаев, а около 1,5 млн жителей могут быть инфицированы. Такой относительно высокий естественный уровень контакта людей с возбудителем БКЦ обусловлен широкой циркуляцией бартонелл в популяциях кошек, собак и других домашних и диких животных. Показано, что около 25–50 % молодых клинически здоровых домашних кошек являются бактерионосителями *B. henselae* [3, 5–7].

Одной из важнейших остается проблема гиподиагностики БКЦ. Между тем поздняя и тем более неверная постановка диагноза и, соответственно, несвоевременное и неадекватное лечение могут привести к развитию хронических форм болезни, в том числе у лиц с врожденными и приобретенными аномалиями клапанов сердца – к формированию эндокардита. Бартонеллёзный эндокардит обычно протекает без клинических проявлений, с отрицательными результатами рутинных бактериологических исследований (*B. henselae* является труднокультивируемым микроорганизмом, и выделить его в чистом виде очень сложно), что приводит к поздней постановке диагноза и более высокому уровню смертности, чем от эндокардитов, вызванных другими инфекционными агентами. Тяжелые поражения клапанов сердца, развивающиеся к моменту постановки диагноза, требуют в 30–40 % случаев проведения кардиохирургических операций с последующим назначением антибиотиков в течение нескольких месяцев. Наиболее частыми показаниями к оперативному лечению являются рефрактерная застойная сердечная недостаточность вследствие клапанной недостаточности, хронический абсцесс клапанного кольца или миокарда, эмболии. Операционная летальность составляет 8–16 % (во время нахождения в стационаре), 24–25 % в течение 5 лет и 40 % в течение 10 лет [8–14]. Отсутствие в Украине сертифицированных диагностических тест-систем, в том числе предназначенных для ранней диагностики БКЦ, является одним из факторов, приводящих к хронизации заболевания.

Целью работы явилось испытание разработанной отечественной тест-системы для этиологической диагностики атипичных вариантов БКЦ (в том числе эндокардитов) путём определения титра антибартонеллёзных иммуноглобулинов в сыворотке крови в реакции непрямо́й иммунофлюоресценции (РНИФ).

Материал и методы. Объектом исследования были модельные образцы (гетерологические сыворотки и иммуноглобулины) и образцы клинического материала от 40 клинически здоровых людей и 14 больных с клинико-анамнестическими данными, не исключаящими БКЦ. Отбор, транспортировку и первичную обработку образцов клинического материала для последующего лабораторного исследования осуществляли в соответствии с общепринятыми правилами. Для исследования в РНИФ были использованы как свежеполученные сыворотки крови (без признаков хлёзности, значительного гемолиза, видимой невооружённым глазом посторонней контаминации), так и препараты сывороток, которые сохранялись в замороженном состоянии при температуре $-18...-20^{\circ}\text{C}$. В жидком состоянии сыворотки хранили при 4°C в течение относительно короткого срока (до 10 суток), а для предотвращения микробного прорастания добавляли 0,1% -ный (масса/объём) раствор азида натрия. Сыворотку больных людей (для установления диагноза) разводили 0,15 М фосфатным буфером с $\text{pH}=7,2$ от 1 : 16 до 1 : 512. При проведении ретроспективных (скрининговых) эпидемиологических исследований у клинически здоровых людей делали одно разведение 1 : 16, а в дальнейшем определяли уровень специфических антител лишь в тех сыворотках, с которыми РНИФ была позитивна в этом разведении.

Для изготовления бартонеллёзных антигенов при разработке экспериментального образца РНИФ-тест-системы использовали референтный штамм-продуцент *B. henselae* ЛНМИЗ 06U054, выделенный в лаборатории новых и малоизученных инфекционных заболеваний ИМИ им. И.И. Мечникова (г. Одесса). Штамм-продуцент отбирали по результатам предыдущих исследований из семи штамм-кандидатов (шесть референтных штаммов *Bartonella spp.*: ЛНМИЗ 06U053, ЛНМИЗ 06U054, ЛНМИЗ 06U055, ЛНМИЗ 06U056, ЛНМИЗ 06U061, ЛНМИЗ 06U062, и типовой штамм *Bartonella henselae* CCUG 30454 BT из Culture Collection, University of Göteborg, Sweden) и сывороток крови больных БКЦ. Учитывались уровень перmissивности штаммов, скорость роста на оптимизированном шоколадном агаре (ОША), способность макроколоний отделяться от поверхности питательной среды при их смывании, количество полученной микробной массы, способность образовывать гомогенные корпускулярные суспензии с минимальным количеством осадка и многоклеточных гетероморфных конгломератов, монотипность размера и морфологии микробных клеток в корпускулярных суспен-

зиях, специфическая антигенная активность, качество воссоздания РНИФ при их использовании, в том числе качество люминесцентно-микроскопической картины, что существенно влияет на правильность оценки результатов. Определяющим биологическим свойством ЛНМИЗ 06U054 явилась способность вступать в иммунологическую реакцию со специфическими антителами, адсорбируя их на своей поверхности. Для стабилизации биологических свойств штамма проводили пять последовательных пассажей на ОША, питательной основой для которого явился 2% -ный агар с сердечно-мозговым экстрактом (Brain Heart Infusion Agar).

Стандартные чашки Петри с ОША засекали 0,1 мл суспензии штамма-продуцента (приготовленной путем смыва стерильным 0,9% -ным раствором NaCl бактериальной массы из скошенного ОША в бактериологической пробирке), распределяя инокулят для получения равномерного бактериального газона. Выращивание проводили в атмосфере с 5% CO_2 при температуре $(35\pm 0,5)^{\circ}\text{C}$ на протяжении 8–10 суток до формирования видимых невооружённым глазом макроколоний с типичной морфологией. Контроль на отсутствие контаминации осуществляли путем визуального пересмотра чашек Петри с ростом с помощью стереоскопического микроскопа (увеличение в 8 раз) и микроскопического исследования (масляная иммерсия, объектив $\times 90$, окуляр $\times 10,15$) препаратов мазков макроколоний, окрашенных по Граму. Стерильной дистиллированной водой смывали бактериальную массу из чашек Петри (10,0 мл жидкости смывания на одну чашку). Отмывали клетки бартонелл от остатков среды и клеточного детрита путём центрифугирования при 50 c^{-1} в течение 15 мин. Супернатант отбрасывали, к осадку добавляли стерильную дистиллированную воду в количестве, равном отброшенной надосадной жидкости. Осадок перемешивали до получения однородной суспензии и опять центрифугировали в соответствии с указанным режимом. Трижды отмывую суспензию контролировали на отсутствие видимой контаминации (нетипичного бактериального или грибкового загрязнения).

После последнего цикла отмывания биологическую массу тщательным образом ресуспендировали в фосфатно-солевом буфере с $\text{pH}=7,2$, отстаивали в течение 5 мин (для выпадения в осадок больших микробных конгломератов), отбирали супернатант и стандартизировали количество клеток бартонелл под контролем фазово-контрастной микроскопии путём добавления фосфатно-солевого буфера так, чтобы конечная концентрация составляла 40–60 клеток бактерий в поле зрения (мас-

ляная иммерсия, объектив $\times 90$, окуляр $\times 10,15$). Обеззараживание суспензий осуществляли путём их обработки 0,05 % (объём/масса) азида натрия. Для улучшения фиксации клеток бартофель при их нанесении на предметное стекло и уменьшения контрастности неспецифической флюоресценции в диагностикум добавляли 0,5 % (объём/объём) оболочки желтка семисуточного эмбриона курицы. Тщательным образом гомогенизированный корпускулярный бартофельный диагностикум расфасовывали и запаивали в стеклянные ампулы объемом по 1,2 мл и проводили соответствующее их маркирование.

Результаты и их обсуждение. Разработанный экспериментальный образец отечественной РНИФ-тест-системы для определения уровня антител против возбудителя БКЦ (*B. henselae*) в сыворотке крови людей представляет собой набор иммунобиологических препаратов и вспомогательных реагентов и материалов, предназначенных для диагностики БКЦ, и включает 1,2 мл бартофельного антигена, 0,5 мл антибартофельной сыворотки человека (полученной путём щадящего отделения от сгустка крови больных с подтверждённым эпидемиологически, микробиологически и иммунологически диагнозом БКЦ), 1,0 мл коммерческой сухой антивидовой флюоресцирующей сыворотки против иммуноглобулинов человека производства НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи РАМН (РФ, г. Москва), 1,2 мл жидкости для монтирования препаратов (смесь глицерина с фосфатно-солевым буфером).

При визуальном люминесцентно-микроскопическом исследовании препаратов оценивали характер люминесценции (цвет, интенсивность специфической флюоресценции), морфологические особенности клеток антигена, подобие люминесцентно-микроскопической картины в нескольких полях зрения. При позитивной РНИФ, когда исследуемая сыворотка содержала бартофельные антитела, появляется специфическое свечение (яркое изумрудно-зелёное по краю клеток бактерий в форме характерных небольших коккопалочек с закруглёнными концами с более тёмной центральной зоной) 30–60 клеток бартофель на тёмном фоне препарата в поле зрения.

Для оценки интенсивности специфической флюоресценции использовали четырёхкрестовую систему определений: «++++» – ярко блестящая изумрудно-зелёная флюоресценция периферии, четко контрастирующая с тёмным телом микробных клеток; «+++» – умеренно яркая изумрудно-зелёная флюоресценция периферии, контрастирующая с тёмным телом микробных клеток; «++» – выраженная флюоресценция, но меньшей интен-

сивности, морфологические особенности в части бактерий четко не определяются, возможно зелёное свечение всей микробной клетки; «+» – заметное, но не интенсивное свечение неопределённого цвета, морфологические особенности различаются плохо, флюоресценция оказывается по всей клетке или фрагментарно; «-» – свечение не определяется, едва заметные «тени» клеток.

За титр исследуемой сыворотки принимали последнее (большее) разведение, которое обуславливает специфическое свечение микробных клеток диагностикума на три креста («+++»). Разведения сыворотки, при которых была обнаружена флюоресценция клеток интенсивностью на «++» и «+», не учитывались. При проведении исследований ставили контроль с нормальной сывороткой (проверенной в предыдущих исследованиях на отсутствие противобартофельных антител) и с бартофельной (позитивной) сывороткой человека, включённой в диагностический набор. При этом РНИФ с нормальной сывороткой должна быть негативной (противобартофельные антитела не определяются или могут оказываться в титре не выше 1 : 16), а с антибартофельной контрольной сывороткой РНИФ должна быть позитивной в титре не ниже 1 : 128. При формулировке результатов РНИФ учитывали, что для БКЦ характерна сероконверсия со значительным ростом титра специфических антител на 2-й–3-й неделе от начала заболевания, в связи с чем лабораторный диагноз БКЦ ставили на основании не менее четырёхкратного нарастания титра антител, при исследовании парных сывороток с интервалом в 10–14 дней. В случаях, когда проанализировать динамику уровня антител не было возможности, лабораторный диагноз БКЦ ставили на основании однократного исследования сыворотки при условии, что титр, определённый с помощью РНИФ, не ниже 1 : 64.

При определении видовой антигенной специфичности бартофельных антигенов, изготовленных из штамма *B. henselae* ЛНМИЗ 06U054, использовали диагностические сыворотки и иммуноглобулины против филогенетически наиболее близких к *B. henselae* видов *Proteobacteria*: α -2 подгруппы – *Bartonella quintana*; α -1 подгруппы – *Rickettsia prowazekii*, *R. typhi*, *R. mooser*, *Brucella abortus*. Дополнительно бартофельные антигены были протестированы в иммунологических реакциях с диагностическими сыворотками и специфическими иммуноглобулинами против микроорганизмов других групп *Proteobacteria*: γ -группы – *Coxiella burnetii*, *Legionella pneumophila*, *Escherichia coli*, *Shigella spp.*, *Salmonella spp.*, *Yersinia spp.*; β -группы – *Bordetella spp.*; δ -группы – *Campylobacter spp.* Резуль-

таты этих исследований показали достаточно высокий уровень специфичности бартонеллезных антигенов, изготовленных из штаммов *B. henselae* ЛНМИЗ 06U054. Лишь при воссоздании РНИФ с использованием специфической иммунной сыворотки (при условии её разведения вдвое меньше, чем рабочий титр) против возбудителя Волынской лихорадки (*B. quintana*) корпускулы бартонеллезного антигена, изготовленные из штамма-продуцента, давали флюоресценцию на «+++». Во всех других случаях не обнаруживали специфического взаимодействия между бартонеллезным антигеном и гетерологичными диагностическими сыворотками и иммуноглобулинами.

РНИФ-тест-система, изготовленная из референтного штамма-продуцента *B. henselae* ЛНМИЗ 06U054, характеризуется удовлетво-

рительным уровнем «технологичности», специфичности и антигенной активности. Среднее арифметическое значение титров антибартонеллезных иммуноглобулинов в сыворотке крови пациентов с БКЦ составило 1 : (189±69). Использование экспериментального образца отечественной РНИФ-тест-системы для определения уровня антител против возбудителя БКЦ обеспечивает проведение лабораторных исследований с уровнем чувствительности (0,20±0,03) мг антБарIg/мл, специфичности (91±4) %, воспроизводимости (95±5) %.

Таким образом, внедрение РНИФ-диагностики БКЦ в работу бактериологических лабораторий лечебных учреждений будет способствовать повышению уровня этиологической расшифровки заболевания, повышению эффективности лечения, предотвращения осложнений, инвалидности и смертности.

Литература

1. Dehio C., Sander A. Bartonella as emerging pathogens. Trends in Microbiol. 1999; 7 (6): 226–228.
2. Giladi M., Kletter Y., Avidor B. et al. Enzyme immunoassay for the diagnosis of cat-scratch disease defined by polymerase chain reaction. Clin. Infect. Dis. 2001; 33, 11: 1852–58.
3. Kosoy M.Y., Regnery R.L., Tzianabos T. et al. Distribution, diversity, and host specificity of Bartonella in rodents from the southeastern United States. Am. J. Trop. Med. Hyg. 1997; 57 (5): 578–588.
4. Smith D.L. Cat-scratch disease and related clinical syndromes. Am. Fam. Phys. 1997; 55: 1783–89.
5. Breitschwerdt E.B., Kordick D.L. Bartonella infection in animals: carriership, reservoir potential, pathogenicity, and zoonotic potential for human infection. Clin. Microbiol. Rev. 2000; 13 (3): 428–438.
6. Chang C.C., Chomel B.B., Kasten R.W. et al. Bartonella spp. isolated from wild and domestic ruminants in North America. Emerg. Infect. Dis. 2000; 6 (3): 306–311.
7. Ellis B.A., Regnery R.L., Beati L. et al. Rats of the genus Rattus are reservoir hosts for pathogenic Bartonella species: an old world origin for a new world disease? J. Infect. Dis. 1999; 180 (1): 220–224.
8. Batts Sh., Demers D.M. Spectrum and treatment of cat-scratch disease. Pediatr. Infect. Dis. J. 2004; 23 (12): 1161–62.
9. Drancourt M., Birtles R.J., Chaumentin G. et al. New serotype of Bartonella henselae in endocarditis and cat-scratch disease. Lancet 1996; 347: 441–443.
10. Fournier P.E., Lelievre H., Eykyn S.J. et al. Epidemiologic and clinical characteristics of Bartonella quintana and Bartonella henselae endocarditis: a study of 48 patients. Medicine 2001; 80 (4): 245–251.
11. Hadfield T.L., Warren R., Kass M. et al. Endocarditis caused by Rochalimaea henselae. Hum. Pathol. 1993; 24: 1140–41.
12. Moreillon P., Que Y.-A. Infective endocarditis. Lancet 2004; 363: 139–149.
13. Raoult D., Fournier P.E., Vandenesch F. et al. Outcome and treatment of bartonella endocarditis. Arch. Intern. Med. 2003; 163: 226–230.
14. Spach D.H., Kanter A.S., Daniels N.A. et al. Bartonella (Rochalimaea) species as a cause of apparent «culture-negative» endocarditis. Clin. Infect. Dis. 1995; 20: 1044–47.

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ ТЕСТ-СИСТЕМИ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ АНТИБАРТОНЕЛЬОЗНИХ АНТИТІЛ

А.В. Бондаренко, Д.В. Кацапов

Виконані дослідження з діагностики хвороби від котячої подряпини за допомогою експериментального вітчизняного діагностикума із штаму *B. henselae* ЛНМИЗ 06U054 для проведення реакції непрямої імунофлюоресценції.

Ключові слова: котяча подряпина, *B. henselae*, реакція непрямої імунофлюоресценції.

EXPERIMENTAL STUDY OF TEST-SYSTEM FOR ANTIBARTONELLA ANTIBODIES DETERMINATION

A.V. Bondarenko, D.V. Katsapov

The results of own researches on diagnostics of cat scratch disease by experimental domestic diagnosticum from the strain of *B. henselae* ЛНМИЗ 06U054 for conducting of reaction of indirect immunofluorescence are presented.

Key words: cat scratch, *B. henselae*, reaction of indirect immunofluorescence.

Поступила 30.06.09

УЛЬТРАСТРУКТУРА ЭНДОТЕЛИЯ АОРТЫ В УСЛОВИЯХ РЕГРЕССА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗА И ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ КРИОКОНСЕРВИРОВАННОЙ ПЛАЦЕНТЫ

Т.П. Говоруха, Л.Н. Марченко, Н.В. Репин, Т.Н. Юрченко

Институт проблем криобиологии и криомедицины НАН Украины, г. Харьков

Исследована ультраструктура сосудистой стенки аорты кроликов на пике экспериментального атеросклероза при его спонтанном регрессе и на фоне введения аллогенной криоконсервированной плаценты (АКП). Показано развитие очагов липоидоза аорты на пике модели. Через 6 недель как при спонтанном регрессе, так и при регрессе на фоне введения АКП наблюдалось восстановление основных структурных компонентов эндотелия с сохранением его повышенной реактивности.

Ключевые слова: атеросклероз, аорта, эндотелий, ультраструктура, аллогенная криоконсервированная плацента.

Атеросклероз является одним из распространенных заболеваний, профилактика и лечение которого остаются до сих пор малоэффективными. Основной метод борьбы с данным заболеванием – липидкорректирующая терапия, способствующая нормализации уровня холестерина и его атерогенных фракций [1]. Существует мнение, что подсадка криоконсервированной плаценты может ускорить регресс атеросклеротического процесса [2]. Терапевтический эффект плаценты обусловлен содержанием широкого спектра биологически активных веществ [3]. Поскольку эндотелий является барьером между циркулирующей кровью и субэндотелиальным пространством, в котором и происходят атеросклеротические процессы, он стал объектом внимания многих исследователей [4, 5].

Целью данной работы явилось изучение ультраструктуры эндотелия аорты кроликов на пике экспериментального атеросклероза, при его спонтанном регрессе и после введения аллогенной криоконсервированной плаценты (АКП).

Материал и методы. Исследования проведены на 13 кроликах-самцах породы шиншилла массой 3500–4200 г, возрастом 12 месяцев (3 животных составили контрольную группу). На протяжении 180 суток кролики находились на холестериновой диете (200 мг/кг массы тела per os по схеме: 5 дней кормления холестерином с двухдневным перерывом). После достижения пика модели 10 животных были разделены на группы: 1-я – пик модели; 2-я – спонтанный регресс экспериментального атеросклероза; 3-я – подкожное введение фрагментов АКП на фоне регресса атеросклероза. Фрагменты АКП вводили однократно в подкожный карман на спине кроликов че-

рез одну неделю после отмены атерогенной диеты из расчета 130 мг/кг массы тела. Для электронно-микроскопического исследования образцы аорты 1-й группы были взяты на пике модели, 2-й и 3-й групп – через 6 недель. Все образцы препарированы по методике [6]. Полутонкие срезы (0,5 мкм) окрашивали метиленовым и толуидиновым синим, просматривали на микроскопе ЛЮМАМ МП-4 (ЛОМО, Россия), снабженном цифровой видеокамерой Panasonic WV-CP 470. Ультратонкие срезы анализировали в электронном микроскопе ПЭМ-125К при ускоряющем напряжении 75 кВ с помощью системы анализа изображений САИ-01А (АО «SELMI», г. Сумы), включающей CCD камеру DX-2 и пакет программ фирмы «КАРРА» (Германия).

Результаты и их обсуждение. В стенке аорты на пике экспериментального атеросклероза отмечались характерные изменения, проявляющиеся в появлении очагов липоидоза и атероматозных бляшек (рис. 1, а).

При электронно-микроскопическом исследовании наблюдается инфильтрация липидами как эндотелия, так и субэндотелиального пространства. В цитоплазме эндотелиальных клеток обнаружено большое количество липидных капель разной величины. Для этих клеток было характерно образование миелиноподобных структур, возможно митохондриального происхождения, а также наличие расширенных цистерн эндоплазматической сети и пиноцитозных пузырьков (рис. 1, б). В отличие от нормы в субэндотелиальном пространстве определялись светлые участки, свидетельствующие об их липидной природе. Расширенное межэндотелиальное пространство имело вид широких полостей, которые, по данным [7], идентифицируются как эндотели-

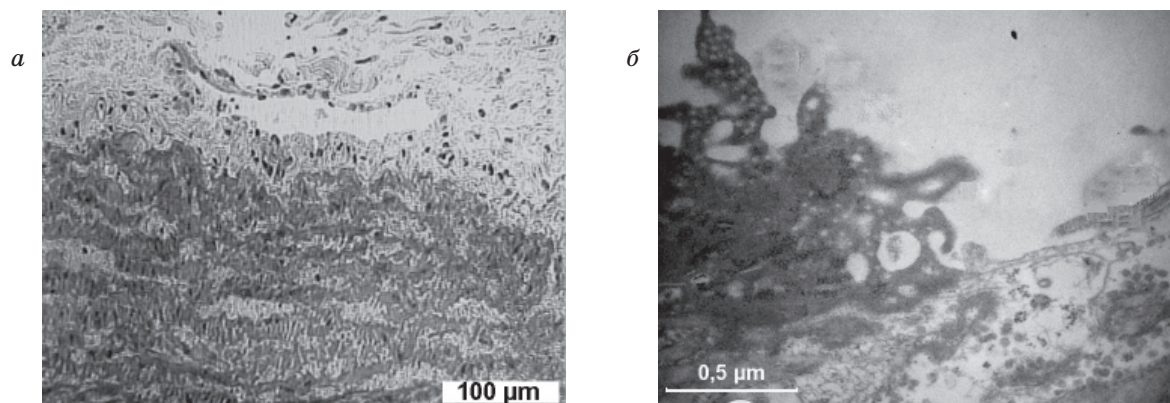


Рис. 1. Полутонкий срез стенки аорты кролика (а) и ультраструктура клеток эндотелия (б) на пике экспериментального атеросклероза

альные дефекты. На пике развития атеросклероза их число увеличивается. Появление межэндотелиальных дефектов может быть связано либо с прямым действием циркулирующего в крови холестерина [8, 9], либо с очаговой десквамацией погибших эндотелиальных клеток вследствие гемодинамического или нейрогуморального стрессов [10]. В то же время обнаруживались участки и с сохранившимися плотными контактами между соседними эндотелиоцитами. Под эндотелием располагалась рыхлая тонкофибрилярная соединительная ткань, инфильтрированная липидами. В глубоких отделах бляшки среди распадающихся коллагеновых волокон располагались кристаллы холестерина и жировые вакуоли. В цитоплазме гладкомышечных клеток также обнаруживались липиды.

При спонтанном регрессе экспериментального атеросклероза для сосудистой стенки аорты кроликов характерно прогрессирующее исчезновение липиднагруженных клеток и замещение их коллагеновыми и эластическими волокнами (рис. 2, а).

Клетки эндотелия разнообразной формы и размеров находились в реактивном состоянии.

По данным [11], гетерогенность эндотелиальных клеток обусловлена их определённой пролиферативной потенцицией, которая обеспечивает гомеостаз ткани. Поверхность эндотелия покрыта многочисленными микроворсинками, часто образующими петли (рис. 2, б). В цитоплазме обнаружены крупные митохондрии и большое количество микропиноцитозных везикул. В области межэндотелиальных контактов наблюдали широкие щели, возможно, вследствие обратного транспорта макрофагов и лейкоцитов из субэндотелиального пространства в кровотоки [12]. Количество межэндотелиальных дефектов уменьшалось по сравнению с пиком модели. Эндотелиоциты формировали глубокие выросты в подэндотелиальном слое, где обнаруживалось разрыхление эластических волокон и локальное скопление аморфного эластина.

При исследовании стенки аорты в 3-й группе животных обнаружено, что люминальная поверхность аорты покрыта эндотелием, клетки которого выступали в просвет сосуда (рис. 3, а). В подэндотелиальном слое отмечалось замещение очагов липоидоза фиброзной тканью. Структура мышечной ткани меди

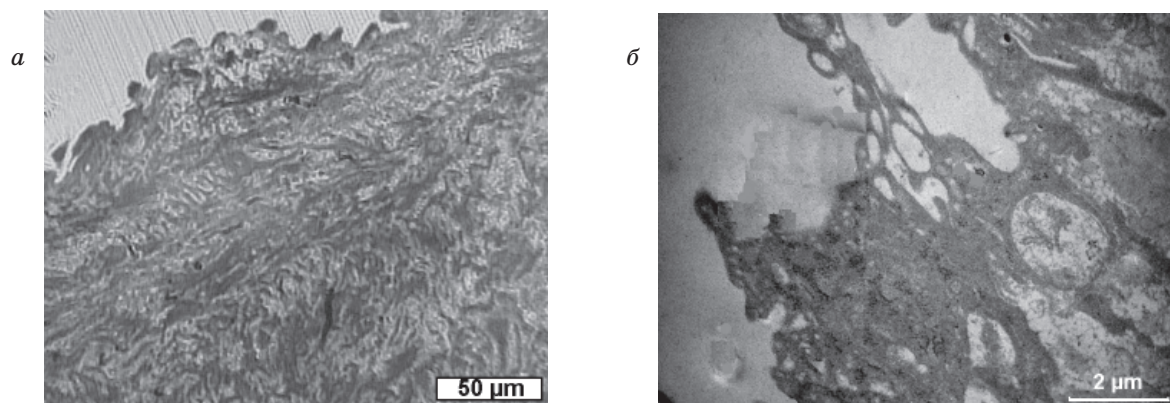


Рис. 2. Морфологическое состояние стенки аорты кроля. Полутонкий срез (а) и ультраструктурные изменения эндотелия и подэндотелиального слоя (б) к 6-й неделе спонтанного регресса экспериментального атеросклероза

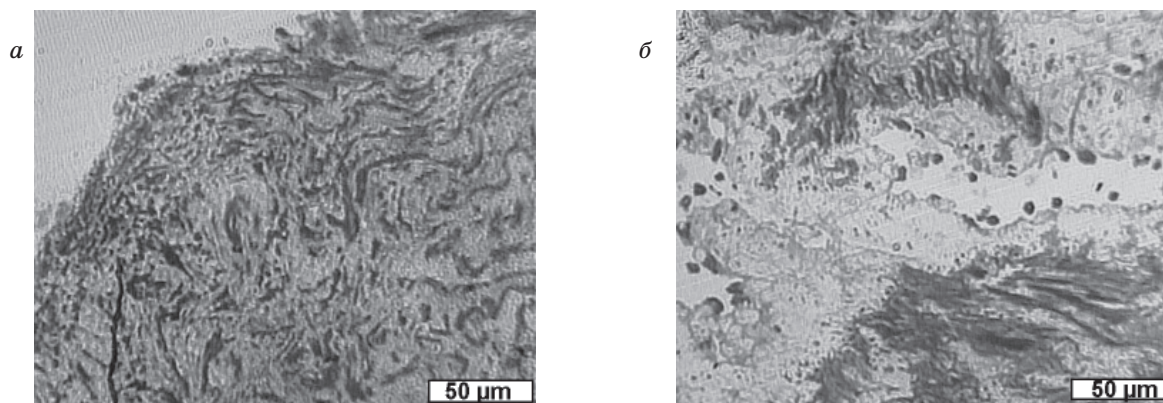


Рис. 3. Полутоноккие срезы стенки аорты кролика через 6 недель после введения АКП на фоне регресса атеросклероза:

а – структура эндотелия и участка меди; *б* – кровеносный сосуд в субэндотелиальном пространстве

аорты приобретала нормальное строение. Ускоренному процессу ликвидации очагов липоидоза стенки аорты способствовало образование кровеносных сосудов (*vasa vasorum*), достигавших внутренней эластической мембраны и субэндотелиального пространства (рис. 3, б). Значительно уменьшалось количество межэндотелиальных дефектов, что, согласно [11], указывает на выраженные ангиопротекторные и ангиотрофические эффекты АКП.

Эндотелий представлен плоскими клетками с плотной цитоплазмой, которая содержала пиноцитозные пузырьки разного размера. Эндотелиоциты образовывали глубокие инвагинации в подэндотелиальный слой. Базальная мембрана в виде узкого плотного слоя непрерывна. В некоторых эндотелиальных клетках обнаруживались крупные вакуоли с мелкодисперсным содержимым. В местах локализации таких вакуолей отмечалась адгезия лейкоцитов крови (рис. 4).

Подэндотелиальный слой содержал скопления эластических волокон и аморфного эластина. Проникновения сегментоядерных лейкоцитов в субэндотелиальное пространство не наблюдалось. Считается, что они участвуют в микрофагоцитозе остаточных хиломикронов, образовавшихся на поверхности эндотелиоцитов [4]. В стенке аорты деградировали очаги атеросклеротических поражений вследствие неоангиогенеза и участия в нём клеточных элементов крови. Нами получено электронно-микроскопическое подтверждение того, что при данных условиях происходила активация лейкоцитарного клиренса липидов из сосудистой стенки.

Литература

1. Аронов Д.М. Современное состояние, перспективы профилактики и лечения атеросклероза. *Терап. архив* 1999; 8: 5–9.
2. Кондаков И.И. Антиатерогенные эффекты криоконсервированного препарата фетоплацентарного комплекса при экспериментальном атеросклерозе. *Пробл. криобиологии* 2005; 15, 3: 435–439.

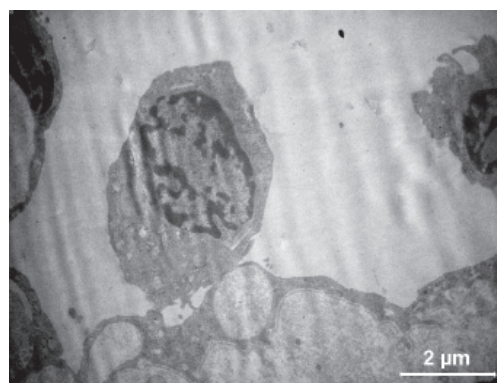


Рис. 4. Ультраструктура эндотелия и подэндотелиального слоя аорты кролика через 6 недель после введения АКП. Взаимодействие лейкоцитов с поверхностью эндотелия

Выводы

Пик экспериментального атеросклероза характеризуется липоидозом аорты, сопровождающимся нарушениями ультраструктуры эндотелия и межэндотелиальных взаимодействий. Через 6 недель как при спонтанном регрессе, так и при регрессе экспериментального атеросклероза на фоне введения аллогенной криоконсервированной плаценты наблюдается восстановление основных структурных компонентов эндотелия аорты в результате регенерационных и компенсаторных процессов. В стенке аорты ликвидация очагов липоидоза происходит при участии клеток крови, эндотелиальных, гладкомышечных и соединительнотканых клеток с сохранением повышенной реактивности эндотелия.

3. Морозова Р.П., Козулина Е.П., Николенко И.А. и др. Плацента – источник биологически активных веществ. Укр. біохім. журн. 1999; 71, 4: 21–29.
4. Нагорнев В.А. Кинетика клеточных элементов сосудистой стенки при атеросклерозе. Архив патол. 1988; L, 10: 86–95.
5. Сосудистый эндотелий. Под ред. В.В. Куприянова. К.: Здоров'я, 1986. 248 с.
6. Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих. М.: Мир, 1975. 324 с.
7. Кондаков И.И. Проницаемость эндотелия и предикторы нарушения эндотелиальной функции. Кровообіг та гемостаз 2005; 3–4: 94–97.
8. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб.: Питер, 1999: 321–336.
9. Иммунореактивность и атеросклероз. Под ред. А.Н. Климова. Л.: Медицина, 1986. 107 с.
10. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: an update. New Engl. J. Med. 1986; 314: 488–500.
11. Кондаков И.И. Антиатерогенное действие криоконсервированной плаценты при экспериментальном атеросклерозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 2008. 20 с.
12. Gerrity R.G. The role of the monocyte in atherosclerogenesis: II. Migration of foam cells from atherosclerotic lesions. Amer. J. Path. 1981; 103: 191–200.

УЛЬТРАСТРУКТУРА ЕНДОТЕЛІУ АОРТИ В УМОВАХ РЕГРЕСУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АТЕРОСКЛЕРОЗУ ТА ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ КРІОКОНСЕРВОВАНОЇ ПЛАЦЕНТИ

Т.П. Говоруха, Л.М. Марченко, М.В. Рєпін, Т.М. Юрченко

Досліджено ультраструктуру судинної стінки аорти кролів на піку експериментального атеросклерозу, при його спонтанному регресі та на тлі введення алогенної кріоконсервованої плаценти (АКП). Показано розвиток осередків ліпоїдозу аорти на піку моделі. Через 6 тижнів як при спонтанному регресі, так і за умов регресу на тлі введення АКП спостерігалось відновлення основних структурних компонентів ендотелію зі збереженням його підвищеної реактивності.

Ключові слова: атеросклероз, аорта, ендотелій, ультраструктура, алогенна кріоконсервована плацента.

AORTIC ENDOTHELIAL ULTRASTRUCTURE UNDER EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS REGRESSION AND AFTER CRYOPRESERVED PLACENTA INTRODUCTION

T.P. Govorukha, L.N. Marchenko, N.V. Repin, T.N. Yurchenko

The ultrastructure of rabbit's vascular aortal wall at the peak of experimental atherosclerosis under its spontaneous regression and on the background of allogenic cryopreserved placenta (ACP) introduction has been investigated. The development of aortic lipidosis foci at the peak of the model has been demonstrated. In 6 weeks both under spontaneous regression and the one on the background of ACP introduction there was observed the recovery of main structural endothelial components with preserving its enhanced reactivity.

Key words: atherosclerosis, aorta, endothelium, ultrastructure, allogenic cryopreserved placenta.

Поступила 31.03.09

МОРФОГЕНЕЗ БАЗАЛЬНОКЛІТИННОГО РАКУ ГОРТАНІ

С.Б. Безшапочний, Ю.А. Гасюк

Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава

Встановлено деякі особливості морфогенезу базальноклітинного раку гортані. Фоновими диспластичними процесами для його виникнення є вегетації багатошарового плоского епітелію і акантоз. Патологія профази мітотичного циклу в ракових клітинах у вигляді кон'югації хромосом у подальшому обумовлює виникнення трьох- і багатополосних мітозів. Завдяки анеупloidії в клітинах формуються мікроядра з неповним набором хромосом. Виражена експресія маркера Ki-67 в більшості атипичних клітин свідчить про їх високу проліферативну активність, яка викликає швидкий ріст і прогресію базальноклітинного раку гортані.

Ключові слова: базальноклітинний рак гортані, морфогенез, анеупloidія, акантоз.

Актуальність проблеми злоякісних новоутворень гортані обумовлена зростанням захворюваності, несвоєчасною діагностикою, складністю лікування, а також високим рівнем інвалідизації [1–3]. В 95 % випадків ці новоутворення представлені різними гістологічними типами плоскоклітинного раку [1, 3–5]. Серед них особливе місце посідає базальноклітинний (веретеноподібний) рак, який, за даними біопсій, зустрічається досить рідко, проте відрізняється агресивним перебігом і несприятливим прогнозом. Ракові клітини при даному різновиді карциноми за рівнем диференціювання нагадують епітеліоцити базального шару багатошарового плоского епітелію [4–6].

В сучасній літературі зустрічаються роботи, присвячені базальноклітинному раку гортані [7–10], проте вони стосуються лише окремих питань морфогенезу та не мають системного характеру. У зв'язку з цим комплексні дослідження особливостей морфогенезу базальноклітинного раку гортані є актуальними та перспективними, і вони стали метою нашої роботи.

Матеріал і методи. Вивчення особливостей морфогенезу базальноклітинної карциноми проводилось на підставі ретроспективного аналізу клініко-анатомічного матеріалу, який отримано під час діагностичних біопсій у 4 хворих на I–II стадіях раку гортані складкової локалізації. Із отриманого матеріалу за загальноприйнятими методиками виготовляли препарати, які забарвлювали гематоксилін-еозином, а також комбінованим гістохімічним методом забарвлення Шифф-реактивом – альціановим синім із зафарбовуванням за Бергманом. З метою вивчення проліферативної активності ракових клітин проведені імуногістохімічні дослідження з визначенням ступеня експресії специфічного маркера Ki-67 (DakoCytomation).

В залежності від стадії мітотичного циклу, згідно з [11], проведені цитогенетичні дослідження на мікроскопі з імерсійним збільшенням із визначенням форм патології міто-

зів. Ультраструктурну організацію ракових клітин вивчали за допомогою прицільної трансмісійної електронної мікроскопії.

Результати. Дослідження показали, що зони ранньої інвазії базальноклітинного раку гортані (БРГ) мають вигляд солідних, варіабельних за формою та розмірами тяжів. Атипові клітини в інвазивних тяжках і комплексах поліморфні та різняться за розмірами і формою. При більш детальному вивченні встановлено, що біля ракових комплексів виявляються вегетації багатошарового плоского епітелію. В ділянках вегетацій спостерігаються явища акантозу у вигляді проліферативних базальних клітин епітелію. На нашу думку, саме вегетації багатошарового плоского епітелію та акантоз базальних епітеліоцитів являють собою диспластичні процеси, на фоні яких виникає БРГ. Отже, поруч із зонами ранньої інвазії БРГ спостерігаються осередки проліферації базальних епітеліоцитів, які в окремих локусах порушують цілісність базальної мембрани багатошарового плоского епітелію, тобто викликають акантоліз. На фоні таких змін відмічається проростання ракових комплексів у кровоносні судини, що супроводжується перифокальною клітинною інфільтрацією підслизового шару.

В зонах ранньої інвазії БРГ виявляються ракові клітини, які мають ядра невеликих розмірів округлої, овальної або витягнутої форми. Вони інтенсивно забарвлюються в темно-синій колір, завдяки чому структура хроматину та ядерця, як правило, непомітні. В деяких випадках ядра деформовані, мають веретеноподібну форму, що обумовлено взаємним притисканням сусідніх клітин одна до одної («штифтикові» клітини). Слід відзначити, що на периферії інвазивних ракових комплексів спостерігається радіальне розташування атипичних клітин, які характеризуються чисельними мітозами. Між окремими раковими клітинами виявляється гомогенна мукоїдна речовина (рис. 1).

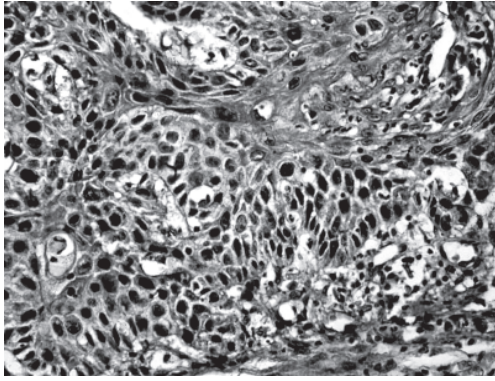


Рис. 1. Раковий комплекс при БРГ. Забарвлення гематоксилін-еозином. Зб. 20×10

Дослідження з використанням комбінованого гістохімічного забарвлення показали, що в комплексах інтерфазні ракові клітини мають чітко виражене ядрце округлої форми, яке на фоні темно-фіолетового ядра забарвлюється в рожевий колір. Їх цитоплазма має вигляд вузького світлого контуру навколо ядра. В той же час ракові клітини, що мітотично поділяються, мають темно-фіолетові ядра та не містять ядрця. Враховуючи такі тинкторіальні гістохімічні властивості атипичних клітин, можна досить просто визначити мітотичний режим БРГ, використовуючи його в якості важливого прогностичного критерію (рис. 2).

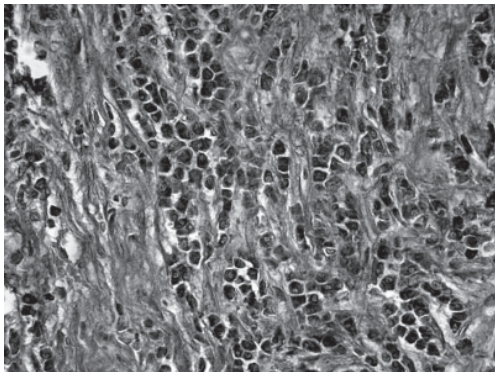


Рис. 2. Ділянка ранньої інвазії БРГ. Забарвлення ШИК-реакція – альціановий синій – за Бергманом. Зб. 20×10

За допомогою прицільної трансмісійної електронної мікроскопії встановлено, що при даному БРГ за особливостями ультраструктурної будови можна виділити два типи інтерфазних ракових клітин. Перший тип складають темні клітини, яким притаманне фестончате ядро, що містить ядрце великих розмірів. На одному з їх полюсів у ділянках напівдесмосом виявляється темна цитоплазма з високою електронною щільністю. Тут розташований гранулярний ендоплазматичний ретикулум і окремі мітохондрії великих розмірів, які безпосередньо прилягають до ядерної оболонки. На іншому полюсі цитоплазми спостерігаються десмосомоподібні контакти та не-

велика кількість тонофібрил. Клітини іншого типу характеризуються світлою цитоплазмою, в якій міститься багато дрібних мітохондрій, розташованих біля ядра. Серед чисельних полірибосом виявляються поодинокі пучки тонофіламентів. При цьому частина тонофіламентів проростає базальну мембрану епітелію.

Отже, очевидно, що за рахунок темних клітин відбувається проліферація пухлинного клону БРГ, у той час як світлі клітини забезпечують його інвазію.

Цитогенетичні дослідження демонструють часту патологію мітозів, яка відбувається в профазу мітотичного циклу у вигляді кон'югації хромосом. Завдяки такому процесу на метафазних пластинках спостерігається нерівномірне розташування хромосом. Отже, на одному із полюсів диска метафазної пластинки хромосоми кон'юговані, на іншому – рихлі. Очевидно, нерівномірне розходження хромосом по полюсах обумовлює виникнення в анафазу трьох- і багатополюсних мітозів. Завдяки анеуплоїдії в подальшому формуються мікроядра з неповним набором хромосом. Такі цитогенетичні зміни зумовлюють значний ядерний і клітинний поліморфізм БРГ (рис. 3).

Імуногістохімічні дослідження зон інвазії базальноклітинної карциноми в більшості ракових клітин свідчать про високий та помірний ступінь експресії маркера Ki-67. Експресія проявляється темно-брунатним інтрануклеарним забарвленням різної інтенсивності (рис. 4).

Моноклональні антитіла маркера Ki-67 реагують лише з клітинними елементами, які перебувають на стадії мітозу, а також з тими, що готуються або виходять з нього [12, 13]. У зв'язку з цим виражена його експресія в більшості атипичних клітин свідчить про їх високу проліферативну активність. Це значною мірою визначає не тільки темп росту БРГ, але й швидкість прогресії раку.

Таким чином, зони ранньої інвазії БРГ мають вигляд солідних, варіабельних за фор-

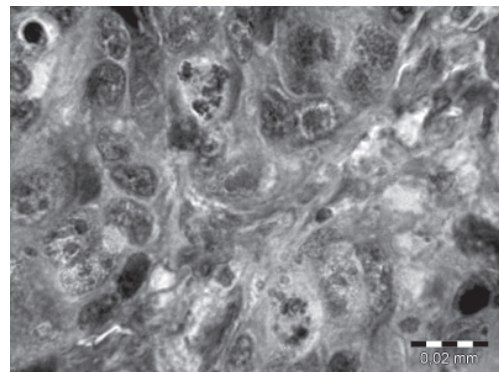


Рис. 3. Патологічні мітози в атипичних клітинах в ділянці інвазії БРГ. Забарвлення гематоксилін-еозином. Імерсійне зб. 100×10

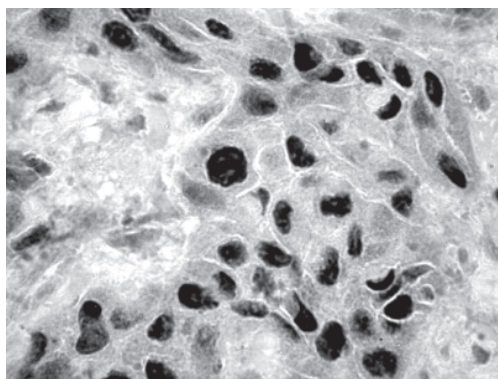


Рис. 4. Ділянка інвазії БРГ. Імуногістохімічний метод, додаткове забарвлення гематоксиліном Маєра. Зб. 40×10

мою та розмірами тяжів. Поряд із раковими комплексами спостерігаються осередки проліферації базальних клітин, які порушують

цілісність базальної мембрани епітелію, тобто викликають акантоліз. Очевидно, вегетація багатошарового плоского епітелію й акантоз базальних епітеліоцитів являють собою диспластичні процеси, на фоні яких виникає БРГ.

За особливостями ультраструктурної будови можна виділити два типи ракових клітин: темні, які, вочевидь, обумовлюють проліферацію пухлинного клону, та світлі, що забезпечують його інвазію. Патологія профазы мітотичного циклу в ракових клітинах у вигляді кон'югації хромосом у подальшому обумовлює виникнення трьох- і багатополюсних мітозів. В результаті анеуплоїдії формуються мікроядра з неповним набором хромосом. Виражена експресія маркера Ki-67 в більшості атипичних клітин свідчить про їх високу проліферативну активність, що, у свою чергу, обумовлює швидкий ріст і прогресію БРГ.

Література

1. Абизов Р.А. Онкоотоларингологія. Лекції. К.: Книга плюс, 2001. 272 с.
2. Заболотний Д.І. Новоутворення гортані: клініка, діагностика, лікування (аналітично-синтетичний огляд авторефератів дисертацій). Журн. вушних, носових і горлових хвороб 1997; 5: 1–24.
3. Пачес А.І. Опухоли головы и шеи. М.: Медицина, 2000. 467 с.
4. Пальцев М.А., Анничков Н.А. Атлас опухолей человека. М.: Медицина, 2005: 369–381.
5. Патолого-анатомическая диагностика опухолей человека: Руководство В 2 т. Под ред. Н.А. Краевского, А.В. Смоляникова, Д.С. Саркисова. М.: Медицина, 1993. Т.1: 443–457.
6. Rosai J., Sobin L. Atlas of Tumor Pathology. Washington: Armed Forces Ins. Path., 2000: 453–508.
7. Bahar G., Feinmesser R., Popovtzer A. et al. Basaloid squamous carcinoma of the larynx. Am. J. Otolaryngol. 2003; 24, 3: 204–208.
8. Ferrario F., Spriano G., Macchi A. et al. Basaloid squamous cell carcinoma of the larynx: a new morphologic entity. Case report. Acta Otorhinolaryngol. Ital. 1998; 18: 338–341.
9. Paulino A.F., Singh B., Shah J.P., Huvos A.G. Basaloid squamous cell carcinoma of the head and neck. Laryngoscope 2000; 110, 9: 1479–82.
10. Rodriguez Tojo M.J., Garcia Cano F.J., Infante Sanchez J.C. et al. Immunoeexpression of p53, Ki-67 and E-cadherin in basaloid squamous cell carcinoma of the larynx. Clin. Transl. Oncol. 2005; 7, 3: 110–114.
11. Казанцева И.А. Патология митоза в опухолях человека. М.: Медицина, 1981. 260 с.
12. Горбань Н.А., Тен В.П., Панкратов В.А. Экспрессия антигена Ki-67 и белка p53 как показателей агрессивности течения плоскоклеточного рака гортани. Вопросы онкологии 2007; 53, 6: 668–673.
13. Acikalin M., Oner U., Tel N. et al. Prognostic significance of Ki-67 expression for patients with laryngeal squamous cell carcinoma primarily treated by total laryngectomy. Eur. Arch. Otorhinolaryngol. 2004; 261, 7: 376–380.

МОРФОГЕНЕЗ БАЗАЛЬНОКЛЕТОЧНОГО РАКА ГОРТАНИ

С.Б. Безшапочный, Ю.А. Гасюк

Установлены некоторые особенности морфогенеза базальноклеточного рака гортани. Фоновыми диспластическими процессами для его возникновения являются вегетации многослойного плоского эпителия и акантоз. Патология профазы митотического цикла в раковых клетках в виде конъюгации хромосом в дальнейшем обуславливает возникновение трёх- и многополюсных митозов. В результате анеуплоидии в клетках формируются микроядра с неполным набором хромосом. Выраженная экспрессия маркера Ki-67 в большинстве атипичных клеток свидетельствует об их высокой пролиферативной активности, которая, вызывает быстрый рост и прогрессию базальноклеточного рака гортани.

Ключевые слова: базальноклеточный рак гортани, морфогенез, анеуплоидия, акантоз.

MORPHOGENESIS OF BASALOID SQUAMOUS CELL CARCINOMA OF LARYNX

S.B. Bezshapochniy, Y.A. Gasyuk

As a result of the conducted researches some features of morphogenesis of basaloid squamous cell carcinoma of larynx are set. Vegetations of squamous cell epithelium and acanthosis are the dysplastic processes for their development. Pathology of prophase of mitotic cycle in cancer cells as conjugation of chromosomes in future causes the development of three-polar and multi-polar mitosis. As a result of aneuploidy in cancer cells are formed micronuclei with the incomplete set of chromosomes. The high expression of marker Ki-67 in most atypical cells testifies to their high proliferative activity which causes the fast growth and cancer progression of basaloid squamous cell carcinoma of larynx.

Key words: basaloid squamous cell carcinoma of larynx, morphogenesis, aneuploidy, acanthosis.

Поступила 18.09.09

ОСОБЕННОСТИ ОБМЕНА L-ТРИПТОФАНА У БОЛЬНЫХ КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ

*В.И. Жуков, В.В. Бойко, Ю.А. Винник,
С.В. Перепадя, О.В. Перепадя, О.В. Зайцева*

Харьковский национальный медицинский университет

У больных колоректальным раком в зависимости от локализации процесса, стадии заболевания и пола исследовано в сыворотке крови содержание триптофана и его метаболитов, а также уровни аммиака как одного из продуктов окислительного дезаминирования биогенных моноаминов. Анализ динамики метаболических показателей обмена L-триптофана показал, что критериально значимыми диагностическими показателями развития онкологического процесса в организме, возможно, являются концентрации серотонина, 5-оксииндолуксусной кислоты и мелатонина, что убедительно подтверждает большую роль нейроэндокринной регуляции в патогенезе формирования рака толстого кишечника. Оценка содержания метаболитов L-триптофана позволяет составить прогностическое заключение относительно стадий развития опухолевого процесса, а также возможного исхода заболевания.

Ключевые слова: колоректальный рак, обмен L-триптофана, метаболические показатели.

Рак толстого кишечника (колоректальный рак – КРР) занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). В последние годы повсеместно регистрируется неуклонный рост этой патологии [1–4]. Параллельно увеличению заболеваемости КРР возрастает частота (более 50 %) его осложнённых форм [5–7]. Смертность в результате формирования КРР в США и странах Западной Европы занимает второе место после рака молочной железы у женщин, третье – после рака предстательной железы и лёгких у мужчин. В 38 % случаев КРР локализуется в сигмовидной, 22 % – в восходящей ободочной, 16 % – в поперечно-ободочной кишке, 7 % – в нисходящей ободочной и 15 % – в прямой кишке. Около 50 % КРР приходится на рак ободочной кишки, при котором основными его осложнёнными формами являются obturационная кишечная непроходимость (до 85 %), перифокальное воспаление (12–35 %), перфорация (2–27 %) и кровотечение [1–4]. По сведениям канцер-реестра Украины, КРР чаще встречается у мужчин, чем у женщин. Ежегодно регистрируется около 36,5 новых случаев заболевания КРР на 100 тыс. населения. Выживаемость при данной патологии составляет 83 %, если рак локализуется в пределах кишечной стенки. В том случае, если опухоль проникает через всю кишечную стенку, выживаемость больных составляет 64 % [2, 3, 8] и зависит от стадии установленного заболевания.

КРР относится к медленно прогрессирующим опухолям. В связи с этим актуальным

является патогенетическое обоснование механизмов его развития и разработка методов ранней диагностики и профилактики опухолевой патологии толстого кишечника. В научной литературе приводится достаточно данных, свидетельствующих о связи дисбиотических состояний ЖКТ с формированием аутоиммунных нарушений, аутоинтоксикаций, опухолевой патологии, псориагической болезни и др. [1–4, 9, 10]. По мнению авторов указанных работ, к субстратам эндогенной интоксикации относится большое количество биологически активных продуктов обмена веществ, среди которых ведущую диагностическую роль играют активные формы кислорода (АФК), малоновый диальдегид (МДА), перекиси, гидроперекиси, свободные радикалы, диеновые конъюгаты, кетоны, спирты, молекулы средней массы, полипептиды, продукты окислительной модификации белков.

Из множества этиологических и патогенетических факторов развития онкопатологии ЖКТ заслуживают большого внимания нарушения обмена в тонком и толстом кишечнике аминокислот, являющихся одним из существенных источников образования индукторов опухолевого роста и токсичных продуктов. Это в полной мере относится и к незаменимой аминокислоте – L-триптофану, из которого в толстом кишечнике под влиянием микрофлоры образуются токсичные продукты – скатол, индол, триптамин, индоксил, индолпируват, скатоксил, индолилуксусная кислота и др. Данные метаболиты, поступая в печень, подвергаются гидроксигированию и обезврежи-

ванию путём соединения с серной или глюконовой кислотами и затем выводятся из организма с мочой. Конечным продуктом этих превращений является в основном 5-оксиндолуксусная кислота (5-ОИУК), выступающая сильным митогенным фактором для быстро обновляющихся тканей [9].

Индикатором гнилостных процессов в ЖКТ является животный индикан, концентрация которого может повышаться в моче при различных заболеваниях толстого кишечника и нарушениях процессов пищеварения.

Вместе с тем следует отметить, что L-триптофан является источником образования никотинамидных коферментных форм (НАД⁺ и НАДФ) витамина В₅, метаболизм L-триптофана связан с образованием биогенного моноамина серотонина, гормона мелатонина, индуктора клеточной дифференцировки и пролиферации – 5-ОИУК, которые способны оказывать значительное влияние на обменные процессы в различных органах и тканях организма [11].

Исследования показывают, что изучение обмена L-триптофана и роли продуктов его метаболизма в механизмах развития онкозаболеваний толстого кишечника не нашло должного отражения в литературе. Этот вопрос представляет большой научный интерес для обоснования патогенетических механизмов формирования КРР, оптимизации диагностики степени тяжести заболевания и разработки адекватного лечения.

Целью работы явилось изучение динамики обмена L-триптофана у больных КРР и обоснование мониторинговых критериально значимых показателей для ранней диагностики онкопатологии толстого кишечника.

Материал и методы. Обследовано 43 условно здоровых пациента в возрасте 40–65 лет (20 женщин, 23 мужчины) и 239 больных в возрасте от 35 до 76 лет с установленным диагнозом: рак прямой кишки (РПК) – 54 случая (у 29 мужчин и 25 женщин), сигмовидной (РСК) – 62 (у 37 мужчин и 25 женщин), слепой (РСлК) – 27 (у 15 мужчин и 12 женщин), поперечно-ободочной (РПОК) – 66 (у 48 мужчин и 18 женщин), толстой (РТК) – 30 (у 17 мужчин и 13 женщин). Первая стадия заболевания выявлена у 6, 2-я – у 34, 3-я – у 161 и 4-я – у 38 онкологических больных (неоперабельные формы КРР).

Программа исследования обмена L-триптофана предусматривала определение в сыворотке крови содержания L-триптофана и его метаболитов – серотонина, мелатонина, 5-ОИУК; животного индикана и активности фермента триптофан-2,3-диоксигеназы (ТДО), а также уровня одного из продуктов окислительного дезаминирования биогенных моно-

аминов – аммиака (NH₃). Аммиак в сыворотке крови определяли методом ионообменной хроматографии на ионитах. После разделения субстратов на ионитах количество NH₃ регистрировали на автоматическом анализаторе аминокислот Т-339 (Чехия). L-триптофан и его метаболиты – серотонин, 5-ОИУК – определяли по С. Atack и Т. Magnusson [12]. Мелатонин исследовали иммуноферментным методом с помощью моноклональных антител с использованием набора реактивов Melatonin ELISA (Hamburg), Kat-N2 RE 54021. О функциональном состоянии процессов превращения аминокислот в толстом кишечнике под влиянием микрофлоры и обезвреживающей функции печени судили по количеству конечного продукта обмена L-триптофана – животного индикана в сыворотке крови общепринятым методом [13, 14]. Известно, что L-триптофан является стабилизатором фермента ТДО. Способствуя образованию устойчивого конформационного состояния, ТДО печени обладает абсолютной субстратной специфичностью по отношению к L-триптофану и катализирует необратимую ключевую реакцию катаболизма аминокислоты по кинурениновому пути её обмена с образованием N-формилкинуренина, а впоследствии – одного из ключевых конечных метаболитов – НАД⁺. Этот фермент ускоряет встраивание молекулярного кислорода непосредственно в молекулу L-триптофана, и катализируемая им реакция является скоростьлимитирующей стадией превращения субстрата. Активность ТДО определяли по А. Badawy и М. Evans [15, 16]. Полученные данные обработали статистическими методами.

Результаты и их обсуждение. С использованием клинико-диагностических и лабораторно-инструментальных методов 1-я стадия онкопатологии выявлена только у 6 из 239 больных КРР: у 4 мужчин и 2 женщин с РПК; 2-я стадия РПК – у 5 мужчин и 3 женщин, 3-я – у 17 мужчин и 16 женщин и 4-я – у 3 мужчин и 4 женщин. РСК, РСлК, РПОК, РТК при 1-й стадии заболевания не были выявлены. РСК 2-й стадии установлен у 3 мужчин и 4 женщин, 3-й – у 28 мужчин и 16 женщин, 4-й – у 6 мужчин и 5 женщин. РСлК 2-й стадии обнаружен у 2 мужчин и 4 женщин, 3-й – у 10 женщин и 5 мужчин и 4-й – у 3 мужчин и 3 женщин. РПОК 2-й стадии заболевания установлен у 3 мужчин и 3 женщин, 3-й – у 40 мужчин и 13 женщин и 4-й – у 5 мужчин и 2 женщин. РТК 2-й стадии определен у 5 мужчин и 2 женщин, 3-й – у 9 мужчин и 7 женщин и 4-й – у 3 мужчин и 4 женщин. Наибольший процент онкопатологии составляли РСК, РПК и РПОК.

В ходе изучения обмена L-триптофана были обнаружены достоверные различия в со-

держании его ключевых метаболитов в сыворотке крови больных и условно здоровых пациентов. Отмечено значительное повышение концентраций серотонина, 5-ОИУК, продуктов окислительного дезаминирования аминокислот и биогенных моноаминов – аммиака и животного индикана (табл. 1).

содержания субстрата окисления – L-триптофана. Положительными активаторами фермента ТДО являются ионы Cu^{2+} , гематин, ферригем и σ -аминолевуленовая кислота (σ -АЛК). Гемин при этом является коферментом ТДО. Существенное повышение активности ТДО позволяет судить о снижении белоксин-

Таблица 1. Показатели обмена L-триптофана

Показатель	Больные, стадия		
	муж.		
	2-я (n=18)	3-я (n=104)	4-я (n=20)
L-триптофан, пкг/л	59,31±2,60	68,52±3,11	77,80±3,61
Серотонин, мкмоль/л	3,42±0,12	4,83±0,35	5,74±0,48
5-ОИУК, мкмоль/л	0,74±0,06	1,16±0,14	2,18±0,23
Мелатонин, пкг/л	89,41±3,60	61,80±5,72	44,32±3,61
Индикан, мкмоль/л	6,21±0,34	7,82±0,46	8,53±0,66
Аммиак, нмоль/л	37,23±2,63	49,82±3,60	58,72±3,21
ТДО, нмоль кинуренина/мг белка за 1 ч	50,41±2,70	61,82±2,31	70,63±3,54

Примечание. $p < 0,05$.

Так, установлено, что концентрация серотонина у больных с различными стадиями процесса увеличена в среднем у мужчин в 5,1–8,6 раза, у женщин в 6,6–11,3 раза. Содержание 5-ОИУК у больных мужчин выше, чем у условно здоровых, в 2,2–6,4 раза, у женщин – в 1,5–4,4 раза. Количество аммиака в сыворотке крови у больных мужчин больше в 1,7–2,7 раза, у женщин в 1,7–2,4 раза. Выявлено также заметное увеличение концентрации индикана: у мужчин в 3,3–4,6 раза, у женщин в 2,4–3,3 раза.

Известно, что главным моментом в механизме, посредством которого активность ТДО влияет на синтез серотонина в организме, служит изменение уровня свободного L-триптофана [12, 17]. Отмечено повышение активности ТДО и содержания L-триптофана в сыворотке крови больных КРР. Активность ТДО у больных мужчин и женщин в среднем была выше по сравнению с условно здоровыми в 1,3–1,9 раза. Содержание L-триптофана у больных также не различалось в зависимости от пола и было в среднем выше, чем в контрольной группе, в 1,4 раза.

В этих метаболических условиях открывается путь повышенного синтеза коферментных форм НАД⁺ и НАДФ⁺, необходимых для усиления восстановительных синтезов, дифференцировки и пролиферации тканей в процессе опухолевого роста. Регуляция ТДО осуществляется по типу обратной связи конечными продуктами кинуренинового пути обмена L-триптофана – НАД⁺ и НАДФ⁺, тогда как активация фермента сопряжена с повышением

тетической функции у больных с онкопатологией и, в частности, о нарушении синтеза гемоглобина, в результате чего гем окисляется кислородом в гемин, а гемин тормозит активность митохондриального фермента σ -аминолевуленатсинтазы, катализирующей первую реакцию синтеза гема из сукцинил-КоА и глицина, σ -АЛК.

Обнаруженные изменения в обмене L-триптофана и активности ТДО, а именно их повышение в сыворотке крови, могут свидетельствовать о нарушении сопряженных метаболических процессов, связанных с катаболическими и анаболическими превращениями белков, в том числе гемоглобина, которые часто сопровождаются развитием анемических состояний при опухолевом поражении толстого кишечника.

Содержание мелатонина было существенно ниже у больных КРР по сравнению с условно здоровыми как у мужчин, так и у женщин (в 2–4 раза), что может свидетельствовать о серьезной дисфункции нейроэндокринной системы в регуляции структурно-метаболических процессов при развитии онкопатологии толстого кишечника.

Увеличение уровня содержания в сыворотке крови больных животного индикана подтверждает повышение образования в организме конечного токсичного продукта распада L-триптофана – индола. Эти данные свидетельствуют о нарушении структурно-метаболических процессов, связанных с пищеварением белков на фоне изменения культуральных и морфологических свойств микробиоце-

ноза кишечника, в основе которых лежит нарушение эвакуаторной функции толстого кишечника, развитие гнилостных процессов и дисбактериоз. Вместе с тем исследования [2, 3, 18] показывают активацию детоксикационной функции гепатоцитов печени, что подтверждается увеличением в сыворотке крови

Исследование обмена L-триптофана у лиц, страдающих онкопатологией толстого кишечника, свидетельствует о глубоких нарушениях белкового, нейромедиаторного и гормонального видов обмена, сопровождающихся нарушением микробиоценоза и эндотоксемией. Подтверждением тому явилось наблю-

у больных колоректальным раком (M±t)

заболевания			Условно здоровые	
жен.			муж. (n=23)	жен. (n=20)
2-я (n=16)	3-я (n=57)	4-я (n=18)		
63,72±2,20	71,52±3,41	74,92±2,61	52,42±2,51	50,80±3,31
3,60±0,24	4,68±0,30	6,10±0,37	0,67±0,03	0,54±0,04
0,65±0,08	0,97±0,18	1,86±0,25	0,34±0,01	0,42±0,02
83,70±4,22	65,81±5,42	46,30±4,71	176,52±6,33	184,24±7,22
5,73±0,23	6,81±0,35	7,92±0,54	1,85±0,24	2,38±0,27
40,63±2,32	47,52±2,81	59,31±4,30	21,62±1,38	24,23±1,96
48,62±2,81	57,60±3,12	66,21±4,12	37,50±2,33	35,82±3,41

содержания метаболита индола, связанного в виде эфирсерной кислоты с калием или натрием (индикан). Известно, что одним из метаболитов обмена L-триптофана является 3-гидроксиантраниловая кислота, обладающая антиоксидантными свойствами. Она отличается способностью восстанавливать α-токоферол, ассоциированный с липопротеидами низкой плотности. Принимая во внимание эти сведения, можно предполагать, что усиленная активация ТДО при опухолевом процессе толстого кишечника способна вносить определённый вклад в оксидантно-антиоксидантный гомеостаз организма, что может быть связано с усилением свободнорадикальных процессов, активацией перекисного окисления липидов и окислительной модификацией белков, формирующих развитие мембранной патологии.

даемое увеличение в сыворотке крови онкологических больных концентрации аммиака и производного индола – индикана.

Исследование обмена L-триптофана у больных РПК 1-й стадии не обнаружило статистически достоверных изменений по сравнению с условно здоровыми в содержании аммиака, индикана, L-триптофана и активности фермента ТДО. Содержание серотонина, 5-ОИУК у этой группы больных было повышено соответственно в 2,9 и 1,6 раза, а мелатонина – снижено в 1,6 раза (табл. 2).

Анализ динамики показателей обмена L-триптофана свидетельствует, что критериально значимыми диагностическими показателями развития онкологического процесса в организме, возможно, являются концентрации в сыворотке крови серотонина, 5-ОИУК и мела-

Таблица 2. Показатели обмена L-триптофана у больных раком прямой кишки 1-й стадии (M±t)

Показатель	Больные (4 муж. и 2 жен.)	Условно здоровые	
		муж. (n=23)	жен. (n=20)
L-триптофан, мкмоль/л	55,42±3,80	52,42±2,51	50,80±3,31
Серотонин, мкмоль/л	1,75±0,16	0,67±0,03	0,54±0,04
5-ОИУК, мкмоль/л	0,63±0,08	0,34±0,01	0,42±0,02
Мелатонин, пкг/л	112,31±4,82	176,52±6,33	184,21±7,22
Индикан, мкмоль/л	2,31±0,26	1,85±0,24	2,38±0,27
Аммиак, нмоль/л	22,42±1,83	21,62±1,38	24,23±1,96
ТДО, нмоль кинуренина/мг белка за 1 ч	39,63±4,14	37,50±2,33	35,82±3,41

Примечание. p<0,05.

тонина, что убедительно подтверждает большую роль нейроэндокринной регуляции в патогенезе формирования РТК. Оценка содержания метаболитов L-триптофана позволяет сделать прогностическое заключение о стадии развития опухолевого процесса. Более тяжелые формы злокачественного роста (4-я стадия) сопровождаются накоплением в сыворотке крови токсичных продуктов обмена – индола, аммиака и др., что является неблагоприятным показателем течения болезни.

Выводы

Мониторинговыми биохимическими показателями в оценке стадий развития опухолевого процесса могут рассматриваться уровни содержания в сыворотке крови больных L-триптофана, серотонина, мелатонина, 5-оксииндолуксусной кислоты, индикана, аммиака

и активность фермента триптофан-2,3-диоксигеназы, отражающие одно из важных звеньев структурно-метаболических нарушений в механизме формирования онкопатологии толстого кишечника. Оптимизация патогенетического лечения колоректального рака должна включать комплекс лечебных мероприятий, направленных на нормализацию нейроэндокринной регуляции обмена L-триптофана, детоксикацию организма, повышение уровня антиоксидантной защиты и ингибирование оксидативного стресса, повышение иммунологической резистентности в комплексе с хирургическим и химиотерапевтическим воздействием. Эффективность лечебных мероприятий может быть оценена по динамике содержания метаболитов L-триптофана, имеющих большое прогностическое значение для исхода заболевания.

Литература

1. Савина И.А., Моисеенко В.М., Васильев С.В., Симонов Н.Н. Показатели выживаемости больных раком ободочной кишки с отдаленными метастазами после операции различного объема. *Вопр. онкол.* 2003; 49, 3: 340–346.
2. Ткач С.М., Иоффе А.Ю. Колоректальный рак: распространенность, основные факторы рака и современные подходы к профилактике. *Укр. терапев. журн.* 2005; 2: 83–88.
3. Калинин А.В. Клиническая картина, диагностика и лечение опухолей АПУД-системы. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1997; 7, 3: 36–41.
4. Делекторская В.В., Головкин Д.А., Кушлинский Н.Е. Клинические значения содержания молекулярно-биологических маркеров в зонах инвазивного фактора рака толстой кишки. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2008; 146, 11: 552–555.
5. Шулуток Г.В., Утешов Н.С., Подловченко Т.Г. и др. Выбор объема оперативного вмешательства при обтурационной непроходимости ободочной кишки. *Хирургия* 2003; 6: 55–59.
6. Шулуток А.М., Моисеев А.Ю., Зубцов В.Ю. Первичные одномоментные операции при опухолевой толстокишечной непроходимости. *Рос. мед. журн.* 2000; 2: 22–26.
7. Ермолов А.С., Рудин Э.П., Оюн Д.Д. Выбор метода хирургического лечения обтурационной непроходимости при опухолях ободочной кишки. *Хирургия* 2004; 2: 4–7.
8. Филипов С.В. Экспрессия мелатонина и серотонина в опухолях предстательной железы у человека. *Бюл. эксперим. биол. и мед.* 2008; 145, 2: 218–220.
9. Трапезников Н.Н., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями и смертность от них населения стран СНГ в 1996 г. М.: ОНЦ РАМН, 1997: 210.
10. Картер Р.Л. Предраковые состояния. Пер. с англ. М.: Медицина, 1987. 429 с.
11. Строев Е.А. Биологическая химия. М.: Высш. шк., 1986. 470 с.
12. Atack C., Magnusson T.A. Procedure for the isolation of noradrenaline, adrenaline, dopamine, 5-hydroxytryptamine and histamine from the same tissue sample using a single column of strongly acidic cation exchange resin. *Acta Pharmacol. et Toxicol.* 1978; 42: 35–57.
13. Воронина Л.Н., Десенко В.Ф., Кравченко В.Н. и др. Руководство к лабораторным и семинарским занятиям по биологической химии. Харьков: Основа, 1996. 430 с.
14. Оболенский С.В., Малахова М.Я., Ершов Л.Д. Диагностика стадий эндогенной интоксикации и дифференциальное применение методов эфферентной терапии. *Вестник хирургии* 1991; 3: 95–100.
15. Badawe A.A.-B., Evans M. The effect of chemical porphyrins and drugs on the activity of rat liver tryptophan pyrrolase. *Biochem. J.* 1973; 136: 885–892.
16. Аржевецкая И.А. Основы физиологии обмена веществ и эндокринной системы. М.: Высш. шк., 1983. 271 с.
17. Науменко Е.В., Попова Н.К. Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы. Новосибирск: Наука, 1975. 213 с.
18. Бабушкин Н.В. Применение препарата «Хилак форте» в комплексном лечении дисбактериоза кишечника. *Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол.* 1997; 7, 5: 96–97.

ОСОБЛИВОСТІ ОБМІНУ L-ТРИПТОФАНУ У ХВОРИХ НА КОЛОРЕКТАЛЬНИЙ РАК

В.І. Жуків, В.В. Бойко, Ю.О. Вінник, С.В. Перепадя, О.В. Перепадя, О.В. Зайцева

У хворих на колоректальний рак в залежності від локалізації процесу, стадії захворювання і статі досліджено в сироватці крові вміст триптофану і його метаболітів, а також рівні аміаку як одного із продуктів окисного дезамінування біогенних моноамінів. Аналіз динаміки величин метаболічних

показників обміну L-триптофану показав, що критеріально значущими діагностичними показниками розвитку онкологічного процесу в організмі, можливо, є концентрації серотоніну, 5-оксіндолоцтової кислоти та мелатоніну, що переконливо підтверджує значну роль нейроендокринної регуляції в патогенезі формування раку товстого кишечника. Оцінка вмісту метаболітів L-триптофану дозволяє зробити висновок про стадії розвитку пухлинного процесу, а також можливий результат захворювання.

Ключові слова: колоректальний рак, обмін L-триптофану, метаболічні показники.

PECULIARITIES OF L-TRYPTOPHAN METABOLISM IN PATIENTS WITH COLORECTAL CANCER

V.I. Zhukov, V.V. Boyko, Yu.A. Vinnik, S.V. Perepadya, O.V. Perepadya, O.V. Zaytseva

In patients with colorectal cancer in dependence on localization of process, stage of disorder, sex it was investigated in blood serum levels of content of tryptophan and its metabolites, levels of ammonia as one of products of oxidizing desamidization of biogenic monoamines. Analysis of L-tryptophan metabolism metabolic indices illustrates criterionic significant diagnostic indices of oncologic process development in organism it is possible are concentrations of serotonin, 5-oxiindol-acetate, and melatonin, that convincing confirms the large role of neuroendocrine regulation in pathogenesis of colorectal cancer forming. Assessment of L-tryptophan metabolism metabolites content permits to make prognostic conclusion about stages of tumor development, as well as possible illness outcome.

Key words: colorectal cancer, L-tryptophan metabolism, metabolic indices.

Поступила 18.06.09

АКТИВНІСТЬ ХІМАЗИ, ТОНІНУ НА ПОЧАТКОВІЙ СТАДІЇ ХРОНІЧНОГО ЗАХВОРЮВАННЯ НИРОК У ДІТЕЙ

*Н.І. Макєєва, Г.С. Сенаторова, Л.М. Самохіна**

Харківський національний медичний університет

** ДУ «Інститут терапії ім. Л.Т. Малої АМН України», м. Харків*

Досліджено активність нетрипсинподібних протеїназ, хімази, тоніну, α -1-інгібітора протеїназ, α -2-макроглобуліну в сироватці крові і сечі у 22 дітей з хронічним захворюванням нирок І стадії та 8 здорових дітей. Визначена підвищена активність хімази, тоніну, α -2-макроглобуліну у хворих дітей свідчить про активацію тканинного шляху утворення ангіотензину II і розвиток локальної вазоконстрикції в нирках. Відсутність підвищеної активності хімази і тоніну в сироватці крові свідчить про їх незалученість до формування кардіоваскулярних ускладнень при хронічному захворюванні нирок І стадії.

Ключові слова: хімаза, тонін, α -1-інгібітор протеїназ, α -2-макроглобулін, ангіотензин II, локальна вазоконстрикція, нирки.

Активнація ниркової ренін-ангіотензинової системи – це важливий фактор патогенезу пошкодження нирок. Могутній вазоконстриктор ангіотензин II (АТІІ) є компонентом ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС), бере участь у регуляції артеріального тиску, водно-електролітного гомеостазу і регенерації тканин [1]. Утворення АТІІ проходить двома шляхами: класичним – за участю реніну і ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ), а також альтернативним – за участю серинових АТІІ-утворюючих протеаз – хімази, тоніну, тканинного активатора плазміногена, катепсину G. Обидва шляхи утворення АТІІ можуть відбуватися в одних і тих самих тканинах. Хімазозалежний шлях визначений у судинах, серці і нирках [2]. На сьогодні роль хімази у формуванні кардіоваскулярних захворювань достатньо освітлена, однак її патофізіологічна роль у формуванні хронічного захворювання нирок (ХЗН) мало з'ясована. Існують одиничні роботи, які засвідчують позитивний кореляційний зв'язок між підвищеною експресією хімази в тканині нирки і тяжкістю фіброзу інтерстицію [3, 4]. Регуляція активності нетрипсинподібних протеїназ (НТПП), хімази, тоніну відбувається за участю інгібіторів протеїназ – α -1-інгібітора протеїназ (α -1-ІП), α -2-макроглобуліну (α -2-МГ), які за класифікацією є серпінами [5].

Метою даного дослідження було вивчення окремих вазоконстрикторних особливостей формування ХЗН у дітей на основі дослідження активності НТПП, хімази, тоніну та рівня їх інгібіторів – α -1-ІП, α -2-МГ.

Матеріал і методи. Обстежено 30 дітей. До 1-ї групи були включені 22 дитини (14 хлопчиків, 8 дівчаток), середній вік ($12,8 \pm 0,6$) років, з хронічним захворюванням нирок (ХЗН) І стадії (швидкість клубочкової фільтрації

ШКФ > 90 мл/хв) і різною нефрологічною патологією (хронічний гломерулонефрит, спадковий нефрит, хронічний обструктивний пієлонефрит на фоні вродженої аномалії органів сечовивідних шляхів). Ураховуючи можливість підвищення активності хімотрипсиноподібних протеїназ при наявності активного запального процесу, атеросклерозу, кардіоваскулярних захворювань, цукрового діабету [6], до дослідження включили дітей з ремісією або неповною ремісією основного захворювання, без ознак загострення супутніх захворювань, кардіоваскулярної патології і цукрового діабету. До 2-ї (контрольної) групи увійшло 8 здорових дітей, порівнянних за віком і статтю.

Досліджували активність НТПП, хімази, тоніну, рівень α -1-ІП, α -2-МГ у сироватці крові високочутливим (10^{-9} – 10^{-10} г) ферментативним методом, який заснований на використанні в якості субстрату протеолітичної реакції іммобілізованого на поверхні полістиролу маркерного ферменту (пероксидаза хрому), який наперед був кон'югований із субстратним білком [7]. Для визначення активності НТПП, вмісту α -1-ІП в якості субстрату використовували альбумін сироватки бика (БСА). Для визначення активності НТПП (хімаза, простатспецифічний антиген, частково тонін тощо, без катепсину G) та окремо хімази перед протеолітичною реакцією проводили окремо пригнічення трипсиноподібних ферментів, таких як трипсин, сироватковий калікреїн, плазмін, частково тонін (має і трипсин- і хімотрипсиноподібну активність) доданням 1 : 1 за об'ємом соєвого інгібітора трипсину (СІТ) у концентрації 0,01 мкг/мл; інкубували 5 хв при 37 °С. Активність хімази досліджували з використанням в якості субстрату протеолітичної реакції фрагмента 5–8 АТІІ. Для визначення трипсинінгібіторної активності (ТІА) α -1-ІП перед про-

теолітичною реакцією окремо проводили реакцію зв'язування інгібітора з трипсином у концентрації 8 мкг/мл протягом 15 хв при 20 °С. Для визначення рівня α -2-МГ в якості субстрату використовували протамінсульфат. Після проведення реакції утворення комплексу протеїназа–інгібітор протеїназ до реакційної суміші додавали 1 : 1 за об'ємом СІТ у концентрації 150 мкг/мл і інкубували 5 хв при 37 °С для зв'язування вільних протеїназ. Рівень α -2-МГ у досліджених зразках розраховували за активністю трипсину, зв'язаного з α -2-МГ. Після видалення продуктів реакції оцінювали рівень зазначених показників по залишковій активності маркерного ферменту і виражали активність НТПП, вміст α -1-ІІІ, α -2-МГ в г/л трипсину з перерахуванням часу протеолітичної реакції на годину. Для визначення активності тоніну перед протеолітичною реакцією пригнічували активність калікреїноподібних ферментів у дослідних зразках доданням 1 : 1 за об'ємом аprotиніну (20 мкг/мл) і інкубували 5 хв при 37 °С. В якості субстрату використовували протамінсульфат. Активність хімази, тоніну виражали в Е (мкмоль субстрату за хв). У дослідженнях використовували пероксидазу хрому, БСА, аprotинін, протамінсульфат, фрагмент 5–8 АТІІ (СН, США), полістиролові плашки стріпові (Росія), СІТ виробництва Reanal (Угорщина), трипсин фірми Spofa (Чехія) і фотометр-аналізатор імуноферментний Humanreader № 2106-1709 фірми Human (Німеччина).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою критеріїв Манна–Уїтні та Краскела–Уолліса. Для ознак з розподілом, відмінним від нормального, визначали медіану і інтерквартильний розмах. Результати вважали статистично вірогідними при значеннях $p < 0,05$.

Активність НТПП, хімази, тоніну та вміст ТІА α -1-ІІІ і α -2-макроглобуліну в сироватці крові та сечі досліджуваних дітей

Показник	1-ша група (ХЗН)	2-га група (контроль)	p
<i>Сироватка крові</i>			
НТПП, г/л за год	0,031 (0,029; 0,0365)*	0,036 (0,021; 0,061)	>0,05
Хімаза, Е $\times 10^{-3}$ нмоль субстрату за хв	1,202 (0,096; 2,6505)	1,14 (0,339; 2,715)	>0,05
Тонін, Е мкмоль субстрату/хв	0 (0; 0,0013)	0 (0; 0)	>0,05
ТІА α -1-ІІІ, г/л за год	7,72 (7,59; 7,805)	7,9 (7,87; 7,94)	<0,05
α -2-МГ, г/л за год	0,42 (0,28; 0,5)	0,09 (0,0675; 0,12)	<0,001
<i>Сеча</i>			
НТПП, мг/л за год	0,3 (0,228; 0,360)	0,258 (0,215; 0,280)	>0,05
Хімаза, Е $\times 10^{-3}$ нмоль субстрату за хв	0,00984 (0,00446; 0,0112)	0,00213 (0,00115; 0,004198)	<0,01
Тонін, Е мкмоль субстрату/хв	0,0076 (0,00253; 0,0137)	0,000155 (0; 0,001105)	<0,001
ТІА α -1-ІІІ, мг/л за год	31,68 (31,64; 31,84)	31,864 (31,842; 31,883)	>0,05
α -2-МГ, мг/л за год	2,1 (1,8; 2,34)	0,52 (0,36; 0,6)	<0,001

*Примітка.** Медіана та інтерквартильний розмах.

Результати. В сироватці крові у дітей з ХЗН І стадії відзначено вірогідне зростання рівня α -2-МГ та зниження ТІА α -1-ІІІ порівняно з контролем. Активність НТПП, хімази і тоніну суттєво не відрізнялася від такої у здорових дітей (таблиця).

У сечі дітей з ХЗН виявили вірогідне зростання активності хімази і тоніну, рівня α -2-МГ у співставленні з показниками здорових дітей. Суттєвих відмінностей показників ТІА α -1-ІІІ, НТПП не було (таблиця).

Обговорення результатів. Активність хімази і тоніну в сироватці крові дітей з І стадією ХЗН не відрізняється від такої здорових дітей, що свідчить про відсутність активації утворення АТІІ в серці і незалученість хімази та тоніну до формування кардіоваскулярних ускладнень на цьому етапі ХЗН. Підвищення рівня α -2-МГ і зниження вмісту α -1-ІІІ у сироватці крові, наявність негативного кореляційного зв'язку між активністю НТПП і рівнем α -1-ІІІ у сироватці крові ($r = -0,406$) не виключають участі інгібіторів у пригніченні надлишкової активності протеїназ. Зростання активності хімази, тоніну в сечі дітей з початковою стадією ХЗН вказує на активацію тканинного шляху утворення АТІІ саме в нирках, що призводить до розвитку локальної вазоконстрикції [2]. При цьому зростання рівня α -2-МГ у сечі обстежених дітей з ХЗН на фоні відсутності змін вмісту α -1-ІІІ можна розглядати як захист від зростання саме активності хімази, тому що цей інгібітор грає більш важливу роль у пригніченні хімази, ніж α -1-ІІІ. Негативний кореляційний зв'язок між активністю хімази і вмістом α -2-МГ у сечі ($r = -0,347$) також може бути обумовлений участю даного інгібітора в пригніченні активності хімази. Отримані результати свідчать, що на І стадії

ХЗН має місце залучення переважно тканинних механізмів до розвитку патологічних змін в нирках. Оскільки роль хімази у вазоконстрикторних і фібротичних змінах у нирках є істотною, виникає необхідність контролю за рівнем цієї протеїнази у хворих з ХЗН, починаючи з початкової стадії. Зростанню активності хімази можна завадити призначенням ліпофільних інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ), наприклад, квадроприлу, моексиприлу, ефективність яких відносно зниження активності хімази є доведеною [8].

Висновки

1. У дітей з хронічним захворюванням нирок І стадії активність хімази, тоніну, вміст α -2-МГ у сечі підвищені порівняно із здоровими дітьми, що ілюструє активацію тканинного шляху утворення АТІІ і сприяє розвитку локальної вазоконстрикції в нирках.

Література

1. Goodfriend T.L., Oparil S., Weber M. Angiotensins: actions and receptors. *Hypertension* 2000; 11–13.
2. Kobori H., Nangaku M., Navar L.G., Nishiyama A. The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol. Rev.* 2007; 59 (3): 251–287.
3. Togawa H., Nakanishi K., Shima Y. et al. Increased chymase-positive mast cell in children with crescentic glomerulonephritis. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 45 (3): 45–50.
4. Loughman-Adham M., Soto C.E., Inagami T., Cassis L. The intrarenal renin-angiotensin system in autosomal dominant polycystic kidney disease. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2004; 287 (4): 775–788.
5. Веремеєнко К.Н., Досенко В.Е., Нагибін В.С. и др. Протеолитические ферменты и апоптоз. *Укр. біохим. журн.* 2003; 75, 6: 10–24.
6. Арабидзе Г.Г., Белова Л.А., Чихладзе Н.М. и др. Активность химотрипсиноподобных протеиназ у больных ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, неспецифическим аортоартериитом. *Терап. архив* 2000; 11: 39–43.
7. Пат. 34208А. Україна, МПКG 01 N 33/48, А 61 В 19/02. Набір для визначення активності нетрипсиноподібних протеїназ, хімази, еластазоінгібіторної активності α -1-інгібітора протеїназ та α -2-макроглобуліну в біологічних рідинах. Л.М. Самохіна. Опубл. 15.02.01. Бюл. № 1.
8. Несен А.О., Топчій Г.І., Денисенко В.П., Самохіна Л.М. Вплив інгібітора АПФ «Моекс» на активність хімази у хворих прогресуючими нефропатіями. Новое в клинической фармакологии и фармако-терапии заболеваний внутренних органов: Матер. IV Всеукр. научн.-практич. конф., г. Харьков, 30–31 мая 2002 г. Ин-т терапии АМН Украины. Харьков, 2002: 141–142.

АКТИВНОСТЬ ХИМАЗЫ, ТОНИНА НА НАЧАЛЬНОЙ СТАДИИ ХРОНИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ ПОЧЕК У ДЕТЕЙ

Н.И. Макеева, А.С. Сенаторова, Л.М. Самохина

Исследована активность нетрипсиноподобных протеиназ, хімазы, тонина, α -1-ингибитора протеиназ, α -2-макроглобулина в сыворотке крови и моче у 22 детей с ХЗН І стадии и 8 здоровых детей. Установленная повышенная активность хімазы, тонина, α -2-макроглобулина у больных детей свидетельствует об активации тканевого пути образования ангиотензина ІІ и развитии локальной вазоконстрикции в почках. Отсутствие повышения активности хімазы и тонина в сыворотке крови свидетельствует об их незадействованности в формировании кардиоваскулярных осложнений при хроническом заболевании почек І стадии.

Ключевые слова: хімаза, тонин, α -1-ингибитор протеиназ, α -2-макроглобулин, ангиотензин ІІ, локальная вазоконстрикция, почки.

CHYMASE AND TONIN ACTIVITY IN CHILDREN WITH I STAGE CHRONIC KIDNEY DISEASE

N.I. Makieieva, G.S. Senatorova, L.M. Samokhina

22 children with 1 stage chronic kidney disease and 8 healthy children were examined. Activities of nonthrypsinlike proteinases, chymase, tonin, α -1-proteinase inhibitor, α -2-macroglobulin in blood serum and urine were determined. Increased activity of chymase, tonin, α -2-macroglobulin in urine in children with chronic kidney disease reflects activation of local angiotensin ІІ formation and helps renal local vasoconstriction development. Normal level chymase and tonin activity in blood serum shows lack of their participation in cardiovascular complication formation in children with 1 stage chronic kidney disease.

Key words: chymase, tonin, α -1-proteinase inhibitor, α -2-macroglobulin, angiotensin ІІ, local vasoconstriction, kidney.

Поступила 23.02.09

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ЗАСТОСУВАННЯ МУКОЗИ КОМПОЗИТУМ ДЛЯ ПРОФІЛАКТИКИ РОЗВИТКУ ЗЛУКОВОГО ПРОЦЕСУ У ХВОРИХ НА ЗОВНІШНІЙ ГЕНІТАЛЬНИЙ ЕНДОМЕТРІОЗ

Л.І. Недоступ, Г.І. Губіна-Вакулік

*Харківська медична академія післядипломної освіти
Харківський національний медичний університет*

Наведена розроблена авторами модель розвитку злукового процесу у 120 щурів лінії Вістар, аналогічного тому, що розвивається у хворих на зовнішній генітальний ендометріоз. Доведено, що використання препарату Мукоза композитум для профілактики розвитку злукового процесу приводить до відновлення репродуктивної функції у 80 % тварин, що достовірно вище, ніж при застосуванні розчину гідрокортизону.

Ключові слова: *злуки, експеримент, модель, ендометріоз, профілактика, безпліддя.*

Ендометріоз – системне захворювання, що зустрічається у 12–50 % жінок репродуктивного віку [1, 2]. Ендометріодні кісти виявляються у 6,5 % пацієнток репродуктивного віку і спостерігаються у 34 % хворих з II ступенем ендометріозу, 20 % – з III ступенем і 15 % – з IV ступенем, які прооперовані з приводу даного захворювання [3–5]

Серед жінок, хворих на зовнішній генітальний ендометріоз, трубно-перитонеальний фактор, зумовлений злуковим процесом, спостерігається у 66–70 % [6], тому пошук нових методів його лікування є одним з актуальних питань сучасної гінекології.

Моделювання злукового процесу в черевній порожнині тварин давно цікавило вчених хірургічних спеціальностей, бо дає змогу розробити нові методи профілактики спайкового процесу у хворих з різною абдомінальною патологією [7].

Метою дослідження була розробка оптимального способу профілактики злукового процесу і відновлення репродуктивної функції у щурів після моделювання у них злукового процесу, подібного тому, що розвивається при ендометріозі та після його лікування із застосуванням променевої аргонної коагуляції у жінок.

Матеріал і методи. Нами була створена експериментальна модель злукового процесу у 120 щурів лінії Вістар. З метою знеболювання самиці у хвостову вену вводили кетамін, що має знеболюючий та снодійний ефект, по 0,2 мл внутрішньовенно (2 мг на кілограм маси тіла). Самицю фіксували на операційному столі шляхом прив'язування кінцівок і передніх різдів. Операційне поле звільняли від волоссяного покриву шляхом збривання шерсті

в ділянці передньої черевної стінки, яку обробляли 3% -вим розчином йоду. Після цього розтинали передню черевну стінку шляхом середньої лапаротомії та відшукували маткові роги та яєчники. Для моделювання злукового процесу, що відповідав би злуковому процесу у хворих на зовнішній генітальний ендометріоз, проводили екскавіацію яєчників, у черевну порожнину засипали 2 мг тальку, після чого у місці екскавіації здійснювали променеву аргонну коагуляцію потужністю 40 Вт. Після настання повного гемостазу в черевну порожнину вводили 0,5 мл крові, взятої із хвостової вени. Для порівняння ступеня впливу різних методів післяопераційної профілактики злук у черевній порожнині щурів розподілили на три групи по 40 тварин у кожній. Тваринам 1-ї групи після вказаних маніпуляцій профілактику злукового процесу не проводили (вони склали контрольну групу). Тваринам 2-ї групи після моделювання злукового процесу проводили його профілактику зрошуванням черевної порожнини, яєчників, маткових рогів розчином гідрокортизону – 2,5 мг у 1,0 мл 0,9% -вого розчину NaCl. Тваринам 3-ї групи з метою профілактики розвитку злукового процесу зрошували черевну порожнину, яєчники, маткові роги 1,1 мл препарату Мукоза композитум. Усім щурам ушивали очеревину безперервним вікриловим швом і передню черевну стінку пошарово дексонівими швами.

Далі з експерименту шляхом декапітації під легким ефірним наркозом виводили з кожної групи по 30 тварин (на 1-шу, 3-тю і 14-ту добу, по 10 тварин на кожний термін). Після розтину черевної порожнини здійснювали опис макроскопічної картини яєчників, мат-

кових рогів і навколишніх тканин. Потім яєчники, маткові роги, навколишні тканини, наявні злуки вилучали із черевної порожнини. Матеріал фіксували у 10% -вому нейтральному формаліні та заливали у парафін-воскову суміш. Готували зрізи товщиною 5–6 мкм, які забарвлювали гематоксиліном-еозином і пікрофуксином по ван Гізон. Світлову мікроскопію здійснювали на мікроскопі Axiostar-plus (Zeiss, Німеччина).

Результати та їх обговорення. Розвиток злук у тварин трьох груп в післяопераційному періоді на 1-шу, 3-тю та 14-ту добу (по 10 тварин в кожну) наведено в табл. 1.

Таблиця 1. Розподіл тварин трьох груп (по 30 у кожній) за ступенем розвитку злукового процесу

Ступінь злукового процесу	1-ша група (контрольна)			2-га група			3-тя група		
	1-ша доба	3-тя доба	14-та доба	1-ша доба	3-тя доба	14-та доба	1-ша доба	3-тя доба	14-та доба
I	10	3	–	8	2	1	4	2	2
II	–	7	4	–	6	3	–	2	2
III	–	–	6	–	–	4	–	–	1

Як видно із даних табл. 1, вже на 1-шу добу після операції з моделювання злукового процесу в черевній порожнині у 10 з 10 щурів (1-ша група) на поверхні кишкових петель, маткових труб виявляються тонкі безсудинні злуки. На яєчниках виявлено елементи тальку, обкутані тонкими злуками, що розцінено нами як розвиток спайкового процесу I ступеня у 100 % тварин. При розтині 10 щурів 2-ї групи на 1-шу добу післяопераційного періоду виявлено злуковий процес I ступеня у 8 із 10 щурів. При розтині 10 щурів 3-ї групи на 1-шу добу злуковий процес виявлено у 4 із 10 щурів. Злуки на 1-шу добу представлені тонкими тяжками, що легко рвуться, розташованими між яєчником і сальпінксом, між петлями кишечника, шлунком і печінкою, петлями кишечника і стінкою таза. Мікроскопічно злуки у цей термін представлені пухкими пучками фібринових волокон. Механічно пошкоджений яєчник має докус запалення з гіперемією, що розповсюджується на періоваріум. Місцями на поверхні яєчника зустрічаються накладення фібринових мас.

При розтині на 3-тю добу після операції 30 щурів (по 10 з кожної групи) у 7 із 1-ї групи, у 6 із 2-ї та у 2 із 3-ї групи макроскопічно злуки виглядали щільнішими, білястішими, місцями ділянки органів черевної порожнини, у тому числі яєчник і маткові роги, були злучені окремими ділянками між собою, що трактувалося нами як злуковий процес II ступеня. У злуках виявлялась незначна кількість каплярів з широким просвітом тонкою стінкою і

лейкоцитарним ільфільтратом, що можна розцінити як ознаки формування грануляційної тканини, в якій іноді можна відзначити наявність інтерстиціального колагену. У 3 із 10 щурів 1-ї групи та у 2 із 10 як 2-ї, так і 3-ї групи злуки залишилися I ступеня.

При розтині на 14-ту добу після операції 30 щурів (по 10 з кожної групи) злуки у 6 із 1-ї групи, у 4 із 2-ї та у 1 із 3-ї групи виглядали щільними, міцними, білястими, а контактуючі ділянки органів неможливо було роз'єднати. Мікроскопічно дистальний кінець маткових рогів і значна частина поверхні яєчників були вкриті товстою оболонкою з пухкої во-

локнистої молодій сполучній тканині з повнокровними судинами мікроциркулярного русла і лейкоцитарним інфільтратом, тобто грануляційна тканина проходила етап дозрівання, що трактувалося нами як наявність у тварин злукового процесу III ступеня.

Наявність злукового процесу II ступеня на 14-ту добу після операції було виявлено у 4 із 10 щурів 1-ї групи, у 3 із 2-ї групи та 2 із 10 3-ї групи. Злуковий процес I ступеня не був виявлений у щурів 1-ї групи, мав місце у 1 із 2-ї групи та у 1 з 3-ї. В інших випадках злуковий процес не виявлено. Поверхні яєчників, маткових рогів та інших органів «чисті», покриті мезотелієм. Мікроскопічно будова яєчників і маткових труб в усі терміни дослідження залишалася нормальною.

На 14-ту добу після операції 30 тварин із модульованим злуковим процесом по 10 тварин з кожної групи підсадили до здорових статевозрілих самців масою 250–300 г. На 18-ту добу після спарювання тварин усіх самоць вивели з експерименту і вивчали настання у них вагітності. Дані про настання вагітності та кількість жовтих тіл у яєчниках наведені в табл. 2.

Як видно із даних табл. 2, настання вагітності відмічено у $(2,0 \pm 1,0)$ щурів 1-ї контрольної групи, у $(5,5 \pm 1,2)$ – 2-ї ($p > 0,05$) та у $(11,8 \pm 1,2)$ 3-ї ($p < 0,05$).

Отримані дані свідчать, що застосування препарату Мукози композитум достовірно збільшує показники настання вагітності у щурів лінії Вістар.

Таблиця 2. Дані розтину щурів лінії Вістар на 18-ту добу після спарювання

Порядковий номер тварини	Кількість по групах					
	1-ша		2-га		3-тя	
	ембріони	жовті тіла	ембріони	жовті тіла	ембріони	жовті тіла
1	0	9	3	14	14	18
2	0	5	0	10	10	13
3	0	8	0	13	11	16
4	0	6	0	9	8	12
5	1	10	4	14	13	17
6	0	4	0	8	7	11
7	3	11	7	15	15	18
8	0	3	0	7	0	10
9	0	9	8	16	16	19
10	0	5	0	6	0	9
Середня кількість	2,0±1,0 (контроль)	7,0±0,9	5,5±1,2 p>0,05	11,2±1,1	11,8±1,2 p<0,05	14,3±1,22

Висновки

1. Комплекс маніпуляцій, використаний в даному дослідженні, дозволив одержати надійну модель трубно-перитонеального злукового процесу в черевній порожнині щурів: злуковий процес у 1-й групі тварин I ступеня виникає у 100 % на 1-шу добу, 30 % – на 3-тю добу; II ступеня – у 70 % на 3-тю добу і 40 % на 14-ту добу; III ступеня – у 60 % самок на 14-ту добу. Злуковий процес виявився аналогічним злуковому процесу, що розвивається у жінок при зовнішньому генітальному ендометріозі.

2. Доведена неможливість виникнення вагітності у 80 % самок 1-ї групи у зв'язку з розвитком вираженого злукового процесу.

3. Використання розчину гідрокортизону у тварин 2-ї групи після моделювання злукового процесу дає невеликий позитивний ефект, зумовлений затримкою проліферації тканин і гальмівною дією на утворення рубцевих змін, внаслідок чого злуки виявилися менше колагенізованими, тоншими. Це дозволило відновити репродуктивну функцію у 60 % самок 2-ї групи, однак дані були не достовірні.

Література

1. Грищенко В.И., Козуб Н.И. Эндоскопия в диагностике и лечении женского бесплодия. Харьков: Основа, 1998. 213 с.
2. Гаєрилова Т.Ю. Современные методы визуализации калликреин-кининовой системы, онкомаркеры в диагностике и мониторинге распространенных форм эндометриоза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 35 с.
3. Гладчук І.З. Ендоскопія в діагностиці та лікуванні жіночої безплідності. Укр. журн. малоінвазивної та ендоскопічної хірургії 1999; 3 (1): 29–31.
4. Запорожан В.М., Венцківський Б.М., Іванюта Л.І. та ін. Генітальний ендометріоз у жінок репродуктивного віку (діагностика та лікування неплідності): Зб. наук. праць Асоц. акуш.-гінекол. України. К.: Інтермед, 2004: 208–212.

5. Кулаков В.И., Гатаулина Р.Т., Сухих Г.Т. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников. М.: Триада, 2005. 254 с.

6. Рожковская Н.М., Волянская А.Г., Степановичус Е.Н. Факторы бесплодия при генитальном эндометриозе: Тр. Крымск. гос. мед. ун-та им. Р.И. Георгиевского «Проблемы достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения». Симферополь: Крымск. гос. мед. ун-т, 2008, Т. 144, ч. III: 222–223.

7. Кутовой А.Б., Бондаренко И.Н. Способ предупреждения послеоперационной спаечной болезни брюшной полости. Клин. хирургия 1993; 4: 61–63.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ МУКОЗЫ КОМПОЗИТУМ ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ РАЗВИТИЯ СПАЕЧНОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Л.И. Недоступ, Г.И. Губина-Вакулик

Приведена разработанная авторами модель развития спаечного процесса у 120 крыс линии Вистар, аналогичного тому, который развивается у больных наружным генитальным эндометриозом. Доказано, что использование препарата Мукоза композитум для профилактики развития спаечного процесса приводит к восстановлению репродуктивной функции у 80 % животных, что достоверно выше, чем при использовании раствора гидрокортизона.

Ключевые слова: спайки, эксперимент, модель, эндометриоз, профилактика, бесплодие.

EXPERIMENTAL SUBSTANTIATION OF MUCOSA COMPOSITUM USAGE FOR PREVENTION OF THE ADHESION PROCESS DEVELOPMENT IN PATIENTS WITH OUTER GENITAL ENDOMETRIOSIS

L.I. Nedostup, G.I. Gubina-Vakulik

In the article the authors describe the model of adhesion process developed on 120 rats of Wistar similar to observed in patients with external genital endometriosis. It is proved that the usage of Mucosa Compositum for prevention of adhesion process development leads to renewal of reproductive function in 80 % of animals and is more efficient than solution of hydrocortisone.

Key words: adhesion process, model, experiment, endometriosis, prevention, infertility.

Поступила 19.02.09

ЗМІНИ ДЕЯКИХ ПОКАЗНИКІВ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ВПЕРШЕ ДІАГНОСТОВАНИЙ ДЕСТРУКТИВНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ ЛЕГЕНЬ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ОРГАНОЗБЕРІГАЮЧОЇ ФАРМАКОТЕРАПІЇ

Д.О. Бутов

Харківський національний медичний університет

Проведено біохімічне дослідження сироватки крові 29 практично здорових донорів і 124 хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень, виявлені порушення показників оксидантно-антиоксидантної системи: достовірне підвищення малонового діальдегіду, дієнових кон'югат. Встановлено підвищення показників антиоксидантного захисту та зниження показників перекисного окиснення ліпідів після проведеної місячної терапії як у осіб контрольної групи, так і хворих, які приймали Корвітин. Отримані результати були достовірно кращими у хворих, які приймали Корвітин. Розроблено оптимальну схему лікування для покращення показників оксидантно-антиоксидантної системи у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень.

Ключові слова: туберкульоз, органозберігаюча фармакотерапія, Корвітин, оксидантно-антиоксидантна система, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист.

Ліпіди та їхні природні комплекси становлять основу побудови біологічних мембран, у складі яких вони здійснюють важливі функції [1]. При окисненні ліпідів спостерігається перегрупування подвійних зв'язків у дієнову кон'юговану систему. Вільнорадикальне окиснення ненасичених жирних кислот відіграє важливу роль як у нормі, так і при патологічному процесі. Перекисне окиснення ліпідів (ПОЛ) є нормальним метаболічним процесом, який постійно перебігає в усіх органах. Його активація веде до збільшення кількості продуктів ліпопероксидації, які при значному накопиченні можуть стати загрозливими для організму. Ліпоперекиси, які утворилися у якійсь із ділянок організму, переносяться кров'ю до інших органів і тканин і здатні викликати їх порушення [2]. На противагу ПОЛ в організмі існує система антиоксидантного захисту (АОЗ). Нормальне існування організму є можливим лише завдяки рівновазі між цими двома ланками оксидантно-антиоксидантної системи. Дисбаланс між ними може привести до лавиноподібних реакцій пероксидації та загибелі клітин [3].

Реакції ПОЛ досить чітко віддзеркалюють функціональний стан клітинних і субклітинних мембран, які мають суттєве значення для життєзабезпечення цілісності організму. Розвиткові того чи іншого патологічного процесу передують саме ушкодження клітинних мембран, що виявляється перш за все порушенням функціонального стану ліпідного шару. Від-

мі численні захворювання, для яких є характерним порушення рівноваги оксидантно-антиоксидантної системи, у тому числі туберкульоз [3]. Так, клінічні прояви туберкульозу органів дихання тісно пов'язані з неспецифічною реактивністю хворого, його компенсаторними можливостями. При попаданні до організму людини мікобактерія туберкульозу (МБТ) викликає підвищення утворення ПОЛ. На етапі знищення збудника ці процеси грають позитивну роль. Але гіперпродукція цих речовин призводить до ушкодження здорових тканин [4].

Метою дослідження було вивчення впливу органозберігаючої фармакотерапії на стан деяких показників оксидантно-антиоксидантної системи у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень.

В якості органозберігаючого препарату був взятий Корвітин. Цей препарат дозволений для застосування у клінічній практиці, переважно у хворих з інфарктом міокарда. Проте в літературі немає відомостей про застосування його при туберкульозі. Корвітин 0,5 г складається з комплексу кверцетину із полівінілпіролідом (повідомом). Він відноситься до групи капіляростабілізуючих засобів і антиоксидантів (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 ушкод-

жених тканин від здорових ділянок. Завдяки цьому зупиняється розповсюдження некрозу на здорові ділянки, спостерігається локалізація патологічного процесу в ураженому органі, що веде до його збереження. Саме збереження органа спонукало нас до вивчення ефективності Корвітину у хворих на вперше діагностований туберкульоз легень, оскільки властивістю препарату є дія не тільки на «стерильний» некроз, як при інфаркті міокарда, але й на патологічне запалення при туберкульозі.

Матеріал і методи. Під нашим спостереженням знаходилося 124 хворих: 91 (73,39 %) чоловік і 33 (26,61 %) жінки на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень у віці від 20 до 70 років, котрі лікувалися у Харківському обласному протитуберкульозному диспансері № 1. До 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 та Корвітин. З метою розробки більш ефективної схеми лікування з застосуванням Корвітину хворі основної групи були розподілені на три підгрупи. У підгрупу 2А (Корвітин вводили внутрішньовенно крапельно 0,5 г у 100 мл 0,9% -вого ізотонічного розчину натрію хлориду один раз на добу протягом 10 днів) увійшов 31 хворий; 2Б (препарат застосовувався один раз на добу протягом 5 днів) – 32 хворих; 2В (Корвітин вводили при госпіталізації хворого до стаціонара, потім через 2 та 12 годин; протягом 2-ї та 3-ї діб після першого введення вводили два рази на день з інтервалом 12 годин) – 30 хворих. До контрольної групи було віднесено 29 практично здорових донорів (3-тя група). Всі хворі на туберкульоз були обстежені із застосуванням обов'язкових і додаткових методів дослідження.

Перед початком лікування інфільтративний туберкульоз спостерігався у всіх хворих

1-ї групи і у 88 (94 %) – 2-ї групи: у 2А підгрупі – 29 (94 %), 2Б – 31 (96 %) та 2В підгрупі – 28 (90 %). Хворих з дисемінованим туберкульозом легень у 1-й групі не було, а в 2-й спостерігалось 5 (6 %): у 2А підгрупі – 2 (6 %), 2Б – 1 (4 %) та 2В підгрупі – 2 (10 %).

Дослідження оксидантно-антиоксидантної системи проводилось спектрофотометричним методом у ранкові часи (8–9 годин ранку) натще як у практично здорових, так і хворих на туберкульоз у перші дні та через 1 міс після терапії. Вивчалися такі показники ПОЛ, як вміст малонового діальдегіду (МДА) [5], дієнових кон'югат (ДК) [6], крім того, досліджувався рівень таких показників АОЗ, як церулоплазмін (ЦП) [7], загальна антиоксидантна активність (ЗАА) [8], активність каталази (АК) [9].

Результати досліджень хворих обробили з використанням t-критерію Стьюдента [10].

Результати. При дослідженні показників ПОЛ (табл. 1) у хворих на туберкульоз відмічено достовірне підвищення МДА і ДК у порівнянні з відносно здоровими донорами. До початку лікування у 2-й групі ці показники були достовірно вищими, ніж у 1-й групі, за винятком МДА у 2В підгрупі та ДК у 2Б підгрупі, де ці показники були нижчими, ніж у 1-й групі ($p > 0,05$). Після проведеної місячної терапії у 2-й групі під впливом Корвітину спостерігалось достовірне зниження продуктів ПОЛ, а в 1-й групі – незначне їх зниження у порівнянні з початковими показниками.

Показники ЗАА в 1-й та 2-й групі при госпіталізації пацієнтів до стаціонара були достовірно нижчими, ніж у здорових донорів (табл. 2). Що стосується ЦП і АК, то ці показники майже не відрізнялися від таких у здорових донорів, окрім АК в 1-й групі і 2В підгрупі, де цей показник був достовірно вищим, ніж у здорових донорів. Отже, у хворих на туберкульоз легень спостерігається зниження АОЗ за рахунок ЗАА. Через місяць відбулося значне достовірне підвищення АОЗ в обох гру-

Таблиця 1. Зміни показників перекисного окиснення ліпідів, ($M \pm m$) мМ/л

Група	МДА		ДК	
	до лікування	через 1 міс після терапії	до лікування	через 1 міс після терапії
1-ша	17,38±7,26*	13,44±8,71 [^]	25,05±6,37*	21,01±17,80 [^]
2-га	17,94±5,99*	10,48±4,21 [#]	27,46±7,83*	17,53±5,47 [#]
2А	20,80±4,73*	11,45±4,71 [#]	29,38±9,25*	17,80±6,83 [#]
2Б	19,50±5,17*	12,06±4,35 [#]	24,94±7,42*	15,68±5,52 [#]
2В	13,32±5,34*	7,8±1,4 [#]	28,18 ±5,97*	19,21±4,26 [#]
3-тя	10,22±2,08		14,64±2,04	

Примітка. Розбіжність достовірна: * $p \leq 0,001$ при зіставленні з відносно здоровими донорами; [#] $p \leq 0,001$ і [^] $p > 0,05$ при зіставленні до лікування і через місяць між групою (підгрупою).

Таблиця 2. Зміни показників антиоксидантного захисту

Група	ЗАА, %		ЦП, у.о.		АК, у.о.	
	до лікування	через 1 міс після терапії	до лікування	через 1 міс після терапії	до лікування	через 1 міс після терапії
1-ша	29,74±8,88*	47,19±7,23 [^]	100,20±31,33 [#]	141,80±39,04 [^]	1,33±0,55*	1,97±0,72 [^]
2-га	30,54±9,42*	55,69±11,48 [^]	105,00±37,78 [#]	148,30±35,80 [^]	1,21±0,51 [#]	2,14±0,79 [^]
2А	27,61±9,33*	51,87±12,71 [^]	101,30±37,46 [#]	146,00±31,10 [^]	0,98±0,51 [#]	1,93±0,71 [^]
2Б	32,41±9,15*	55,22±12,02 [^]	113,90±43,70 [#]	151,90±37,05 [^]	1,07±0,36 [#]	1,86±0,62 [^]
2В	31,57±9,36*	60,13±7,78 [^]	99,90±30,01 [#]	147,00±39,70 [^]	1,61±0,41*	2,64±0,82 [^]
3-тя	64,14±6,34		108,70±29,16		1,06±0,30	

Примітка. Розбіжність достовірна: * $p < 0,05$ і # $p > 0,05$ при зіставленні з відносно здоровими донорами; [^] $p < 0,001$ при зіставленні до лікування і через місяць між групою (підгрупою).

пах, але цей показник був вищим у хворих 2-ї групи, особливо 2В.

Таким чином, у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень виявлені зміни показників оксидантно-антиоксидантної системи. Під впливом лікування показники АОЗ в обох групах збільшились, однак вищими були у 2-й групі. На тлі достовірного збільшення показників АОЗ відбувалося достовірне зниження показників ПОЛ, про що свідчить зниження концентрації МДА та ДЖ у сироватці крові, але наведені показники були нижчими у хворих 2-ї групи. Отримані результати свідчать про антиоксидантний ефект Корвітину у хворих на вперше діагностований деструктивний туберкульоз легень.

Література

1. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 252 с.
2. Степанов А.Е., Краснопольский Ю.М., Швец В.И. Физиологически активные липиды. М.: Наука, 1991. 136 с.
3. Просветов Ю.В. Стан деяких показників оксидантно-антиоксидантної системи у хворих на туберкульоз легень з ускладненням хіміотерапії. Укр. пульмонолог. журн. 2003; 4: 35–37.
4. Чорновіл А.В. Перекисне окислення ліпідів та його патогенетична корекція при інфекційній патології (огляд літератури). Львівськ. мед. часопис 2000; 6, 2: 17–22.
5. Карпищенко А.И. Медицинская лабораторная диагностика (программы и алгоритмы). СПб.: Интермедика, 1997. 304 с.
6. Скорняков В.И., Кожемякин Л.А., Смирнов В.В. Продукты перекисного окисления липидов в спинно-мозговой жидкости у больных с черепно-мозговой травмой. Лаб. дело 1988; 8: 14–16.
7. Мжельская Т.И., Завалишин И.А., Иванова-Смоленская В.Г. Активность церулоплазмينا сыворотки крови. Лаб. дело 1989; 11: 12–14.
8. Буланкіна Н.І., Охріменко С.М., Ганусова Г.В. Методи дослідження ліпідів та вуглеводів: Метод. вказівки до спецпрактикуму. Харків: Харківськ. нац. ун-т ім. В.Н. Каразіна, 2005. 40 с.
9. Барабой В.А., Орел В.Э., Карнаух И.М. Перекисное окисление и радиация. К.: Наук. думка, 1991. 256 с.
10. Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. К.: Морион, 2000. 320 с.

ІЗМЕНЕНИЯ НЕКОТОРЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ОКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННЫМ ДЕСТРУКТИВНЫМ ТУБЕРКУЛЁЗОМ ЛЁГКИХ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ОРГАНОСОХРАНЯЮЩЕЙ ФАРМАКОТЕРАПИИ

Д.А. Бутков

Проведены биохимические исследования сыворотки крови 29 практически здоровых доноров и 124 больных с впервые выявленным деструктивным туберкулёзом лёгких, выявлены нарушения показателей оксидантно-антиоксидантной системы: достоверное повышение МДА и ДЖ. Установлено

повышение показателей АОЗ и снижение показателей ПОЛ после проведённой месячной терапии в стационаре как контрольной группы, так и больных, принимающих Корвитин. Полученные результаты были достоверно лучшими у больных, получавших Корвитин. Разработана оптимальная схема лечения для улучшения показателей оксидантно-антиоксидантной системы у больных с впервые выявленным деструктивным туберкулёзом лёгких.

Ключевые слова: туберкулез, органосохраняющая фармакотерапия, Корвитин, оксидантно-антиоксидантная система, перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита.

CHANGES OF SOME INDICES OF OXIDANT AND ANTIOXIDANT SYSTEM AS TO NEWLY DIAGNOSTIC DESTRUCTIVE PULMONARY TUBERCULOSIS PATIENTS WHILE USING CONSERVATIVE PHARMACOTHERAPY

D.A. Butov

As a result of carrying out biochemical researches of blood serum from 29 almost healthy people and 124 newly diagnostic destructive pulmonary tuberculosis patients indices violations of oxidant and antioxidant system were found, namely: reliable increasing of malonate dialdehyde, diene conjugates. Indices increasing of antioxidant protection and indices decreasing of lipids peroxide oxidation after carrying out a therapy during one month at hospital both control group and patients taking Corvitin was determined. The results were reliable better from those who were taking Corvitin. At the same time an optimum treatment scheme for indices improving of oxidant and antioxidant system as to newly diagnostic destructive pulmonary tuberculosis patients was elaborated.

Key words: tuberculosis, conservative pharmacotherapy, Corvitin, oxidant and antioxidant system, lipids peroxide oxidation, antioxidant protection.

Поступила 20.07.09

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНЕ ВИВЧЕННЯ АНТИГІПОКСИЧНОЇ АКТИВНОСТІ АНТАГОНІСТА РЕЦЕПТОРІВ ІНТЕРЛЕЙКІНУ-1

Е.В. Супрун, В.П. Вереїтинова, О.С. Супрун

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

На моделях гострої та хронічної гемічної (нітрат натрію 200 та 50 мг/кг відповідно) і ішемічної (шляхом незворотної білатеральної каротидної оклюзії) гіпоксії вивчено антигіпоксичну активність антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1). Визначено, що в умовах гемічної гіпоксії профілактичне введення АРІЛ-1 у дозах 1–15 мг/кг збільшило тривалість життя мишей, активізувало захист міокарда щурів (відновлення функціональної активності кардіоміоцитів, зниження виразності цитотоксичних і запальних процесів, нормалізація стану антиоксидантної системи і ПОЛ). В умовах експериментальної гіпоксії/ішемії головного мозку АРІЛ-1 дозозалежно збільшує виживаність щурів, зменшує набряк головного мозку та блокує розвиток цереброкардіального синдрому.
Ключові слова: ІЛ-1, АРІЛ-1, експериментальна гіпоксія, антигіпоксична активність.

Гіпоксія є основою або супутнім патологічним процесом у патогенезі багатьох захворювань. Вона широко розповсюджена і виникає як в умовах дефіциту кисню в зовнішньому середовищі, так і внаслідок різноманітних патологічних процесів і захворювань, пов'язаних з порушенням дихальної, серцево-судинної систем, транспортної функції крові, обміну речовин. При цьому доставка кисню до тканин або його утилізація знижуються до рівня, недостатнього для підтримання метаболізму, структури та функції клітин. Це зумовлює необхідність пошуку засобів захисту організму від гіпоксії за допомогою антигіпоксантів, які можливо застосовувати для профілактики та патогенетичної терапії при загальній або локальній гіпоксії та ішемії. В сучасних умовах постійно зростає розповсюдженість ішемічних уражень серця (інфаркти міокарда – ІМ) та мозку (ішемічні інсульти – ІшІ), які потребують термінового спеціалізованого лікування у стаціонарі та подальшої реабілітації, призводять до довгострокової тимчасової непрацездатності з високим рівнем інвалідизації. При цьому в структурі загальної летальності у світі рівень смертності від ІМ та ІшІ займає перше та друге місця [1–3].

Важливого значення в патогенезі ІМ та ІшІ надають надмірній чутливості міокарда та особливо тканини мозку до нестатку кисню та глюкози, що виникає при ішемії. Відомо, що в осередку гіпоксії/ішемії активуються клітини ендотелію, макрофаги, сюди у зв'язку з запаленням надходять лейкоцити, які продукують, зокрема, прозапальні цитокіни. В першу чергу підвищується продукція інтерлейкіну-1 (ІЛ-1), який є важливим медіатором

розвитку місцевої запальної реакції та гострофазової відповіді на рівні організму, координує «цитокіновий каскад» – співвідношення про- та протизапальних медіаторів, проліферацію й апоптоз клітин, підвищує прокоагуляційну активність крові. Це підтримує запалення в осередку гіпоксії/ішемії, має значення у віддаленій загибелі кардіоміоцитів і нейронів, змінах мікроциркуляції та гематоенцефалічного бар'єра [4–6].

Одна із форм гемічної гіпоксії пов'язана з токсичною метгемоглобінемією (ТМ) – утворенням в еритроцитах метгемоглобіну (MtHb) під впливом метгемоглобіноутворювачів, таких як нітрати та нітрити. Кількість нітратно-нітритних ТМ зростає протягом останніх років з різних причин – екстремальних (катастрофи, аварія хімічна або при транспортуванні), залежних від діяльності людини (порушення правил зберігання, технології використання чи вимог техніки безпеки, нераціональний прийом медикаментів), природних (зливи) тощо. При цьому розвиток гіпоксії супроводжується підвищенням продукції ІЛ-1, масивним внутрішньоклітинним надходженням іонів кальцію, активацією фосфоліпаз і протеїназ [7, 8].

Експресія ІЛ-1 викликає синтез антагоніста рецепторів інтерлейкіну-1 (АРІЛ-1), що сприяє виживанню клітин, зменшує постішемічне рубцювання та активує одужання пацієнтів. АРІЛ-1 інгібує дію ІЛ-1 шляхом конкурентного зв'язування його специфічних рецепторів мембранного типу I, що перешкоджає взаємодії рецептора ІЛ-1 з акцесорним білком і блокує проведення сигналу у середину клітин [6].

З урахуванням надчутливості мозку та міокарда до гіпоксії/ішемії, залежності їх розвитку від «цитокінового каскаду» (надмірної продукції ІЛ-1 та недостатньої АРІЛ-1) метою роботи було вивчення антигіпоксичної дії АРІЛ-1 на експериментальних моделях гіпоксії різної етіології. Препаратами порівняння обрано пірацетам і тіотриазолін – класичні церебро/кардіопротектори, які широко застосовуються при лікуванні різних захворювань в кардіології, неврології та клініці внутрішніх хвороб.

Матеріал і методи. АРІЛ-1 отримано у Санкт-Петербурзькому НДІ особливо чистих біопрепаратів шляхом генної трансформації бактерій *E. coli*. Досліди з встановлення антигіпоксичної активності АРІЛ-1 проводили на моделях гострої та хронічної гіпоксії [9].

Гостру гемічну гіпоксію відтворювали підшкірним введенням 27 білим мишам масою близько 10 г 200 мг/кг нітриту натрію, що призводило до розвитку метгемоглобінемії. Тварин було розподілено на три групи по 9 тварин у кожній. Тваринам 1-ї групи вводили АРІЛ-1 внутрішньом'язово в дозі 15 мг/кг за 30 хв до відтворення гіпоксії. Тваринам 2-ї групи вводили препарат порівняння пірацетам у тому ж самому режимі в дозі 500 мг/кг (доза є достатньою для виявлення антигіпоксичної дії). Тварини контрольної (3-ї) групи одержували еквівалентний об'єм ізотонічного розчину NaCl. Проводили облік виживання тварин і визначали термін часу до загибелі тварин.

Хронічну гемічну гіпоксію моделювали підшкірним введенням 42 білим нелінійним щурам масою 160–210 г розчину нітриту натрію в дозі 50 мг/кг одноразово. Тварин було розподілено на шість груп. Перша група – інтактні тварини, 2-га – тварини з контрольною патологією (з гемічною гіпоксією, які не отримували лікування). Тваринам 3, 4 і 5-ї груп вводили АРІЛ-1 внутрішньом'язово в дозах 1, 5 і 10 мг/кг відповідно в лікувально-профілактичному режимі (1 раз за 40 хв до введення нітриту натрію і через 30 хв після цього). Препарат порівняння тіотриазолін вводили тваринам 6-ї групи в тому ж режимі в терапевтичній дозі 50 мг/кг.

Функціональний стан міокарда оцінювали за даними показників ЕКГ, які фіксували на 90-й хвилині після моделювання гемічної гіпоксії в II стандартному відведенні; вираженість метаболічних і дистрофічних змін серцевого м'яза – за коефіцієнтом маси серця (КМС) і вмістом глікогену в міокарді. Стан інтенсивності перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантної системи (АОС) серця оцінювали за результатами визначення вмісту в гомогенаті серця ТВК-реагентів (ТВК-р), дієнових кон'югат (ДК) та рівня відновленого глутатіону (ВГ).

Гостру ішемію головного мозку у щурів відтворювали під нембуталовим наркозом (40 мг/кг) шляхом незворотної білатеральної каротидної оклюзії. Досліди виконано на 69 білих щурах масою 150–200 г, що були розподілені на шість груп. Перша група – тварини з контрольною патологією (з ішемією головного мозку без лікування). Щурам 2, 3 та 4-ї груп профілактично вводили АРІЛ-1 внутрішньом'язово в дозах 1,5 та 10 мг/кг (дворазово протягом 3 днів, останній раз за 1 год до церебральної ішемії). Препарат порівняння пірацетам вводили тваринам 5-ї групи в тому ж режимі в дозі 200 мг/кг. Реєстрували ЕКГ у стандартних відведеннях після препарування сонних артерій (до ішемії) та на 5-й хвилині їхньої оклюзії (після ішемії). Оцінювали виживаність щурів протягом тижня, масу мозку тварин і розвиток ЕКГ-проявів цереброкардіального синдрому (ЦКС). Для статистичного аналізу використовували кутюве перетворення Фішера, t-критерій Стьюдента та U-параметр Вілкоксона–Манна–Уїтні.

Результати та їх обговорення. В процесі взаємодії нітритів з гемоглобіном (Hb) виділяються активні форми кисню: супероксидний аніон – радикал ($O_2^{\cdot-}$), перекис водню (H_2O_2), нітратні (NO_3^-) і нітритні (NO_2^-) іони, NO і NO_2 , а також проміжні продукти окиснення гемоглобіну. Доведено, що NO легко витискає кисень з оксигемоглобіну і утворює Hb-NO-комплекс, у процесі розпаду яких Hb окиснюється в MtHb. Накопичення Hb-NO-комплексів сприяє прогресуванню гіпоксії, тому що Hb-NO та MtHb не здатні переносити кисень. Навіть незначний вміст MtHb в крові (до 10 %) призводить до функціональних змін в органах і системах організму. Поряд з MtHb-емією утворення NO викликає цитотоксичні ефекти, підвищення рівня ІЛ-1, пошкодження клітинних структур, інтенсивний апоптоз, порушення процесів регуляції гемодинаміки і нейроклітинної сигналізації, які проявляються порушенням функцій серця, мозку та інших органів [7, 8].

Введення нітриту натрію для моделювання гострої гемічної гіпоксії призвело до загибелі тварин. Інтегральний захисний ефект спостерігався лише в групі тварин, що одержували АРІЛ-1, а саме вижили 2 мишей із 9, що становить 22,2 % та має статистичну вірогідність порівняно з контролем і групою, що приймала пірацетам. Введення АРІЛ-1 підвищило показник тривалості життя тварин як відносно контролю (в два рази), так і групи, що приймала пірацетам (на 59 %).

На моделі хронічної гемічної гіпоксії у тварин контрольної групи MtHb-емія проявилася різким підвищенням функціональної активності міокарда – розвитком тахікардії

(збільшення ЧСС на 64 %). При цьому на 90-й хвилині гемічної гіпоксії розвинулися дистрофічні зміни міокарда шлуночків, що підтверджується збільшенням систолічного показника (СП) і зменшенням на 33 % амплітуди зубця R. Відзначено невідповідність між використанням кисню і потребою в ньому контрольних тварин, на що вказує достовірне зміщення ST від ізолінії. Розвивається запальна реакція з розвитком набряку кардіальної стріми, про що свідчить достовірне підвищення показника КМС у контролі (рис. 1). Паралельно зі змінами функціональної активності міокарда розвиток експериментальної MtHb-емії супроводжується некомпенсованою активацією ПОЛ (підвищення вмісту в гомогенаті серця ТБК-р і ДК) і виснаженням антиоксидантів (зниження рівня ВГ на 53 %), рис. 2 і 3.

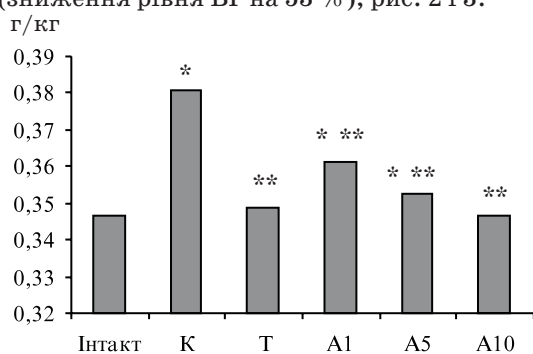


Рис. 1. Коефіцієнт маси серця щурів з гемічною гіпоксією:

К – контрольна група; Т – що отримувала тіотриазолін; А1, А5, А10 – що отримували АРІЛ-1 в дозах 1, 5, 10 мг/кг. Відхилення вірогідні ($p \leq 0,05$): * відносно інтактних тварин; ** відносно контрольної групи

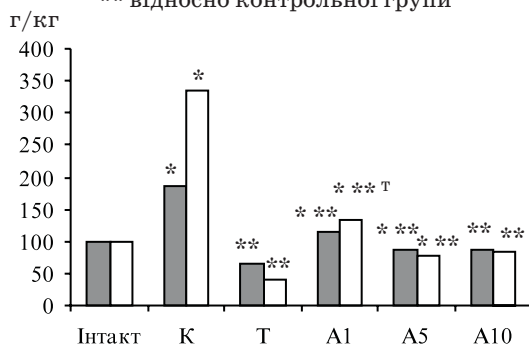


Рис. 2. Рівні ТБК-р і ДК в міокарді щурів з гемічною гіпоксією:

К – контрольна група; Т – що отримувала тіотриазолін; А1, А5, А10 – що отримували АРІЛ-1 в дозах 1, 5, 10 мг/кг. Відхилення вірогідні ($p \leq 0,05$): * відносно інтактних тварин; ** відносно контрольної групи; Т – відносно групи, що отримувала тіотриазолін

При вивченні даних ЕКГ тварин, які одержували досліджувані препарати, у першу чергу звертає увагу нормалізація ЧСС і СП практично до рівня їх у інтактних тварин на тлі вве-

дення тіотриазоліну і АРІЛ-1 в дозі 10 мг/кг. Відновилися показники потенціалу скорочуваності шлуночків – амплітуда зубця R збільшилась відносно контрольної патології при введенні АРІЛ-1 і тіотриазоліну (рис. 4). В усіх експериментальних групах відзначені нормалізація процесів реполяризації шлуночків, зменшення виразності процесів гіпоксії в міокарді (повернення сегмента ST на ізоелектричну лінію) та зменшення запальної набрякості стріми міокарда (нормалізація показників КМС).

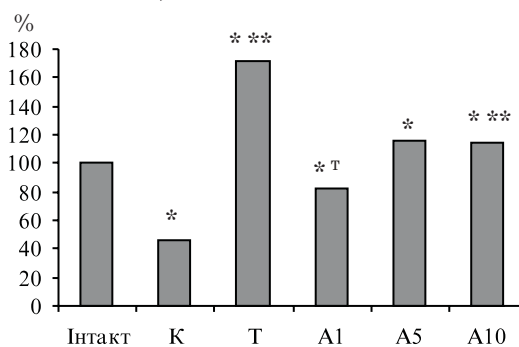


Рис. 3. Рівні відновленого глутатіону в міокарді щурів з гемічною гіпоксією. Позначення такі ж, як і на рис. 2

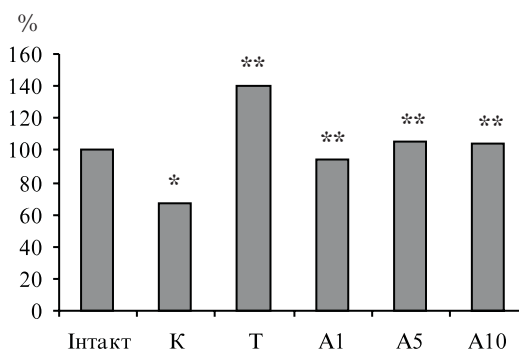


Рис. 4. Амплітуда зубця R у щурів з гемічною гіпоксією

Застосування досліджуваних препаратів загальмувало надмірну активність процесів вільнорадикального окиснення та ліпоперекисної деструкції, що підтверджується зниженням відносно контролю в гомогенаті серця під дією АРІЛ-1 в дозах 5 і 10 мг/кг показників ТБК-р, ДК і тіотриазоліну. Паралельно спостерігалась активація АОС – достовірно підвищилися рівні ВГ у гомогенаті серця на фоні прийому АРІЛ-1 і тіотриазоліну.

Аналіз результатів дослідження на моделі гострої церебральної ішемії свідчить, що загинуть тварин контрольної групи відбувається включно до 5-ї доби спостереження (70,8 %). В усіх групах щурів, що отримували АРІЛ-1, показник виживаності щурів залишався на рівні 1-ї доби до закінчення тижня спостереження, відповідно 30, 40 і 60 %, що з 4-ї доби

було вірогідно відносно показників контрольної групи. В групі щурів, що отримували пірацетам, летальність збільшилась до 62 % на 3-тю добу та в подальшому.

Показником тяжкості стану при церебральній ішемії є коефіцієнт маси мозку. У групі контролю в порівнянні з інтактними тваринами він збільшився на 18 % (рис. 5), що відбиває вираженість набряку головного мозку при ІШІ. Застосування АРІЛ-1 в дозі 5–10 мг/кг у щурів з церебральною ішемією сприяло зниженню маси мозку у порівнянні з контролем на 10–13 % і з групою, що приймала пірацетам, на 5 %.

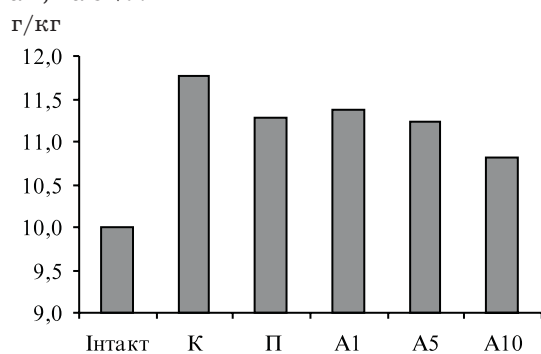


Рис. 5. Коефіцієнт маси мозку щурів з церебральною ішемією

Центральні порушення вегетативної регуляції при церебральній ішемії обумовлюють розвиток ішемічних змін міокарда. Зміни ЕКГ в контрольній групі тварин в гострому періоді церебральної ішемії характеризуються порушеннями фази реполяризації шлуночків з патологічним підйманням сегмента ST над ізолінією, що аналогічно монофазній елевації сегмента ST в гострій стадії ураження міокарда. Ці ЕКГ-ознаки ЦКС розвивались на 5-й хвилині у 80 % тварин (рис. 6). При цьому відзначено вірогідне збільшення ЧСС і вірогідне зростання СП як результат активації симпатoadреналової системи в умовах церебральної ішемії. Введення тваринам АРІЛ-1 перед гострою церебральною ішемією створило захисну дію на міокард, що підтверджується даними ЕКГ – зниження тахікардії, нормалізація СП, зменшення частоти ЕКГ-ознак ЦКС відповідно до доз АРІЛ-1. Пірацетам в дозі 200 мг/кг ви-

Література

1. Викторов И.В. Роль оксида азота и других свободных радикалов в ишемической патологии мозга. Вестн. РАМН 2000; 4: 5–11.
2. Жданов Г.Н., Герасимова М.М. Изучение содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных в остром периоде ишемического инсульта. Цитокины и воспаление 2006; 5, 1: 27–30.
3. Мамчур В.И., Жилюк В.И., Кравченко К.А. Сравнительная характеристика антиоксидантного действия церебропротекторов в условиях экспериментальной подострой ишемии головного мозга. Новости медицины и фармации 2006; 18 (200): 15–16.
4. Arend W.P. The balance between IL-1 and IL-1ra in disease. Cytokine Growth Factor Rev. 2002; 13, 4–5: 323–340.

явив дію, аналогічну дії АРІЛ-1 в дозі 1 мг/кг.

Ступінь системних уражень при гіпоксичних станах залежить від балансу рівней ІЛ-1 та АРІЛ-1. В умовах гіпоксії зростання секреції ІЛ-1 індукує синтез інших прозапальних факторів, підсилює адгезивну і прокоагуляційну активність ендотелію, підвищує судинну проникність, що призводить до прогресування гіпоксії та ішемії. Відбувається активація ПОЛ мембранних структур клітин, розвивається клітинний ацидоз, зменшується кількість ендогенних антиоксидантів і прогресує руйнування ліпідних структур мембран і загибель клітин [2–5].

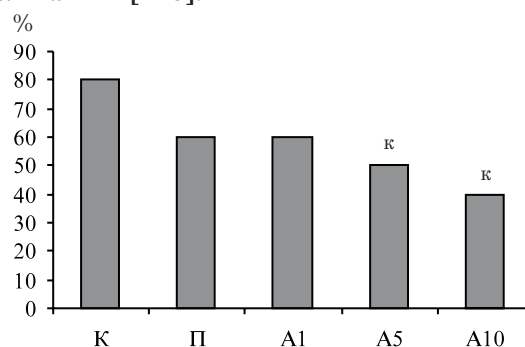


Рис. 6. Частота цереброкардіального синдрому у щурів з церебральною ішемією

Результати досліджень підтверджують наявність у АРІЛ-1 в дозах 1–15 мг/кг антигіпоксичного ефекту, а саме в умовах експериментальної нітритної гемічної гіпоксії збільшується виживаність мишей і тривалість їх життя, активується захист міокарда (відновлення функціональної активності кардіоміоцитів, зниження виразності цитотоксичних і запальних процесів, нормалізація АОС та ПОЛ).

В умовах експериментальної гіпоксії/ішемії головного мозку АРІЛ-1 дозозалежно збільшує виживаність тварин, зменшує набряк головного мозку, блокує розвиток цереброкардіального синдрому.

Отже, отримані дані дозволяють зробити висновок про необхідність подальшого вивчення ефективності застосування АРІЛ-1 для профілактики і лікування ряду захворювань внутрішніх органів, пусковою ланкою яких є гіпоксичні порушення.

5. Долгов А.М. Цереброкardiaльный синдром при ишемическом инсульте (Ч. 2). Вестн. интенсивн. терапии 1995; 2: 15–18.
6. Симбирцев А.С. Цитокины: Классификация и биологические функции. Цитокины и воспаление 2004; 3, 2: 16–22.
7. Проданчук Г.Н., Балан Г.М. Токсические метгемоглобинемии: механизмы формирования и пути оптимизации. Современ. пробл. токсикологии 2007; 1: 37–45.
8. Титов В.Ю., Петренко Ю.М. Предполагаемый механизм развития нитрит-индуцированной метгемоглобинемии. Биохимия 2005; 70, 4: 575–587.
9. Доклінічні дослідження лікарських засобів: Метод. рекомендації. За ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. К.: Авіценна, 2001. 528 с.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИЗУЧЕНИЕ АНТИГИПОКСИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ АНТАГОНИСТА РЕЦЕПТОРОВ ИНТЕРЛЕЙКИНА-1

Э.В. Супрун, В.П. Верейтинова, А.С. Супрун

На моделях острой и хронической гемической (нитрат натрия 200 и 50 мг/кг соответственно) и ишемической (путем необратимой билатеральной каротидной окклюзии) гипоксий изучена антигипоксическая активность антагониста рецепторов интерлейкина-1 (АРИЛ-1). Установлено, что в условиях гемической гипоксии профилактическое введение АРИЛ-1 в дозах 1–15 мг/кг увеличило длительность жизни мышей, активизировало защиту миокарда крыс (восстановление функциональной активности кардиомиоцитов, снижение выраженности цитотоксических и воспалительных процессов, нормализация состояния антиоксидантной системы и ПОЛ). В условиях экспериментальной гипоксии/ишемии головного мозга АРИЛ-1 дозозависимо увеличивает выживаемость крыс, уменьшает отёк головного мозга и блокирует развитие цереброкardiaльного синдрома.

Ключевые слова: ИЛ-1, АРИЛ-1, антигипоксическая активность.

EXPERIMENTAL STUDY OF ANTIHYPOXIC ACTIVITY OF RECEPTOR ANTAGONIST INTRLEUKIN-1

E.V. Suprun, V.P. Vereitinova, O.S. Suprun

On the model of acute and chronic hemic (sodium nitrate 200 and 50 mg/kg respectively) and ischemic (be the irreversible bilateral occlusion) hypoxias was studied antihypoxic activity of receptor antagonist interleukin-1 (IL-1ra). In condition of hemic hypoxia was determined that prophylactic administration of IL-1ra in doses 1–15 mg/kg had increased duration of mice lives, had activated the protection of rats' myocardium (regeneration of functional activity of cardiomyocytes, the decrease of intensity of cytotoxic and inflammation processes, normalization of antioxidant system and POL). In condition of hypoxia/ischemia of cerebrum IL-1ra dose-dependently increases survivability of rats, decreases cerebral edema and blocks progress of cerebral-cardiac syndrome.

Key words: IL-1, IL-1ra, antihypoxic activity.

Поступила 26.06.09

ПОШУК ФІЗІОЛОГІЧНО АКТИВНИХ ГЕТЕРОЦИКЛІЧНИХ РЕЧОВИН ЯК ПОТЕНЦІЙНИХ СКЛАДОВИХ НОВИХ ЛІКАРСЬКИХ ЗАСОБІВ

Ю.І. Губський, О.В. Вельчинська, А.Б. Драпайло*,
О.С. Кобко*, Н.Є. Чумак**, В.В. Вільчинська

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

*Інститут органічної хімії НАН України, м. Київ

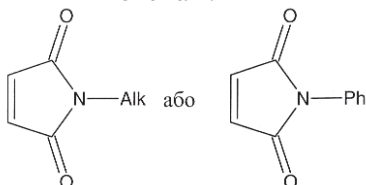
**Інститут екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя, м. Київ

Описаний новий метод синтезу оригінальних похідних N-заміщених малеїнімідів за участю 2-меркаптобензойної кислоти та гетероциклів (N-метил-N-[2'-піридин-2'-іл-етил]-аміну, N-метил-N-[2'-морфолін-4'-іл-оксоетил]-аміну, [(4'-оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-[1'']-бензотієно-[2'',3''-d]-2'-іл)тіо]-піримідину, 1-[3'-хлор-5'-(трифторметил)-піридин-2'-іл]-піперазину, 1-[2'-піридин-2'-іл-етил]-піперазину) у системі розчинників (бензол-піридин, бензол-ацетонітрил) з подальшою обробкою продуктів реакцій розчином етилового спирту у воді, безводним бензолом або ізопропанолом. Будову та склад синтезованих сполук підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ІН ЯМР-спектроскопії, а індивідуальність – методами тонкошарової та газорідної хроматографії. Встановлено, що деякі із синтезованих сполук (похідні N-заміщених малеїнімідів та 2-меркаптобензойної кислоти) відносяться до малотоксичних: значення LD_{50} їх знаходяться в інтервалі 560–1400 мг/кг, тобто їх токсичність нижча за токсичність препарату порівняння 5-фторурацилу в 1,49–3,73 рази. Нові похідні N-заміщених малеїнімідів з потенційною фізіологічною активністю містять у молекулах фармакофорні угруповання і тому можуть бути перспективними в розробці потенційних лікарських засобів.

Ключові слова: малеїнімід, меркаптобензойна кислота, токсичність, фармакофор.

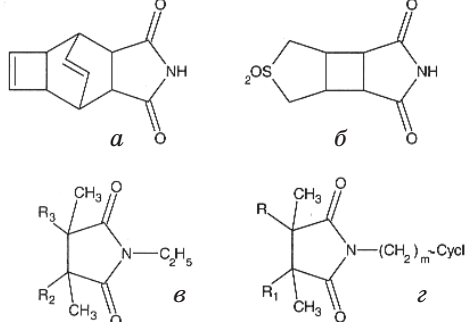
В науковому світі інтенсивно досліджуються біологічно активні сполуки, що містять у будові фрагмент молекули насиченого або ненасиченого циклічного іміду і можуть стати основою нових лікарських засобів (схема 1).

Схема 1.



Дані вітчизняних і зарубіжних наукових робіт свідчать про залежність і фізіологічної дії речовини від будови введеного замісника в молекулу малеїніміду [1, 2]. Було синтезовано похідні малеїніміду з анкісольтичним типом дії (схема 2, а, б), що впливають на постсинап-

Схема 2.



тичні рецептори (ε), психотропні агенти (z), та з іншими типами дії.

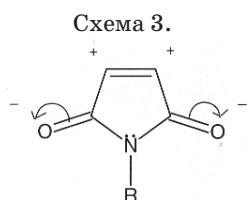
Зацікавленість до цього класу сполук як до потенційного джерела протиепілептичних препаратів виникла після експериментальних досліджень [3]. Азотвмісні гетероциклічні сполуки менш нуклеофільні у порівнянні з аліфатичними й ароматичними амінами, але їх нуклеофільність є достатньою для здійснення реакції Міхаеля [4, 5].

Огляд літературних даних дає можливість прогнозувати, що в результаті нуклеофільного приєднання молекул ароматичних сполук з активною меркаптогрупою або складних азотвмісних циклічних систем (піридин-піперазінів, бензотієнотіопіримідинів, морфолінамінів, піридинамінів) до N-заміщеного малеїніміду є можливим утворення нових сполук з потенційною біологічною активністю: протипухлинною, протисудомною, а також антимікробною [1, 6, 7].

Раніше авторами [8, 9] були синтезовані нові гетероциклічні похідні сукцинимідів шляхом нуклеофільного приєднання за подвійним зв'язком молекули малеїніміду амінотіоурацилів. Даний метод синтезу нових сукцинимідів перенесений нами на ароматичну сполуку – 2-меркаптобензойну кислоту та гетероцикли: 1-[3'-хлор-5'-(трифторметил)-піридин-2'-іл]-піперазін, 1-[2'-піридин-2'-іл-етил]-піперазін, N-метил-N-[2'-морфолін-4'-

іл-оксоетил]-амін, N-метил-N-[2'-піридин-2'-іл-етил]-амін, [(4'-оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-[1'']-бензотієно-[2'',3''-d]-2'-іл)тіо]-піримідин.

На відміну від імідів насичених дикарбонових кислот іміди ненасичених дикарбонових кислот мають у складі молекули активований двома карбонільними групами подвійний зв'язок, який здатен при певних умовах приєднувати нуклеофільні реагенти з утворенням похідних сукциніміду. В результаті спряження карбонільних груп з гетероатомом азоту електрофільна активність карбонільних груп малеїніміду знижена і саме на атомах вуглецю етиленового зв'язку знаходиться значний за величиною позитивний заряд (схема 3).



Типовим прикладом нуклеофільного приєднання за подвійним зв'язком є взаємодія N-заміщених малеїнімідів з 2-меркаптобензойною кислотою та гетероциклами: 1-[3'-хлор-5'-(трифторметил)-піридин-2'-іл]-піперазином, 1-[2'-піридин-2'-іл-етил]-піперазином, N-метил-N-[2'-морфолін-4'-іл-оксоетил]-аміном, N-метил-N-[2'-піридин-2'-іл-етил]-аміном, [(4'-оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-[1'']-бензотієно-[2'',3''-d]-2'-іл)тіо]-піримідином.

Мета даної роботи полягає в хімічній модифікації молекул N-заміщених малеїнімідів з подальшим вивченням біологічної активності їх нових синтезованих похідних, а саме після конструювання потенційно активних структур розроблено новий метод синтезу оригінальних гетероциклів на основі N-заміщених малеїнімідів і ароматичних і гетероциклічних сполук, досліджено токсичність деяких із синтезованих сполук.

Матеріал і методи. Об'єктами дослідження були нові гетероциклічні похідні, синтезовані на основі N-заміщених малеїнімідів та 2-меркаптобензойної кислоти і гетероциклів: 1-[3'-хлор-5'-(трифторметил)-піридин-2'-іл]-піперазину, 1-[2'-піридин-2'-іл-етил]-піперазину, N-метил-N-[2'-морфолін-4'-іл-оксоетил]-аміну, N-метил-N-[2'-піридин-2'-іл-етил]-аміну, [(4'-оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-[1'']-бензотієно-[2'',3''-d]-2'-іл)тіо]-піримідину. Абсолютні розчинники одержують у такий спосіб: бензол, піридин переганяють у вакуумі, ацетонітрил переганяють над P_2O_5 . Гексан, етанол, ізопропіловий спирт переганяють простою перегонкою, сушать над сульфатом магнію безводним.

Індивідуальність синтезованих сполук контролюють методом тонкошарової хроматографії на пластинках Silufol-254 у системі ацетонітрил-гексан 2 : 1. ГРХ проводять на газорідному хроматографі «Perkin Elmer» з УФ-детектором (виробник «Perkin», Germany). ІЧ-спектри записують на спектрофотометрі UR-20 (виробник «Charles Ceise Hena», Germany). Спектри 1H ЯМР записують на приладах «Bruker WP-200» (виробник «Bruker», Switzerland), «Varian T-60» (виробник «Varian», USA) з робочою частотою 200–132 МГц в DMSO-d6 з використанням тетраметилсилану як внутрішнього стандарту.

Сполуки I–IV (похідні N-заміщених малеїнімідів і 2-меркаптобензойної кислоти) отримують наступним чином: 2-(N-ортохлорфенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота (I). До розчину 0,49 г (0,0024 моль) N-ортохлорфенілмалеїніміду в 10 мл бензолу безводного додають 0,37 г (0,0024 моль) 2-меркаптобензойної кислоти в 10 мл піридину безводного, витримують реакційну суміш при температурі 60–80 °С та перемішуванні протягом 4 год. Осад, що утворився, відфільтровують, промивають розчином етилового спирту у воді (1 : 1), безводним бензолом, фільтрують, сушать у вакуумі водострумного насосу. Залишок – осад жовтого забарвлення промивають під час фільтрування у вакуумі сухим гексаном, сушать на повітрі. Сполука I – кристалічний осад жовтого забарвлення. Вихід 0,35 г (42 %). $T_{пл}$ 130–133 °С. Знайдено, % : C 56,29; H 3,28; N 4,02. $C_{17}H_{12}NO_3ClS$. Обчислено, % : C 56,43; H 3,34; N 3,87. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 550–850 (C–Cl); 600–900 (C–H, C_6H_4); 1470, 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O). 1H ЯМР: 2,56–2,80 (д., Suc., 2H (4 position)); 3,88–4,10 (т., Suc., 1H (3 position)); 7,02–7,68 (д.д., д.д., $2C_6H_4$, 8H); 10,0–13,0 (с., COOH, 1H). Аналогічно синтезують сполуки: 2-(N-ортофторметилфенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота (II), 2-(N-параморфолінофенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота (III), 2-(N-параметилфенілсукцинімідо-3)-меркаптобензойна кислота (IV) із еквімолярних кількостей відповідних N-заміщених малеїнімідів і 2-меркаптобензойної кислоти. Сполука II – кристалічний порошок жовтого забарвлення. Вихід 0,42 г (45 %). $T_{пл}$ 142–145 °С. Знайдено, % : C 54,88; H 3,08; N 3,82. $C_{18}H_{12}NO_4F_3S$. Обчислено, % : C 54,69; H 3,05; N 3,54. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 730–950 (C–F); 600–900 (C–H, C_6H_4); 1470, 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O). 1H ЯМР: 2,58–2,82 (д., Suc., 2H (4 position)); 3,86–4,13 (т., Suc., 1H (3 position)); 7,05–7,58 (д.д., д.д., $2C_6H_4$, 8H); 10,0–13,0 (с., COOH, 1H). Сполука III – кристалічний порошок жовтого забарвлення. Вихід 0,50 г (52 %). $T_{пл}$ 125–128 °С. Знайдено,

дено, %: C 61,10; H 4,69; N 6,82. $C_{21}H_{20}N_2O_5S$. Обчислено, %: C 61,15; H 4,88; N 6,79. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 600–900 (C–H, C_6H_4); 1470, 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O). 1H ЯМР: 2,38–2,77 (д., Suc., 2H (4 position)); 3,83–4,16 (т., Suc., 1H (3 position)); 7,21–7,89 (д.д., д.д., 2 C_6H_4 , 8H); 8,50–9,12 (м., Morf., 8H); 10,4–12,77 (с., COOH, 1H). Сполука IV – кристалічний порошок світло-жовтого забарвлення. Вихід 0,30 г (38 %). $T_{пл.}$ 135–138 °C. Знайдено, %: C 63,13; H 4,28; N 4,07. $C_{18}H_{15}NO_4S$. Обчислено, %: C 63,33; H 4,4; N 4,10. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 600–900 (C–H, C_6H_4); 1470, 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O); 2910–2930 ($CH_3-C_6H_4$). 1H ЯМР: 2,2–2,4 (т., CH_3 , 3H); 2,60–2,85 (д., Suc., 2H (4 position)); 3,90–4,12 (т., Suc., 1H (3 position)); 7,00–7,65 (д.д., д.д., 2 C_6H_4 , 8H); 10,0–13,0 (с., COOH, 1H).

Сполуки V–X (похідні N-заміщених малеїнімідів і гетероциклів) отримують наступним чином: *N*-парахлорфеніл-3-(*N*-метил-*N*-[2'-піридин-2'-іл-етил]-аміно)-сукцинімід (V). До розчину 0,5 г (0,0024 моль) *N*-парахлорфеніл-малеїніміду в 6 мл бензолу додають 0,33 г (0,0024 моль) *N*-метил-*N*-[2'-піридин-2'-іл-етил]-аміну, залишають при кімнатній температурі на 24 год. Осад, що утворився, відфільтровують, сушать у пістолеті Фішера. Залишок – осад світло-жовтого забарвлення кристалізують із ізопропілового спирту, охолоджують при кімнатній температурі, промивають залишок під час фільтрування у вакуумі сухим гексаном, сушать на повітрі. Вихід 0,48 г (58 %). $T_{пл.}$ 133–136 °C. Знайдено, %: C 62,93; H 5,18; N 12,15. $C_{18}H_{18}N_3O_2Cl$. Обчислено, %: C 62,88; H 5,27; N 12,22. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 530–600 (C–Cl); 600–900 (C–H, C_6H_4); 1470, 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O). 1H ЯМР: 1,23 (т., $J^3_{H,H}$ 7,2 Гц, $J^2_{H,H}$ 3,6 Гц, CH_3 , 3H); 2,45, 3,26 (с., с., CH_2-CH_2 , 4H); 2,60–2,85 (д., Suc., 2H (4 position)); 3,90–4,12 (т., Suc., 1H (3 position)); 7,00–7,65 (д.д., C_6H_4 , 4H); 7,5 (с., Ру, 4H). Аналогічно синтезують сполуки: *N*-параметоксифеніл-3-(*N*-метил-*N*-[2'-морфолін-4'-іл-оксоетил]-аміно)-сукцинімід (VI), *N*-параметоксифеніл-3-(4'-оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-[1'']-бензотієно-[2'',3''-d]-піримідин-2'-іл)тіо]-сукцинімід (VII), *N*-парахлорфеніл-3-(1'-[3''-хлор-5''-(трифторметил)-піридин-2''-іл]-піперазину)-сукцинімід (VIII), *N*-парахлорфеніл-3-(1'-[2''-піридин-2''-іл-етил]-піперазину)-сукцинімід (IX), *N*-параметоксифеніл-3-(1'-[2''-піридин-2''-іл-етил]-піперазину)-сукцинімід (X) із еквімолярних кількостей відповідних N-заміщених малеїнімідів і гетероциклів. Сполука VI – кристалічний порошок світло-жовтого забарвлення. Вихід 0,46 г (52 %). $T_{пл.}$ 140–143 °C. Знайдено, %: C 59,87; H 6,38; N 11,59. $C_{18}H_{23}N_3O_5$. Обчислено, %: C 59,82; H 6,41; N 11,63. ІЧ-спектр

(KBr), cm^{-1} : 600–900 (C–H, C_6H_4); 1470, 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O). 1H ЯМР: 1,35 (т., $J^3_{H,H}$ 7,2 Гц, $J^2_{H,H}$ 3,6 Гц, CH_3 , 3H); 3,46 (с., с., CH_2 , 2H); 2,57–2,65 (д., Suc., 2H (4 position)); 3,55–4,62 (т., Suc., 1H (3 position)); 7,0–7,65 (д.д., C_6H_4 , 4H); 8,5 (м., Morf., 8H). Сполука VII – кристалічний порошок світло-кремового забарвлення. Вихід 0,7 г (64 %). $T_{пл.}$ 180–183 °C. Знайдено, %: C 57,22; H 4,28; N 9,46. $C_{21}H_{19}N_3O_4S_2$. Обчислено, %: C 57,10; H 4,34; N 9,52. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 600–900 (C–H, C_6H_4); 1470, 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O). 1H ЯМР: 2,54–2,67 (м., Suc., 2H (4 position)); 3,44–4,52 (т., Suc., 1H (3 position)); 3,7–3,9 (т.д., $-OCH_3$, 3H); 6,88–8,45 (м., C_6H_4 , 4H); 8,99–9,75 (м., C_6H_{12} , 8H); 10,11 (с., NH, 1H). Сполука VIII – кристалічний порошок світло-жовтого забарвлення. Вихід 0,79 г (70 %). $T_{пл.}$ 164–167 °C. Знайдено, %: C 50,63; H 3,68; N 11,88. $C_{20}H_{17}N_4O_2Cl_2F_3$. Обчислено, %: C 50,75; H 3,62; N 11,84. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 530–600 (C–Cl); 600–900 (C–H, C_6H_4); 1150, 1210 (C–F); 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O). 1H ЯМР: 2,35–3,25 (м., Piperaz., 8H); 2,60–3,85 (д., Suc., 2H (4 position)); 3,9–4,3 (т., Suc., 1H (3 position)); 7,0–7,65 (д.д., C_6H_4 , 4H); 7,5–8,6 (д., с., Ру, 2H). Сполука IX – кристалічний порошок жовтого забарвлення. Вихід 0,65 г (68 %). $T_{пл.}$ 169–171 °C. Знайдено, %: C 63,18; H 5,79; N 14,1. $C_{21}H_{23}N_4O_2Cl$. Обчислено, %: C 63,23; H 5,81; N 14,0. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 530–600 (C–Cl); 600–900 (C–H, C_6H_4); 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O). 1H ЯМР: 2,03–3,24 (м., Piperaz., 8H); 2,77; 3,87 (д., д., Suc., 2H (4 position)); 4,72 (т., Suc., 1H (3 position)); 5,66–6,89 (м., CH_2-CH_2 , 4H); 6,54–7,35 (д.д., C_6H_4 , 4H); 7,22; 7,45; 8,53; 8,59 (д., д., д., д., Ру, 4H). Сполука X – кристалічний порошок жовтого забарвлення. Вихід 0,38 г (40 %). $T_{пл.}$ 165–167 °C. Знайдено, %: C 67,16; H 6,55; N 14,1. $C_{22}H_{26}N_4O_3$. Обчислено, %: C 67,26; H 6,64; N 14,2. ІЧ-спектр (KBr), cm^{-1} : 600–900 (C–H, C_6H_4); 1495 (>N–R); 1680–1750 (C=O). 1H ЯМР: 2,15–3,21 (м., Piperaz., 8H); 2,79 (д., Suc., 2H (4 position)); 4,61 (с., $-OCH_3$, 3H); 4,73 (т., Suc., 1H (3 position)); 6,54–7,36 (д.д., C_6H_4 , 4H); 7,23; 7,40; 8,43; 8,61 (д., д., д., д., Ру, 4H).

Для визначення середньотоксичної дози ЛД₅₀ деяких із синтезованих сполук I–X використовують експрес-метод В.Б. Прозоровського [10]. Дослідження проводять на білих нелінійних мишах-самцях масою (22,0±2,0) г; шлях введення – підшкірний. Результати досліду обраховують в альтернативній формі на 14-ту добу після введення. Оскільки структурні аналоги синтезованих сполук в літературі не описані, препаратом порівняння був відомий протипухлинний лікарський засіб 5-фторурацил.

Результати. За новим, розробленим нами методом синтезу в результаті нуклеофільного

приєднання за подвійним зв'язком N-заміщеного малеїніміду до 2-меркаптобензойної кислоти у системі розчинників (бензол-піридин) при температурі 60–80 °C та перемішуванні реакційної суміші від 3 до 7 год з подальшою обробкою продуктів реакції розчином етилового спирту у воді (1 : 1) і безводним бензолом, фільтруванням, сушінням у вакуумі водострунного насоса синтезовано оригінальні похідні N-заміщених малеїнімідів I–IV (схема 4).

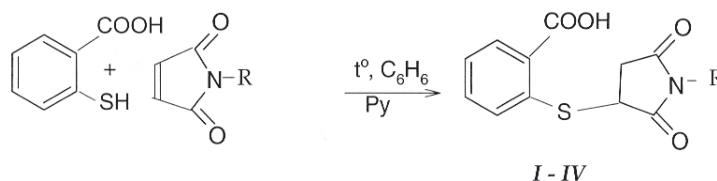
Шляхом взаємодії N-заміщених малеїнімідів з гетероциклами: N-метил-N-[2'-пі-

ридин-2'-іл-етил]-аміном, N-метил-N-[2'-морфолін-4'-іл-оксоетил]-аміном, [(4'-оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагідро-[1'']-бензотієно-[2'',3''-d]-2'-іл)тіо]-піримідином, 1-[3'-хлор-5'-(трифторметил)-піридин-2'-іл]-піперазином, 1-[2'-піридин-2'-іл-етил]-піперазином у молярному співвідношенні 1 : 1, в бензолі або ацетонітрилі при кімнатній температурі протягом 24 год з наступною кристалізацією із ізопропілового спирту та сушінням продуктів реакції синтезовано сполуки V–X (схеми 5, 6).

Визначення одного з головних фармакологічних індексів синтезованих сполук I–IV –

Схема 4.

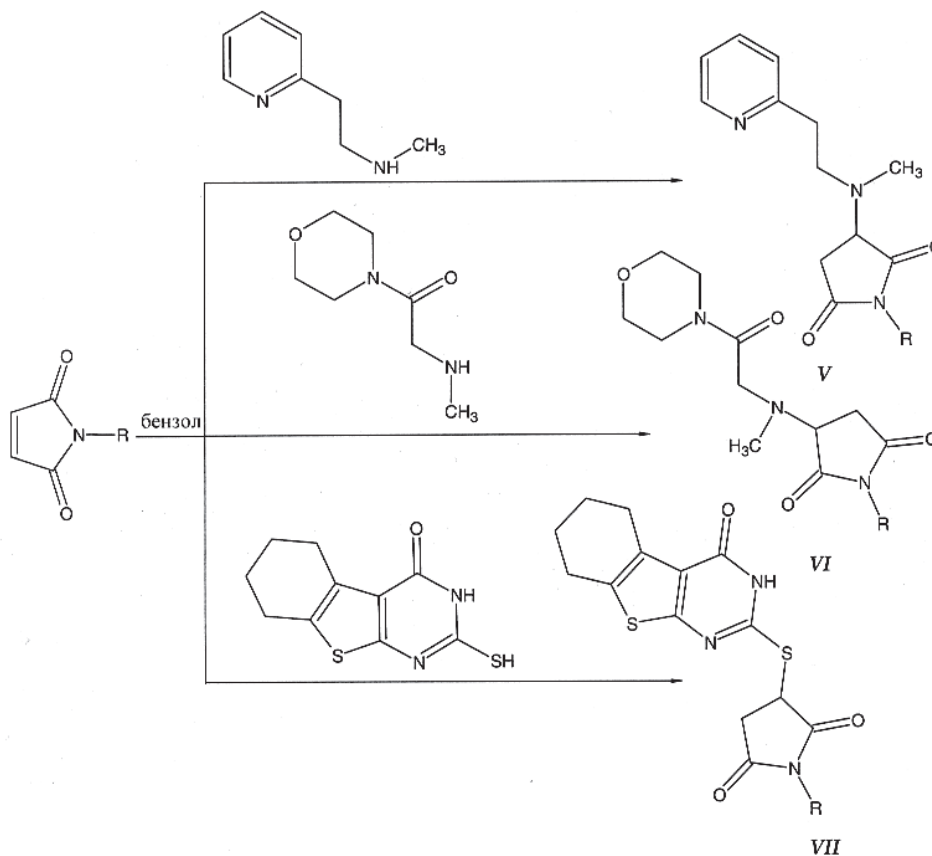
Похідні N-заміщених малеїнімідів і 2-меркаптобензойної кислоти



де R=C₆H₄Cl (орто-) (I); C₆H₄CF₃ (орто-) (II); C₆H₄Morf (пара-) (III); C₆H₄CH\ (пара-) (IV).

Схема 5.

Похідні N-заміщених малеїнімідів і гетероциклів з піридиновим, морфоліновим і бензотієнопіримідиновим фрагментами



де R=C₆H₄Cl (пара-) (V); C₆H₄OCH₃ (пара-) (VI, VII).

дуктів реакцій розчином етилового спирту у воді (1:1), безводним бензолом або ізопропанолом синтезовано оригінальні похідні N-заміщених малеїнімідів I–X.

2. Будову синтезованих сполук I–X підтверджено даними елементного аналізу, ІЧ-, ¹H ЯМР-спектроскопії, а індивідуальність – методами тонкошарової та газорідинної хроматографії.

3. Встановлено, що сполуки I–IV відносяться до малотоксичних: значення ЛД₅₀ їх зна-

ходяться в інтервалі 560–1400 мг/кг, тобто їх токсичність нижча за токсичність препарату порівняння 5-фторурацилу у 1,49–3,73 раза.

4. Можна прогнозувати, що синтезовані сполуки I–X, які містять в молекулах складні полігетероциклічні спряжені системи, а саме фармакофори: піридин-піперазинові, бензотієнотіопіримідинові, морфолінові або ароматичні фрагменти, є перспективними для подальшого вивчення як сполуки з потенційною фізіологічною активністю.

Література

1. *Magid Abou-Gharbia, Usha R. Patel, Michael B. Webb et al.* Polycyclic aryl- and heteroaryl piperazinyl imides as 5-HT_{1A} receptor ligands and potential anxiolytic agents: synthesis and structure-activity relationship studies. *J. Med. Chem.* 1988; 31, 7: 1382–85.
2. *Richards M.N.* Relative potencies of agonists and differential sensitivity to N-ethylmaleimide on muscarinic autoreceptors and postsynaptic receptors in rat hippocampus. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1990; 255 (1): 83–89.
3. *Amagat P.* Thermal cycloaddition of maleimides to bicyclic reagents. *Traite de Chemie Organique* 1941; 13: 502–521.
4. *Fehling N.* Reactions of o-aminothiophenol with α , β -unsaturated dicarbonyl systems. *Ann.* 1844; 49: 198.
5. *Bryce-Smith D., Gilbert A., McColl I.S. et al.* Thermal cycloaddition of N-arylmaleimides to phenols: the convenient synthesis of bicyclo[2.2.2]oct-2-en-5-one and tricyclo[3.3.0.0^{2,8}]octan-2-one derivatives from phenols. *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* 1987: 1147–51.
6. *Cooney D.A., Milman H.A., Cable R.G. et al.* Maleimide-biochemical, pharmacological and toxicological studies. Interaction with L-asparagine metabolism. *Biochem. Pharmacol.* 1978; 27 (2): 151–166.
7. *Hargreaves M.K., Pritchard J.G., Dave H.R.* Cyclic carboxylic monoimides. *Chem. Reviews.* 1970; 70, 4: 439–468.
8. Пат. 18825 України. Сполуки N-феніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідрокси-6'-аміно)сукцинімід та N-пара-метоксифеніл-3-(уридин-2'-тіо-4'-гідрокси-6'-аміно)сукцинімід з потенційними фізіологічними властивостями. Ю.І. Губський, О.В. Вельчинська. Заявл. 09.06.06; Опубл. 15.11.06. Бюл. № 11. 8 с.
9. Пат. 18096 України. МПК C07D239/553, A61K33/16. C07C 21/00. Сполуки N-пара-бромфеніл-3-(уридин-5'-аміно)сукцинімід та N-пара-бромфеніл-3-(уридин-6'-аміно)сукцинімід з потенційними фізіологічними властивостями. Ю.І. Губський, О.В. Вельчинська. Заявл. 24.05.06; Опубл. 16.10.06. Бюл. № 10. 8 с.
10. *Прозоровский В.Б., Прозоровский В.П., Демченко В.М.* Экспресс-метод определения средней эффективности дозы и ее ошибки. *Фармакол. и токсикол.* 1978; 41, 4: 407–509.

ПОИСК ФИЗИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ГЕТЕРОЦИКЛИЧЕСКИХ ВЕЩЕСТВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ СОСТАВЛЯЮЩИХ НОВЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Ю.И. Губский, Е.В. Вельчинская, А.Б. Драпайло, А.С. Кобко, Н.Е. Чумак, В.В. Вильчинская

Описан новый метод синтеза оригинальных производных N-замещённых малеинимидов при участии 2-меркаптобензойной кислоты и гетероциклов (N-метил-N-[2'-пиридин-2'-ил-этил]-амин, N-метил-N-[2'-морфолин-4'-ил-оксоэтил]-амин, [(4'-оксо-3',4',5',6',7',8'-гексагидро-[1'']-бензотиено-[2'']-3''-d]-2'-ил)тио]-пиримидина, 1-[3'-хлор-5'-(трифторметил)-пиридин-2'-ил]-пиперазина, 1-[2'-пиридин-2'-ил-этил]-пиперазина) в системе растворителей (бензол–пиридин, бензол–ацетонитрил) с дальнейшей обработкой продуктов реакций раствором этилового спирта в воде, безводным бензолом или изопропанолом. Строение и состав синтезированных соединений подтверждены данными элементного анализа, ИК-, ¹H ЯМР-спектроскопии, а индивидуальность – методами тонкослойной и газожидкостной хроматографии. Установлено, что некоторые из синтезированных соединений (производные N-замещённых малеинимидов и 2-меркаптобензойной кислоты) относятся к малотоксичным: значения их ЛД₅₀ находятся в интервале 560–1400 мг/кг, то есть их токсичность ниже токсичности препарата сравнения 5-фторурацила в 1,49–3,73 раза. Новые производные N-замещённых малеинимидов с потенциальной физиологической активностью содержат в молекулах фармакофорные группировки, и поэтому могут быть перспективными в разработке потенциальных лекарственных средств.

Ключевые слова: малеинимид, меркаптобензойная кислота, токсичность, фармакофор.

FINDING OF PHYSIOLOGICAL ACTIVE HETEROCYCLIC COMPOUNDS AS POTENTIAL COMPONENTS OF NEW MEDICAL PREPARATIONS

Yu.I. Gubskiy, O.V. Welchinska, A.B. Drapailo, O.S. Kobko, N.Ye. Chumak, V.V. Vilchinska

A new method of synthesis for the preparation of original derivatives of N-substituted maleinimides with participation of 2-mercaptobenzoic acid and heterocycles (N-methyl-N-[2'-pyridino-2'-il-ethyl]-amine,

N-methyl-N-[2'-morpholino-4'-il-oxoethyl]-amine, [(4'-oxo-3',4',5',6',7',8'-hexahydro-[1'']-benzothieno-[2'',3''-d]-2'-il)thio]-pyrimidine, 1-[3'-chloro-5'-(threefluoromethyl)-pyridino-2'-il]-piperazine, 1-[2'-pyridino-2'-il-ethyl]-piperazine) at the solvents system (benzene-pyridine, benzene-acetonitrile), with next treating of reactions products by ethanol in water solution, dry benzene or izopropanole was described. The structure and composition of synthesized compound has been confirmed by data of elemental analysis, IR-, ¹H NMR-spectra. The purity has been tested by method of thin-layer and gas-liquid chromatography. It was discovered that some of derivatives of N-substituted maleinimides, which synthesized (derivatives of N-substituted maleinimides and 2-mercaptobenzoic acid) applies to a little toxic preparations: its LD₅₀ are at the interval from 560 to 1400 mg/kg, it is a lower of toxicity of preparation standard 5-fluorouracile in 1,49-3,73 times. New derivatives of N-substituted maleinimides with potential physiological activity, which contains at molecules pharmacophore groups can be perspective in elaboration of potential medical drugs.

Key words: *maleinimide, mercaptobenzoic acid, toxicity, pharmacophore.*

Поступила 31.08.09

ТЕРАПІЯ

ПЕТЛЕВОЙ ДИУРЕТИК ТОРАСЕМИД
В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ*П.Г. Кравчун, Л.А. Лапшина, О.С. Шевченко, М.А. Лесовая**Харьковский национальный медицинский университет*

В работе оценена клиническая эффективность и безопасность применения петлевого диуретика торасемида для лечения больных с артериальной гипертензией II стадии. Обследовано 50 больных до и после 4-недельного лечения торасемидом или гидрохлортиазидом в сочетании с эналаприлом. Определено их влияние на центральную и периферическую гемодинамику, структурно-функциональное состояние сердца. Согласно рекомендациям ESH/ESC (2007), антигипертензивный препарат должен снижать АД, предупреждать поражение органов-мишеней, не вызывать метаболических нарушений, не оказывать побочных эффектов, обладать пролонгированным действием. Этим требованиям отвечает петлевой диуретик торасемид, способный расширить диапазон антигипертензивной терапии.

Ключевые слова: гипертоническая болезнь, суточное мониторирование АД, диастолическая дисфункция, торасемид.

Появление нового петлевого диуретика торасемида (трифаса) позволило расширить диапазон средств антигипертензивной терапии благодаря особым качествам данного диуретика, отличающим его от классовых эффектов петлевых диуретиков. Торасемид, как и фуросемид, действует на восходящую часть петли Генле, ингибируя реабсорбцию натрия и хлора, вызывая увеличение натрийуреза, экскрецию воды. Отличительной особенностью торасемида является его способность ослаблять действие альдостерона, блокируя рецепторы для него на мембранах эпителиальных клеток собирательных трубочек, что позволяет избежать существенных потерь калия, кальция, уратов. По фармакодинамическим эффектам торасемид отличается от фуросемида высокой и стабильной биодоступностью, большей продолжительностью действия, большим временем полувыведения, отсутствием феномена «рикошета», менее выраженным калийуретическим действием [1–11].

Антигипертензивная эффективность торасемида в суточной дозе 2,5–5,0 мг доказана в ряде клинических исследований при сравнении монотерапии торасемидом с эффектом гидрохлортиазида [12, 13], сочетания гидрохлортиазида и триамтерена [14, 15], хлорталидона и индапамида [16]. Результаты показали сопоставимую антигипертензивную активность, при этом торасемид отличался от тиазидовых и тиазидоподобных диуретиков

отсутствием негативных влияний на обмен калия, углеводов, липидов, кальция, мочевой кислоты. Монотерапия артериальной гипертензии (АГ) тиазидовыми диуретиками более распространена в Америке; в Европе, по данным многочисленных многоцентровых исследований, 70–90 % больных для достижения целевого уровня АД назначается комбинированная терапия. В соответствии с Европейскими рекомендациями (ESH/ESC) при АГ II и III степени, а также при высоком и очень высоком сердечно-сосудистом риске у больных с мягкой АГ признано целесообразным проведение стартовой антигипертензивной терапии комбинацией препаратов, и наиболее успешно и часто применяется сочетание тиазидового (тиазидоподобного) диуретика с иАПФ [17]. Однако тиазидовые диуретики вследствие гипонатриемии, гиповолемии вызывают реактивную активацию РААС с увеличением образования ангиотензина, альдостерона, обладают негативными метаболическими побочными действиями, вызывая гипокалиемию, гипомagneмию, гипергликемию, гиперлипидемию, гиперурикемию. иАПФ, снижая образование ангиотензина, альдостерона, нормализуя дисфункцию эндотелия, потенцируют антигипертензивный эффект тиазидовых диуретиков и нейтрализуют их негативные нейрогуморальные и дисметаболические эффекты. Доказано, что сочетание иАПФ и диуретика является классической оптималь-

ной комбинацией с патогенетически обоснованным синергизмом взаимодействия. Имеются единичные сообщения о применении при антигипертензивной терапии комбинации торасемид с иАПФ [15], однако преимущества такого сочетания изучены недостаточно.

Целью настоящего исследования явилось изучение клинической эффективности комбинации торасемид с эналаприлом в сравнении с гидрохлортиазидом и эналаприлом, их влияния на суточный профиль АД, состояния кардиогемодинамики, метаболического профиля у больных гипертонической болезнью (ГБ).

Материал и методы. Обследовано 50 больных ГБ II стадии в возрасте от 35 до 62 лет (29 мужчин и 21 женщина), длительность гипертонии которых составила от 3 до 14 лет – (8,6±2,1) года. До начала комбинированной терапии в течение трех дней больные не принимали антигипертензивных препаратов, после чего 30 больных получали комбинированную терапию торасемидом (трифас) в дозе 2,5–5,0 мг и эналаприлом (берлиприл) в дозе 10 мг (1-я группа); 20 больных, которые составили 2-ю группу (сравнения), получали фиксированную комбинацию гидрохлортиазид 25 мг и эналаприла 10 мг (берлиприла). Все указанные препараты – производства фирмы «Verlin-Chemie (Menarini Group)». Критериями включения явились уровни САД < 180 мм рт. ст. и ДАД < 110 мм рт. ст. Критериями исключения были ХСН III–IV ФК, злокачественная, резистентная и вторичная АГ, острый коронарный синдром, стабильная стенокардия III–IV ФК, пороки сердца, нарушения функции печени, почек, сахарный диабет, анемия, непереносимость иАПФ (анамнестически). Наблюдение за больными и лечение указанными комбинациями препаратов проводилось в течение 4 недель.

По уровню снижения АД высокая эффективность определялась при снижении САД и ДАД до целевого уровня (140/80 мм рт. ст.), нормализации среднесуточного АД. Умеренной эффективностью считалось снижение САД и ДАД на 20 и 10 мм рт. ст. соответственно при уровне САД > 140 мм рт. ст. и ДАД > 90 мм рт. ст., среднесуточного АД на 10–15 мм рт. ст. Низкой эффективностью считали сохранение САД > 140 мм рт. ст., ДАД > 90 мм рт. ст., если в процессе лечения САД понизилось до < 20 мм рт. ст., ДАД < 10 мм рт. ст., а также отсутствие изменения показателей суточного мониторирования АД (СМАД).

СМАД проводили с помощью прибора «Meditech АВРМ-02/М» (фирмы «Meditech», Венгрия), работающего по осциллометрическому принципу. По данным СМАД анализировали средние значения САД, ДАД в периоды бодрствования, сна и за сутки в целом, индекс

времени САД и ДАД днем и ночью (ИВСАД, ИВДАД), вариабельность САД и ДАД в течение суток, дневного и ночного периодов (ВарСАД, ВарДАД). Диастолическую функцию левого желудочка (ЛЖ) оценивали с помощью доплероэхокардиографии на аппарате «Ultima-pro30» (Украина). Определяли следующие параметры диастолической функции ЛЖ: максимальную скорость потока в фазу раннего наполнения (Е), максимальную скорость потока в фазу позднего наполнения (А), их соотношение (Е/А), время изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT, мс), время замедления кровотока раннего диастолического наполнения ЛЖ (DT, мс). До и после лечения проводили биохимическое исследование липидного спектра, глюкозы крови, АсАТ, АлАТ, мочевой кислоты, уровня креатинина, K^+ , Na^+ в крови стандартными методами.

Результаты обработали методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. После лечения улучшилось субъективное самочувствие больных обеих групп: уменьшились кардиалгии, одышка, головные боли, головокружение, утомляемость, симптомы «загруженности», расстройства сна, повысилась работоспособность, улучшилось настроение.

Исходные показатели АД, которые определялись к концу 3-дневного периода отмены антигипертензивных препаратов, в обеих группах были сопоставимы: в группе получавших торасемид+эналаприл – (174,6±7,1) / (107,3±4,8) мм рт. ст., в группе получавших гидрохлортиазид+эналаприл – (169,3±5,4) / (106,8±3,7) мм рт. ст. К концу 4-й недели терапии в 1-й группе высокая эффективность комбинации торасемид+эналаприл с достижением целевого уровня АД определялась у 14 больных, умеренная – у 12, низкая – у 4. Во 2-й группе больных, принимавших гидрохлортиазид+эналаприл, высокая эффективность отмечалась у 9 больных, умеренная – у 8 и низкая – у 3 больных. Обращает внимание идентичная антигипертензивная эффективность обеих комбинаций, высокое значение которой составило около 50 % в обеих группах. У 3 больных в связи с появлением сухого кашля вместо эналаприла в 1-й группе назначен лозартан 50 мг (2 больным) или лозартан 50 мг + гидрохлортиазид 12,5 мг во 2-й группе (1 больной). Эти больные из дальнейшего исследования были исключены.

Сравнительный анализ СМАД в 1-й и 2-й группах больных показал следующее: достоверно снизились значения САД и ДАД за сутки, в периоды бодрствования и сна (таблица). В 1-й группе больных, получавших торасемид+эналаприл, среднесуточные значения

Динамика показателей суточного мониторинга АД и диастолической функции ЛЖ на фоне проводимой терапии ($M \pm t$)

Показатель	1-я группа (торасемид+эналаприл)		2-я группа (гидрохлортиазид+эналаприл)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
САД (24 ч), мм рт. ст.	149,0±1,8	127,8±1,7 [#]	148,4±1,9	126,8±2,1 [#]
ДАД (24 ч), мм рт. ст.	95,5±1,1	81,6±2,3 [*]	92,1±1,4	79,9±2,4 [*]
САД _{дн} , мм рт. ст.	152,1±1,7	131,3±2,1 [#]	151,8±1,2	138,3±1,8 [*]
ДАД _{дн} , мм рт. ст.	99,5±2,1	86,04±1,80 [*]	96,6±2,8	83,30±2,13 [*]
САД _{ноч} , мм рт. ст.	140,4±2,4	119,9±1,9 [*]	140,8±1,7	123,4±1,9 [*]
ДАД _{ноч} , мм рт. ст.	88,3±1,2	73,8±1,6 [#]	84,6±2,3	77,30±1,23 [*]
ВарСАД _{дн} , мм рт. ст.	18,3±0,7	14,8±1,3 [*]	17,9±0,6	15,1±0,7 [*]
ВарДАД _{дн} , мм рт. ст.	11,8±0,8	102,0±1,3 [*]	12,3±1,1	10,90±70,36 [*]
ВарСАД _{ноч} , мм рт. ст.	11,5±0,4	10,8±0,9	12,3±1,7	11,4±0,3
ВарДАД _{ноч} , мм рт. ст.	10,1±0,6	9,8±0,7	9,9±0,9	9,6±0,7
ИВСАД _{дн} , %	68,4±3,8	29,9±5,1 [^]	69,3±2,7	30,7±2,2 [^]
ИВДАД _{дн} , %	66,3±2,6	28,2±4,1 [^]	71,2±3,7	34,2±1,9 [^]
ИВСАД _{ноч} , %	83,2±2,3	34,0±3,8 [^]	82,3±2,7	36,4±0,8 [^]
ИВДАД _{ноч} , %	69,2±3,4	27,6±2,9 [^]	66,3±1,6	26,3±1,7 [^]
Е/А	0,60±0,03	0,69±0,03 [*]	0,61±0,04	0,66±0,05
DT, мс	193,72±6,30	175,12±5,60 [*]	196,23±6,40	181,21±6,20
IVRT, мс	114,1±2,9	105,6±2,5 [*]	116,30±3,19	109,7±3,4

Примечание. * $p < 0,05$; # $p < 0,01$; ^ $p < 0,001$.

САД и ДАД снизились на 14,1 и 14,6 %, в течение дня – на 14,70 и 14,02 % соответственно, ночные показатели – на 14,9 и 15,3 %. Аналогичные результаты среднесуточных величин АД получены в группе больных, принимавших гидрохлортиазид+эналаприл: САД и ДАД за 24 часа понизились на 14,60 и 14,03 %, в период бодрствования – на 14,9 и 14,8 %, в период сна – на 13,1 и 12,8 % соответственно. В обеих группах величины среднесуточного и среднедневного АД понизились в равной степени, вместе с тем ночные показатели САД и особенно ДАД имели тенденцию к большему снижению у больных, получавших торасемид+эналаприл.

Выраженность антигипертензивного эффекта обеих комбинаций подтвердила динамика показателей ИВСАД и ИВДАД: в 1-й группе больных к концу 12-й недели лечения ИВСАД и ИВДАД в период бодрствования снизились на 56,3 и 53,1 % ($p < 0,001$), в период сна – на 59,3 и 63,2 % ($p < 0,001$) соответственно. Во 2-й группе эти показатели в дневные часы понизились на 55,9 и 52,0 % ($p < 0,001$), в ночные – на 55,8 и 59,4 % ($p < 0,001$) соответственно. Таким образом, в обеих группах происходит существенное и достоверное снижение нагрузки давлением, более выраженное в ноч-

ное время у больных, получавших торасемид+эналаприл.

Полученные отличия можно объяснить с позиций фармакологических особенностей сравниваемых диуретиков: для торасемида показатели биодоступности составляют 80–100 %, длительность действия 12–24 ч, период полувыведения 3–4 часа, действие гидрохлортиазида характеризуется значениями биодоступности 65–75 %, длительности действия 6–12 ч, периодом полувыведения 2,5 ч [1–8, 11].

Вариабельность САД и ДАД в 1-й группе в течение дня снизилась на 15,3 и 13,6 % ($p < 0,01$), во 2-й – на 16,1 и 13,4 % ($p < 0,01$), в период сна достоверного снижения данных показателей в обеих группах не произошло.

Исходные показатели трансмитрального кровотока в группах были сопоставимы – превалировал тип замедленной релаксации, что свидетельствовало о нарушении расслабления миокарда ЛЖ. При этом коэффициент Е/А был ниже 0,65, DT больше 193 мс, IVRT больше 112 мс. По окончании исследования в 1-й группе отмечалось увеличение Е/А на 13,2 %, IVRT уменьшилось в среднем на 9,6 %, DT уменьшился на 10 % ($p < 0,05$). Во 2-й группе Е/А увеличилось на 6,2 %, IVRT уменьши-

лось в среднем на 5,7 %, ДТ уменьшился на 7,6 % ($p > 0,05$). Терапия комбинацией торасемид+эналаприл в сравнении с комбинацией гидрохлортиазид+эналаприл привела к более существенному улучшению показателей диастолической функции ЛЖ, что можно связать с особыми свойствами торасемида влиять на нейрогуморальные механизмы ремоделирования миокарда.

Большинство исследований, посвящённых влиянию торасемида на нейрогуморальные механизмы кардиопротекции и ремоделирования миокарда, выполнены при ХСН [1, 3–5, 8, 18–26]. Учитывая, что патогенетические механизмы участия нейrogормонов в ремоделировании миокарда при ХСН и ГБ имеют много общих черт, результаты, полученные при исследовании действия торасемида у больных с ХСН, можно использовать для объяснения механизмов его влияния на гипертензивное сердце. Известно, что торасемид, кроме свойств, присущих ему как петлевому диуретику, обладает особенным, не связанным с диуретическим действием влиянием на нейрогуморальный спектр: способностью уменьшать нейрональную адренергическую чувствительность, увеличивать синтез вазодилаторных простагландинов, блокировать вазоконстрикторное действие эндотелина-1, снижать эффекты ренин-ангиотензивной системы, что в итоге обеспечивает эффект периферической вазодилатации [1, 3–5, 7, 8, 11, 19, 26–29]. Обладая свойством частичного антагонизма к рецепторам АТ-II, торасемид блокирует АТ-II-индуцированное повышение внутриклеточного Са, ингибирует АТ-II-индуцируемую активацию каспазы-3 в кардиомиоцитах и процессы апоптоза [4]. Антиальдостероновое действие торасемида объясняют как блокадой АТ-II-стимулируемой продукции альдостерона в надпочечниках, так и связыванием альдостерона в тубулярных клетках почек [26, 28, 29]. Названные факторы, преимущественно альдостерон, индуцируют фиброз миокарда, гипертрофию кардиомиоцитов, что является существенным фактором формирования гипертензивного сердца [1, 4, 30]. В многочисленных исследованиях показано свойство торасемида замедлять процесс ремоделирования миокарда посредством влияния на симпатическую иннервацию сердца, антифиброзного эффекта вследствие снижения в ткани миокарда уровня трансформирующего фактора роста бета-1, альдостерон-синтазы, альдостерона, уменьшения коллагеновой фракции за счёт коллагена типов I и III, активности фермента проколлаген-I карбокситерминальной протеиназы [4, 6, 8, 19–21, 25–27]. Так, авторы [20] исследовали возможность замедления процессов кардиального фиброза

при ХСН на фоне стандартной терапии и через 8 месяцев дополнительной терапии петлевыми диуретиками с помощью метода эндомиокардиальной биопсии. Было выявлено, что назначение торасемида позволило уменьшить объём коллагеновой фракции на 43 % преимущественно за счёт снижения синтеза коллагена типа I. Можно полагать, что более выраженное улучшение функции расслабления миокарда у больных ГБ, получавших торасемид+эналаприл, в сравнении с группой, получавшей гидрохлортиазид+эналаприл, можно объяснить с позиций редукции интрамиокардиального фиброза в результате синергизма кардиопротекторных свойств эналаприла и антифиброзных – торасемида.

При исследовании биохимических показателей к окончанию 4-й недели лечения в группе больных, получавших гидрохлортиазид+эналаприл, отмечалась недостоверная тенденция к снижению уровня калия и повышению уровня глюкозы в крови, в 1-й группе пациентов уровни калия и глюкозы не менялись. Известны неблагоприятные метаболические осложнения лечения тиазидовыми диуретиками: гипокалиемия, гипонатриемия, гипомagneмия, гиперкальциемия, гиперурикемия, гипергликемия, гипер- и дислипидемия. При комбинации с иАПФ эти эффекты частично, но не полностью нивелируются. Торасемид в отличие от гидрохлортиазидов при сравнении антигипертензивном эффекте обладает более благоприятным метаболическим профилем: меньшей выраженностью влияния на уровень глюкозы, липидов, мочевой кислоты, кальция [1–4, 6, 8]. В силу антиальдостеронового действия торасемид обладает калийсберегающими свойствами с минимальными потерями калия. Однако достоверные результаты метаболических эффектов комбинации торасемид+эналаприл в сравнении с комбинацией гидрохлортиазид+эналаприл могут быть получены при более продолжительном исследовании и большем количестве больных.

Суммируя данные литературы о применении торасемида при АГ в качестве компонента антигипертензивной терапии в дозе 2,5–5,0 мг/сутки, можно сделать вывод, что препарат эффективен независимо от возраста и пола при неосложнённой, систолической АГ, при неосложнённых и осложнённых гипертонических кризах. С учётом метаболической нейтральности, вазо- и кардиопротекторных свойств торасемид показан у больных АГ с сахарным диабетом, метаболическим синдромом, ожирением, нарушением обмена кальция и мочевой кислоты. Особое значение это приобретает при лечении АГ у пациентов пожилого и старческого возраста с часто встречаемой коморбидной патологией. Торасемид

выводится преимущественно печенью (80 %), что имеет важное значение при лечении ренопаренхиматозных АГ и ХСН [3, 4, 6, 8, 9]. Особый акцент следует сделать на доказанной эффективности торасемида при лечении ХСН, которая часто осложняет и является исходом АГ [18, 22–24, 26]. Результаты исследования TORIC, REACH показали преимущества торасемида перед фуросемидом при лечении ХСН с систолической дисфункцией по таким критериям, как снижение общей смертности, кардиальной смертности, внезапной смерти, функционального класса ХСН, улучшение клинического состояния, более низкий риск развития гипокалиемии [18].

Авторы [26] представили следующие данные о преимуществах торасемида перед фуросемидом при лечении ХСН II–III ст. (по NYHA):

более выраженное снижение конечно-диастолического диаметра, индекса массы миокарда ЛЖ, улучшение показателей диастолической функции миокарда, снижение В-типа натрий-уретического пептида, увеличение активности ренина и альдостерона. Позитивные отличия лечения торасемидом авторы объясняют блокадой рецепторов к альдостерону.

Согласно рекомендациям ESH/ESC (2007), антигипертензивный препарат должен снижать артериальное давление, предупреждать поражение органов-мишеней, не вызывать метаболических нарушений, не оказывать побочных эффектов, обладать пролонгированным действием. Этим требованиям отвечает петлевой диуретик торасемид (трифас), способный расширить диапазон антигипертензивной терапии.

Литература

1. Амосова Е.Н. Петлевые диуретики в лечении хронической сердечной недостаточности: новые возможности. Серце і судини 2005; 4: 8–14.
2. Будущее петлевых диуретиков. Therapia 2006; 1: 70–71.
3. Горбунов В.М., Оганов Р.Г. Торасемид – петлевой диуретик с особыми свойствами. Кардиоваск. терапия и профилактика 2006; 5 (5): 34–40
4. Дядык А.Н., Вагрий А.Э., Зборовский С.Р. Диуретики в современной клинической практике: Метод. рекомендации. Донецк: Норд-Компьютер, 2006. 41 с.
5. Моисеев С.В. Клиническая эффективность и безопасность применения петлевого диуретика торасемида. Кардиология 2006; 4: 44–49.
6. Моисеев С.В., Фомин В.В. Исчерпаны ли возможности применения петлевых диуретиков? Клин. фармакол. и терапия 2006; 15 (1): 42–47.
7. Сидоренко Б.А., Преображенский А.В., Батыралиев Т.А. и др. Место диуретиков в лечении хронической сердечной недостаточности. Ч. I. Кардиология 2005; 8: 76–83.
8. Преображенский А.В., Сидоренко Б.А., Тарыкина Е.В. и др. Торасемид – новая генерация петлевых диуретиков: клиническая фармакология и терапевтические аспекты. Кардиология 2006; 46 (10): 75–86.
9. Сиренко Ю.Н., Павлуцкий Р.В. Эффективность торасемида при артериальной гипертензии. Мисцетцтво лікування 2006; 4 (30): 28–31.
10. Achhammer I., Metz P. Low dose loop diuretics in essential hypertension: Experience with torasemide. Drugs 1991; 41 (3): 80–91.
11. Bolke T., Achhammer I. Torasemide: review of its pharmacology and therapeutic use. Drugs of today 1994; 8: 1–28.
12. Baumgart P. Torasemide in comparison with thiazides in the treatment of hypertension. Cardiovasc. Drugs Ther. 1993; 7 (1): 63–68.
13. Reyes A.J., Chiesa P.D., Santucci M.R. et al. Hydrochlorothiazide versus a non-diuretic dose of torasemide as once daily antihypertensive monopharmacotherapy in elderly patients; randomized and double-blind study. Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology. Stuttgart: Gustav-Fischer-Verlag 1990; 8: 183–209.
14. Achhammer I., Eberhard R. Comparison of serum potassium levels during long-term treatment of hypertension patients with 2.5 mg torasemide o.d. or 50 mg triamterene / 25 mg hydrochlorothiazide o.d. Progress in Pharmacology and Clinical Pharmacology. Stuttgart: Gustav-Fischer-Verlag 1990; 8: 211–220.
15. Boelke T., Piesche L. Influence of 2.5–5 mg torasemide o.d. versus 25–50 mg HCTZ/50–100 triamterene o.d. on serum parameters in elderly patients with mild to moderate hypertension. Diuretics IV: Chemistry, Pharmacology and Clinical Applications. Amsterdam: Excerpta Medica, 1993: 279–282.
16. Spannbrucker N., Achhammer I., Metz P., Glocke M. Comparative study on the hypertensive efficacy of torasemide and indapamide in patients with essential hypertension. Drug. Res. 1988; 38 (1): 190–193.
17. Guidelines Committee. 2007 Eur. Society of Hypertension – Eur. Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J. Hypertens. 2007; 25: 1101–1187.
18. Cosin J., Diez J. TORIC investigators. Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. Eur. J. Heart Fail. 2002; 4 (4): 507–513.
19. Kasama S., Toyama T., Hatori T. et al. Effects of torasemide on cardiac sympathetic nerve activity and left ventricular remodelling in patients with congestive heart failure. Heart 2006 Oct.; 92 (10): 1434–40.
20. Lopez B., Gonzalez A., Beaumont J. et al. Identification of a potential cardiac antifibrotic mechanism of torasemide in patients with chronic heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2007 Aug. 28; 50 (9): 859–867.
21. Lopez B., Querejeta R., Gonzalez A. et al. Effects of loop diuretics on myocardial fibrosis and collagen type I turnover in chronic heart failure. J. Am. Coll. Cardiol. 2004 Jun. 2; 43 (11): 2028–35.

22. Muller K., Gamba G., Jaquet F. et al. Torasemide vs. furosemide in primary care patients with chronic heart failure NYHA II to IV – efficacy and quality of life. *Eur. J. Heart Fail.* 2003; 5 (6): 793–801.
23. Murray M.D., Deer M.M., Ferguson J.A. et al. Open-label randomized trial of torasemide compared with furosemide therapy for patients with heart failure. *Am. J. Med.* 2001 Nov.; 111 (7): 513–520.
24. Patterson J., Adams K., Applefeld M. et al. Oral torasemide in patients with chronic congestive heart failure effects on body weight, edema, and electrolyte excretion. *Torasemide Investigators Group Pharmacotherapy* 1994; 14 (5): 514–521.
25. Veeraveedu P.T., Watanabe K., Ma M. et al. Comparative effects of torasemide and furosemide in rats with heart failure. *Biochem. Pharmacol.* 2007 Oct.; 5: 712–723.
26. Yamato M., Sasaki T., Honda K. et al. Effects of torasemide on left ventricular function and neurohumoral factors in patients with chronic heart failure. *Circ. J.* 2003 May; 67 (5): 384–390.
27. Fortuno A., Muniz P., Zalba G. et al. The loop diuretic torasemide interferes with endothelin-1 actions in the aorta of hypertensive rats. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 16 (1): 18–21.
28. Goodfriend T.L., Ball D.L., Oelkers W., Bahr V. Torasemide inhibits aldosterone secretion in vitro. *Life Sci.* 1998; 63 (3): PL45–50.
29. Uchida T., Yamanada K., Nishikawa M. et al. Anti-aldosternergic effect of torasemide. *Eur. J. Pharmacol.* 1991; 205, 2: 145–150.
30. Лапшина Л.А., Кравчун П.Г., Ленева Е.А. Роль альдостерона в процессе ремоделирования миокарда. *Укр. кардиол. журн.* 2006; 2: 90–96.

ПЕТЛЬОВИЙ ДІУРЕТИК ТОРАСЕМІД В КОМБІНОВАНІЙ ТЕРАПІЇ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

П.Г. Кравчун, Л.А. Лапшина, О.С. Шевченко, М.А. Лісова

В роботі оцінено клінічну ефективність й безпеку застосування петльового діуретика торасеміду для лікування хворих на артеріальну гіпертензію. Обстежено 50 хворих до і після лікування протягом 4 тижнів із застосуванням торасеміду або гідрохлортіазиду в поєднанні з еналаприлом. Визначено їхній вплив на центральну і периферійну гемодинаміку, структурно-функціональний стан серця. За рекомендацією ESH/ESC (2007), антигіпертензивний препарат повинен знижувати артеріальний тиск, попереджувати ураження органів-мішеней, не викликати метаболічних порушень, не справляти побічних ефектів, мати пролонговану дію. Цим вимогам відповідає петльовий діуретик торасемід, здатний розширити діапазон антигіпертензивної терапії.

Ключові слова: гіпертонічна хвороба, добове моніторування АТ, діастолічна дисфункція, торасемід.

LOOP DIURETIC TORASEMIDE IN MULTIPLE-PURPOSE THERAPY OF HYPERTONIC DISEASE

P.G. Kravchun, L.A. Lapshina, O.S. Shevchenko, M.A. Lesovaya

In this work clinical efficacy and safety of the loop diuretic Torasemid while treating patients with arterial hypertension have been determined. Fifty patients, receiving Torasemid or Hydrochlorothiazidum with Enalapril during 4 weeks, were examined before and after treatment, relative these drug influences on the central and peripheral blood circulation and on the heart. According to recommendations ESH/ESC (2007), antihypertensive treatment should reduce the arterial pressure, notice defeat of target organ affection, not cause metabolic disorder, not influence side effects, have prolonged activity. To these requirements responds loop diuretic Torasemid, capable to extend a range antihypertensive therapy.

Key words: hypertonic disease, daily monitoring the arterial pressure, diastolic dysfunction, Torasemid.

Поступила 28.04.09

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТЕРАПИИ ЭНАЛАПРИЛОМ МАЛЕАТОМ У ПАЦИЕНТОВ С АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С ГИПЕР- И ИЗОТЕНЗИВНЫМИ ТИПАМИ ОРТОСТАТИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ

А.Ю. Егорова

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Изучено значение гипер- и изотензивных типов ортостатических реакций (ОР) артериального давления (АД) в лечении артериальной гипертензии (АГ) ингибитором ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) эналаприла малеатом по результатам наблюдения за 82 пациентами. У части пациентов спустя четыре года от начала лечения оценены степень и частота неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов: инсульты, инфаркты, летальные исходы. Установлено, что снижение АД происходило постепенно, с преимущественным падением САД. Падение САД и ДАД в клиностазе и ортостазе было выше у пациентов с АГ с изотензивным типом ОР. Общее число неблагоприятных исходов преобладает при изотензивном типе как ОР САД, так и ОР ДАД. Сделан вывод, что в терапии пациентов с АГ эналаприлом малеатом необходимо контролировать ОР АД, чтобы своевременно диагностировать и предупреждать дальнейшее развитие неблагоприятных исходов.

Ключевые слова: систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление, ортостатические реакции, эналаприла малеат.

Артериальная гипертензия (АГ) является одним из наиболее распространенных заболеваний среди лиц пожилого возраста. Её лечение направлено на снижение и контроль как систолического артериального давления (САД), так и диастолического (ДАД), что опосредованно становится и профилактикой осложнений, а также повышает качество жизни пациентов [1–4].

Данные многоцентровых исследований и мнения специалистов относительно эффективности и безопасности препаратов группы ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) [5] порой противоречивы, однако эналаприла малеат входит в стандартную схему терапии АГ и активно используется во всем мире [4, 6]. Преимущества данного препарата – способность контролировать течение АГ. иАПФ проявляют кардио-, нейро- и нефропротекторные свойства независимо от степени влияния на АД, безопасно используются у пациентов старшей возрастной группы и у пациентов с изолированной систолической гипертензией, не влияют на липидный, углеводный и пуриновый обмен [7], хорошо переносятся. Кроме того, эналаприла малеат обладает антиагрегационным, антиатерогенным действием, хорошо переносится пациентами [5, 6, 8].

Существуют три основных типа реакций АД в ортостатических пробах: повышение, отсутствие изменений и снижение [9–11]. Особое внимание уделяется гипотензивной ортостатической реакции (ОР) [12, 13]. Согласно данным многоцентровых клинических иссле-

дований, ОР является независимым предиктором сосудистой смертности [14], фактором риска развития инсульта [15], коронарного синдрома [16], других осложнений. Доказана прямая взаимосвязь между степенью тяжести АГ, частотой ортостатической гипотензии и показателями сердечно-сосудистой смертности [17].

Как показано в работе [17], показатель САД является точным, информативным и достоверным диагностическим и прогностическим критерием у пациентов с гипотензивной ОР. Современная классификация АГ базируется на показателях как САД, так и ДАД как на взаимодополняющих критериях. Механизмы поддержания и регуляции САД и ДАД имеют ряд различий, а значит причины и следствия нарушения могут значительно варьировать.

В литературе практически отсутствуют данные о клинической и прогностической значимости гипертензивной ОР. Лишь в работе [18] указывается на отрицательное влияние гипертензивной ОР САД на так называемые немые инсульты у пациентов с АГ. Что касается оценки эффективности лечения пациентов с АГ с гипертензивным типом ОР при помощи иАПФ, таковой в литературе мы не нашли.

Целью данного исследования было оценить значение изо- и гипертензивных типов ОР АД в лечении АГ иАПФ.

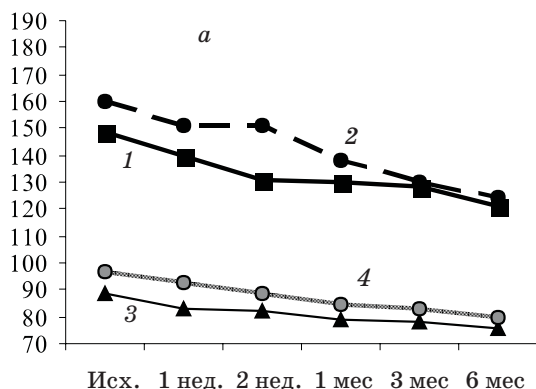
Материал и методы. Обследовано 82 пациента (38 мужчин и 44 женщины), которые принимали эналаприла малеат (Энап фирмы «КРКА», Словения) в начальной суточной до-

зе 2,5 мг с последующим ежедневным контролем АД в домашних условиях и 1 раз в неделю на приёме у врача в фиксированное время с увеличением дозы при недостаточном гипотензивном эффекте до 20 мг. При недостаточном контроле АД к эналаприла малеату присоединяли гидрохлортиазид в суточной дозе 12,5 мг. Средняя продолжительность заболевания составила $(10,49 \pm 9,91)$ лет. У 27 пациентов диагностирована мягкая АГ, у 30 – умеренная, у 25 – тяжёлая. В исследование не включали лиц, перенёвших инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, страдающих сердечной недостаточностью IV функционального класса (ФК), ожирением III–IV степени, пациентов со вторичной АГ.

Период наблюдения в оценке контроля АД составил 6 месяцев. Учитывали исходные данные САД и ДАД, а также через 1 и 2 недели, 1, 3 и 6 месяцев. Исследование проводили утром, за 24 часа до него ограничивали приём кофе, алкоголя, лекарственных препаратов, а за 30 минут и физическую нагрузку. АД измеряли по методу Короткова тонометром Microlife BP AG1-20 в клиностазе после 5-минутного отдыха и спустя 3 минуты после перехода в ортостаз. По изменениям САД и ДАД в ортостатической пробе пациентов относили к одной из двух групп: 1-я – изотензивный тип ОР (изменения АД в пределах от 0 до 5 мм рт. ст.) и 2-я – гипертензивный тип ОР (повышение АД более 5 мм рт. ст.). У части пациентов (42 чел.) спустя четыре года от начала лечения оценены степень и частота неблагоприятных сердечно-сосудистых исходов: инсульты, инфаркты, летальные исходы.

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

мм рт. ст.



Полученные данные статистически обработали. Достоверность различий между группами пациентов определяли по критерию Пирсона.

Результаты и их обсуждение. Динамика снижения САД и ДАД в ортостазе и клиностазе за 6 месяцев лечения эналаприлом малеатом в группах пациентов с АГ с изо- и гипертензивной ОР показана на рис. 1.

Исходное САД в клиностазе у больных АГ с гипертензивной ОР было ниже, чем у пациентов с изотензивной ОР: 149 и 160 мм рт. ст. Спустя 6 месяцев лечения в сравниваемых группах пациентов САД понизилось до одного уровня, при этом степень его понижения оказалась выше в случае изотензивной ОР (124 мм рт. ст. – понижение на 23 %) и ниже в случае гипертензивной ОР (121 мм рт. ст. – понижение на 19 %).

Исходное САД в ортостазе у больных АГ с гипертензивной ОР составило 175 мм рт. ст., что на 14 мм рт. ст. выше, чем у пациентов с изотензивной ОР (161 мм рт. ст.). Спустя 6 месяцев лечения САД в сравниваемых группах снизилось примерно одинаково (на 20 и 22 %) – до 140 и 126 мм рт. ст. соответственно.

Исходное ДАД в клиностазе у пациентов с гипертензивной ОР составляло 89 мм рт. ст. и с изотензивной – 97 мм рт. ст. То есть, как и в случае САД, при гипертензивной ОР исходное ДАД было ниже, чем при изотензивной ОР. Через 6 месяцев терапии ДАД понизилось в группе пациентов с гипертензивной ОР до 76 мм рт. ст. (на 15 %), с изотензивной – до 80 мм рт. ст. (на 18 %).

Исходное ДАД в ортостазе в сравниваемых группах пациентов с АГ с гипертензивной ОР составило 107 мм рт. ст., что на 7 мм рт. ст. выше, чем при изотензивной ОР (100 мм рт. ст.). Спустя 6 месяцев терапии ДАД в ортостазе оказалось выше у пациентов с гипертензивной ОР – 89 мм рт. ст. (снижение на 17 %) и ниже

мм рт. ст.

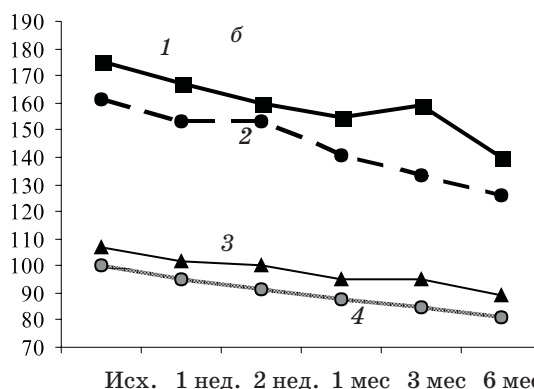


Рис. 1. Изменение САД и ДАД у пациентов с АГ с гипер- (1, 3) и изотензивным (2, 4) типами ортостатической реакции на фоне лечения эналаприла малеатом в положении лёжа (а) и стоя (б)

у пациентов с изотензивной – 81 мм рт. ст. (снижение на 19 %).

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

На рис. 2 показано относительное изменение количества пациентов с изо- и гипертензивными типами ортостатических реакций (по отношению к их исходному количеству) за 6 месяцев лечения эналаприлом малеатом.

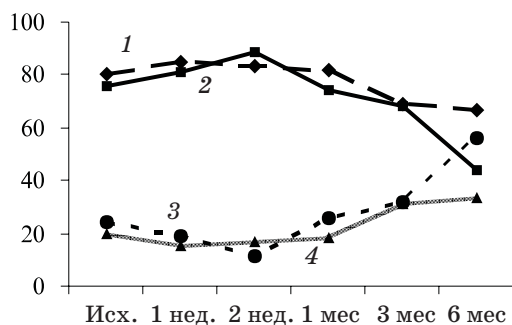


Рис. 2. Изменение количества пациентов с гипертензивными (1 – САД, 2 – ДАД) и изотензивными (3 – САД, 4 – ДАД) типами ортостатической реакции за 6 месяцев лечения эналаприлом малеатом

Исходно в ортостазе гипертензивная реакция отмечалась в 80 % случаев по САД и в 76 % по ДАД. Спустя 6 месяцев после лечения по САД она снизилась в меньшей степени (на 13 %), чем по ДАД (на 32 %). Частота изотензивного типа ОР САД и ДАД повысилась. Если исходно изотензивная ОР была в 20 % случаев по САД и в 24 % по ДАД, спустя 6 месяцев после лечения она повысилась соответственно до 33 и 56 %.

Частота неблагоприятных сердечно-сосудистых событий у пациентов с АГ с гипер- и изотензивными типами ортостатических реакций САД и ДАД спустя четыре года от начала лечения эналаприлом малеатом представлена на рис. 3. Общее число неблагоприятных исходов преобладает как при изотензивном типе ОР САД – 10 % против гипертензивного 7 %, так и при изотензивном типе ОР ДАД – 10 % против гипертензивного 5 %. Летальные исходы при изо- и гипертензивном типах ОР как САД, так и ДАД не наблюдались. Встречаемость инфарктов при гипертензивном типе ОР САД – 2 %, тогда как при изотензивном – 5 %. Частота инфарктов при изотензивной ОР ДАД 5 %, при гипертензивном типе они не отмечались. Что касается инсультов при изо- и гипертензивном типах ортостатических реакций как САД, так и ДАД, то их количество одинаково (по 5 %).

В литературе мы не нашли работ, касающихся эффективности терапии иАПФ у паци-

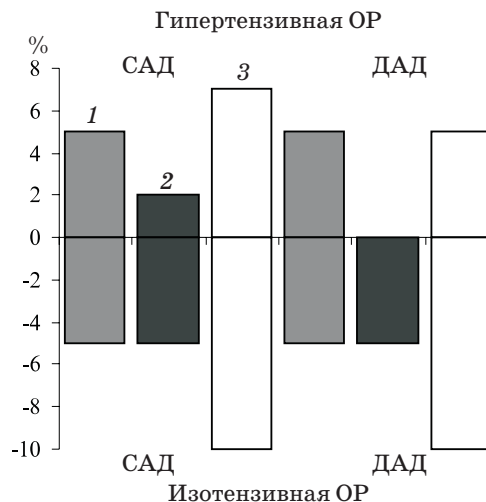


Рис. 3. Частота неблагоприятных исходов у пациентов с АГ с гипер- и изотензивными типами ортостатической реакции САД и ДАД спустя 4 года от начала лечения эналаприлом малеатом (1 – инсульт; 2 – инфаркт; 3 – всего наблюдений)

ентов с АГ с изо- и гипертензивными ОР САД и ДАД. Полученные нами данные показывают, что эналаприла малеат эффективно влиял на АД у таких пациентов. Причем снижение АД происходило постепенно, с преимущественным падением систолического. Падение САД и ДАД в клино- и ортостазе было выше у больных АГ с изотензивным типом ОР.

Мы также не нашли работ, освещающих влияние изо- и гипертензивных ОР САД и ДАД на исходы АГ при лечении эналаприлом малеатом. Полученные нами данные показывают, что более тяжёлое течение АГ наблюдается у пациентов с изотензивным типом ОР САД и ДАД. За 6 месяцев лечения эналаприлом малеатом наблюдался рост количества пациентов с изотензивным типом ОР САД и ДАД.

В целом лечение АГ эналаприлом малеатом, с одной стороны, позволяет эффективно контролировать АД, уменьшая риски, и, с другой – увеличивает частоту изотензивного типа ОР АД, возможно, повышая риски неблагоприятных сердечно-сосудистых событий со стороны САД и ДАД.

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

Выводы

1. Монотерапия артериальной гипертензии эналаприлом малеатом является эффективной уже спустя несколько месяцев от начала лечения.

2. Исходный уровень САД в клиностазе ниже у пациентов с его гипертензивной ортостатической реакцией и выше – с изотензив-

ной, выравниваясь по итогам терапии в обеих группах.

3. Исходный уровень САД в ортостазе выше у пациентов с гипертензивной ортостатической реакцией и ниже – с изотензивной, эналаприла малеат в одинаковой мере снижает САД в ортостазе у пациентов с обоими типами ортостатических реакций.

4. Исходный уровень ДАД в клиностазе ниже у пациентов с гипертензивной ортостатической реакцией и выше – с изотензивной, эналаприла малеат в большей мере снижает ДАД в клиностазе у пациентов с изотензивной ортостатической реакцией.

5. Исходный уровень ДАД в ортостазе в группе пациентов с гипертензивной ортостатической реакцией выше и с изотензивной – ниже; эналаприла малеат в одинаковой мере

снижает САД в ортостазе у пациентов с обоими типами ортостатических реакций.

6. По итогам терапии эналаприлом малеатом частота ортостатических гипертензивных реакций САД и ДАД, в отличие от изотензивных, снижается.

7. Более благоприятное течение АГ наблюдается при гипертензивном типе ортостатических реакций САД и ДАД, менее благоприятное – при изотензивном.

8. Контроль АД необходимо дополнить мероприятиями по оптимизации ортостатических реакций САД и ДАД.

9. Целесообразно продолжить исследования по изучению влияния антигипертензивных препаратов других групп на ортостатические реакции АД у пациентов с артериальной гипертензией.

Литература

1. 2003 European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J. Hypertension* 2003; 21: 1011–53.
2. 2007 European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) – Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Eur. Heart J.* 2007; 28: 1462–536
3. Яблчанский Н.И., Исаева А.С. Нейрогуморальная регуляция и влияние препарата небилета (небиволола) на качество жизни пациентов с артериальной гипертензией. *Укр. мед. часопис* 2002; 4 (30): VII–VIII.
4. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 2001; 22: 1527–60.
5. Wing L.M., Reid C.M., Ryan P. et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348, 7: 583–592.
6. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288: 2981–97.
7. Эллиот Х.Л. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) при артериальной гипертензии, сахарном диабете, заболеваниях почек. *Укр. мед. часопис* 2007; 3 (58): III–IV.
8. Сиренко Ю.Н., Амосова Е.Н., Дзяк Г.В. и др. Эналаприл плюс индапамид при лечении артериальной гипертензии: оценка эффективности и безопасности рациональной фармакотерапии. Применение нефиксированной комбинации эналаприла и индапамида (Энзикс) (результаты многоцентрового исследования эпиграф-2 в Украине). *Укр. мед. часопис* 2007; 3 (59): V–VI.
9. Гарькавий П.О., Сараева А.Ю., Яблчанський М.І. Типи ортостатичних реакцій і показники діастолічного артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Вісник ХНУ ім. В.Н. Каразіна* 2006; 736: 75–79.
10. Гарькавий П.О., Єгорова А.Ю., Яблчанський М.І. Типи ортостатичних реакцій систолічного артеріального тиску у пацієнтів з артеріальною гіпертензією. *Вісник ХНУ ім. В.Н. Каразіна* 2007; 774: 89–93.
11. Sahni M.A., Lowenthal D.T., Meuleman J. Clinical physiology and pharmacology evaluation of orthostatic hypotension in elderly. *Intern. Urology and Nephrology* 2005; 37, 3: 669–674.
12. Brignole M. The syndromes of orthostatic intolerance. *Europace* 2004; 6: 467–537.
13. Grubb B.P. Clinical disorders of the autonomic nervous system associated with orthostatic intolerance. *Clin. Electrophys.* 1999; 22, 5: 798–810.
14. Rose K.M., Tyroler H.A., Nardo C.J. et al. Orthostatic hypotension and the incidence of coronary heart disease: the atherosclerosis risk: Communities study. *Am. J. Hypertens.* 2000 Jun.; 13, 6: 571–578.
15. Eigenbrodt M.L., Rose K.M., Couper D.J. Orthostatic hypotension as a risk factor for stroke: the atherosclerosis risk: Communities (ARIC) study, 1987–1996. *Stroke* 2000 Oct.; 31 (10): 2307–13.
16. Rose K.M., Eigenbrodt M.L., Biga R.L. et al. Orthostatic hypotension predicts mortality in middle-aged adults: the atherosclerosis risk: Communities (ARIC) Study. *Circulation* 2006 Aug. 15; 114 (7): 630–636.
17. Naschitz J.E. The patient with supine hypertension and orthostatic hypotension: a clinical dilemma. *Postgraduate Med. J.* 2006; 82: 246–253
18. Kazuomi Kario, Kazuo Eguchi, Satoshi Hoshida et al. U-curve relationship between orthostatic blood pressure change and silent cerebrovascular disease in elderly hypertensives. Orthostatic hypertension as a new cardiovascular risk factor in clinical study. 2002: 9–1

ЕФЕКТИВНІСТЬ ТЕРАПІЇ ЕНАЛАПРИЛОМ МАЛЕАТОМ У ПАЦІЄНТІВ З АРТЕРІАЛЬНОЮ ГІПЕРТЕНЗІЮ ІЗ ГІПЕР- І ІЗОТЕНЗИВНИМИ ТИПАМИ ОРТОСТАТИЧНИХ РЕАКЦІЙ**А.Ю. Єгорова**

Вивчено значення гіпер- і ізотензивних типів ортостатичних реакцій (ОР) артеріального тиску (АТ) у лікуванні артеріальної гіпертензії (АГ) інгібітором ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) еналаприлу малеатом за результатами спостереження за 82 пацієнтами. У частини пацієнтів через чотири роки від початку лікування оцінені ступінь і частота несприятливих серцево-судинних наслідків: інсульти, інфаркти, летальні наслідки. Встановлено, що зниження АТ відбувалося поступово, з переважним падінням САТ. Падіння САТ і ДАТ у кліностазі й ортостазі було вище у пацієнтів з АГ з ізотензивним типом ОР. Загальне число несприятливих наслідків переважає при ізотензивному типі як ОР САТ, так і ОР ДАТ. Зроблено висновок, що в терапії пацієнтів з АГ еналаприлом малеатом необхідно контролювати ОР АТ, щоб вчасно діагностувати й попереджати подальший розвиток несприятливих наслідків.

Ключові слова: систолічний артеріальний тиск, діастолічний артеріальний тиск, ортостатичні реакції, еналаприлу малеат.

ENALAPRIL MALEAT THERAPY EFFECTIVENESS IN ARTERIAL HYPERTENSION PATIENTS WITH HYPER- AND ISOTENSIVE TYPES OF ORTHOSTATIC REACTIONS**А.Yu. Yegorova**

Hyper- and isotensive types of arterial blood pressure (BP) orthostatic reactions (OR) in arterial hypertension treatment with ACE inhibitor enalapril maleat were studied according to the follow up results of 82 patients. During the 4 years follow up period grade and severity of negative cardiovascular events (stroke, myocardial infarction, death cases) were evaluated in 42 patients. It is found that the BP decrease developed gradually, basically due to SBP decrease. Decrease of SBP and DBP in clinostasis and orthostasis was more evident in AH patients with isotensive type of OR. Overall quantity of negative events prevailed in isotensive type of SBP OR if compared to hypertensive. As a conclusion, AH patients therapy with enalapril maleat requires BP OR control, in order to diagnose and to prevent further development of negative events in time.

Key words: systolic arterial blood pressure, diastolic arterial blood pressure, orthostatic reactions, enalapril maleat.

Поступила 30.03.09

КЛІНІЧНА СИНТРОПІЯ СИСТЕМНИХ ДЕРМАТОЗІВ І СОМАТИЧНОЇ ПАТОЛОГІЇ: СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ З ПОЄДНАНИМ ПЕРЕБІГОМ ПСОРИАТИЧНОЇ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБ

А.М. Біловол

Харківський національний медичний університет

Досліджено стан центральної гемодинаміки у хворих з поєднаним перебігом псоріатичної і гіпертонічної хвороб. Доведено наявність патогенетичних взаємозв'язків між станом центральної гемодинаміки і тяжкістю псоріазу. Показано, що спільним механізмом з синергічним ефектом може бути ендотеліальна дисфункція, що формується в умовах метаболічних розладів. Зміни гемодинамічного профілю кровообігу і регуляції судинного тону, скоротливої здатності міокарда у хворих з поєднаним перебігом псоріазу і гіпертонічної хвороби є більш виразними, ніж при ізольованому клінічному варіанті псоріазу.

Ключові слова: псоріатична хвороба, гіпертонічна хвороба, системна гемодинаміка, морфофункціональні параметри серця.

На організм людини впливає багато факторів, що створює проблему нозологічної синтропії, особливо відносно поширених і соціально значущих захворювань шкіри та серцево-судинної системи [1, 2]. Відомо, що питома вага такого системного дерматозу, як псоріаз, у загальній структурі захворювань шкіри коливається в межах 3–10 %, а у структурі профільної госпіталізованої захворюваності – 20–25 %, що потребує удосконалення спеціалізованої допомоги [3–10].

Сучасні погляди на етіологію та патогенез псоріазу базуються на багатофакторній природі цього системного захворювання, основними теоріями залишаються спадкова, неврогенна, інфекційна, імунна, дисметаболічна [11, 12]. Серед чинників, що сприяють розвитку та клінічній маніфестації і перебігу псоріатичної хвороби, значуще місце належить генеалогічним факторам, нейрогуморальним та імунним розладам, порушенням клітинного метаболізму, які можуть призводити до формування неконтрольованої проліферації епідермісу [13, 14]. Крім того, наявність системного дерматозу є несприятливим чинником формування та перебігу поєднаної соматичної патології.

Мета дослідження полягала у вивченні показників системної гемодинаміки та морфофункціональних параметрів серця у хворих з ізольованим і поєднаним клінічними варіантами (ІКВ і ПКВ) псоріатичної хвороби.

Матеріал і методи. Обстежено 105 хворих на псоріаз віком 25–67 років, з них 47 – з ІКВ, 58 – з поєднанням псоріазу і гіпертонічної хвороби (ГХ) II стадії. У 96 хворих діагностовано звичайний (вульгарний) псоріаз, у 9 па-

цієнтів – ускладнений псоріаз (у 4 – артропатичний, у 3 – еритродермічний, у 2 – пустульозний) [15]. Прогресуюча стадія звичайного псоріазу визначена у 56 хворих, стаціонарна – у 40 пацієнтів. При цьому осінньо-зимовий тип звичайного псоріазу встановлено у 72 хворих, літній – у 8, позасезонний – у 16. Тяжкість псоріазу визначали за індексом PASI [15]. У 19 хворих визначено псоріаз легкого ступеня тяжкості [індекс PASI – (8,5±0,7) балів], у 71 – середнього ступеня [індекс PASI – (16,2±1,8) балів], у 15 – важкого ступеня [індекс PASI – (27,3±2,5) балів]. Клініко-анамнестичні дані свідчили, що тригерними факторами дебюту чи рецидивів дерматозу були стреси, перенесені інфекційні захворювання, загострення супутньої патології [16]. «Сімейний» псоріаз виявлено у 35 хворих. Тривалість захворювання складала від 2 до 17 років.

ЕхоКГ виконано на сонографі SSD-280 LS (Японія) з використанням механічного датчика при $\lambda=3,5$ МГц. Реєстрація зображення проведена в М- та В-режимах зі швидкістю 50 см/с і в імпульсно-хвильовому доплер-режимі зі швидкістю 100 см/с із синхронним записом ЕКГ. Обов'язковими умовами проведення дослідження були синусовий ритм, відсутність мітрального стенозу, вираженої мітральної та аортальної регургітації, ЧСС не вище 100 за хвилину. Вплив ЧСС на часові параметри оцінювали згідно з загальноновизнаними рекомендаціями [17].

Визначали наступні показники: кінцево-сistolічний та кінцево-діастолічний розміри (КСР і КДР), кінцево-діастолічний та кінцево-сistolічний об'єми (КДО і КСО) лівого шлу-

ночка (ЛШ), діаметр аорти, передньозадній розмір лівого передсердя (ЛП) в діастолу, товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП), товщину задньої стінки ЛШ (ТЗС) наприкінці діастолу, а також розрахункові показники систолічної функції ЛШ та ремоделювання серцевого м'яза (ударний об'єм – УО, фракція викиду – ФВ, серцевий індекс – СІ, швидкість циркулярного скорочення, індекси КСО та КДО, індекс відносної товщини стінок ЛШ)[18].

Визначали тип циркадної динаміки АТ у кожного пацієнта [19]. *Dipper*: нормальний добовий ритм коливань АТ. Ритм двофазний: під час нічної фази відбувається зниження АТ на 10–22 % відносно денних показників; *non-dipper*: нічне зниження АТ вночі є недостатнім, менше 10,0 %; *night-raiser*: патологічна динаміка АТ: нічні показники АТ перевищують денні [20].

Контрольну групу склали 30 практично здорових людей, групу порівняння – 30 хворих на ізолювану ГХ II ст. відповідного віку та статі. Отримані дані були статистично оброблені [21, 22].

Результати та їх обговорення. Перебіг псоріатичної хвороби та фактори, що впливають на тяжкість і поширеність ураження шкіри розглянуто в якості факторів ризику серцево-судинної патології, зокрема тих, що здатні впливати на стан системної гемодинаміки та морфофункціональні параметри серця. Поєднання кількох факторів ризику серцево-судинних захворювань може підвищувати загальний ризик їх розвитку. Одним із прикладів комбінацій факторів ризику є метаболічний синдром, що поєднує артеріальну гіпертензію (АГ), інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози та дисліпідемію.

У всіх пацієнтів з ГХ визначався стійкий рівень підвищеного АТ: 160–180 мм рт. ст. систолічний (САТ) і 100–110 мм рт. ст. діастолічний (ДАТ). У хворих на псоріаз без АГ (ІКВ)

не виявлено достовірних відмінностей за ЕхоКГ, тоді як при ПКВ встановлені достовірно підвищені ($p < 0,05$) на 38,6 % середньогрупові показники САТ, на 28,4 % – ДАТ при одночасному достовірному ($p < 0,05$) зростанні ЧСС на 9,4 % у порівнянні з групою контролю. При ІКВ показники САТ, ДАТ і ЧСС не змінювалися. Крім того, у хворих з ПКВ, поряд зі зростанням рівня АТ, як показує аналіз ЕхоКГ, змінюється гемодинамічний профіль кровообігу і регуляція судинного тонуусу.

Зміни ЕхоКГ при ізолюваній ГХ і ПКВ (КСР, КДР, КДО, КСО) відносно групи контролю (табл. 1) свідчать про наявність систолічної та діастолічної дисфункцій, зокрема ЛШ, що можна розглядати в якості інструментального індикатора прогресування змін центральної гемодинаміки з розвитком компенсаторної гіпертрофії ЛШ, як прояв ураження одного із органів-мішеней. Поступове збільшення периферичного судинного тонуусу за законом зворотного зв'язку вторинно підсилює порушення центральної гемодинаміки.

У хворих на ІКВ не виявлено достовірних змін ЕхоКГ, тоді як при ПКВ визначені наступні відхилення: достовірне ($p < 0,05$) збільшення кінцевого розміру міокарда в діастолі, що супроводжувалося достовірним підвищенням КСО та КДО.

У хворих з ізолюваною ГХ II ст. виявлені наступні відхилення показників від норми: достовірне ($p < 0,05$) збільшення КДР, що проявлялося достовірним ($p < 0,05$) підвищенням КСО та КДО.

У хворих з ПКВ встановлено тісні кореляційні зв'язки між індексом PASI і гемодинамічними показниками (САТ, ДАТ, КДР), особливо при поширеному процесі та ускладнених формах псоріатичної хвороби.

Виявлені зміни можуть пояснюватися периферичною вазоконстрикцією, що рефлекторно спрямована на підтримку АТ і, як інтег-

Таблиця 1. Гемодинамічні показники у хворих з ізолюваним і поєднаним перебігом псоріазу та гіпертонічної хвороби

Гемодинамічний показник	Клінічні групи			
	контроль (n=30)	ІКВ (n=47)	ПКВ (n=58)	ГХ II ст. (n=30)
САТ, мм рт. ст.	124,6±4,6	126,9±7,4	172,7±9,8 [#]	171,8±10,1 [#]
ДАТ, мм рт. ст.	81,9±5,7	80,2±5,3	105,2±9,3 [#]	104,6±8,9 [#]
ЧСС, уд. в хв	72,0±1,2	71,8±7,0	78,8±1,9*	78,9±1,3*
КСР, см	3,21±0,18	3,20±0,11	3,80±0,53	3,80±0,87
КДР, см	4,64±0,03	4,62±0,21	5,18±0,14 [#]	5,16±0,13 [#]
КДО, см ³	129,00±1,29	129,00±5,18	138,80±3,78*	138,62±2,51*
КСО, см ³	47,41±1,06	46,28±7,21	52,77±2,02*	51,98±1,31*

Примітка. * $p < 0,05$; # $p < 0,01$; достовірно відносно контролю. Тут і в табл. 1.

ральний прояв реагування, стимулює безліч природних біорегуляторів, які здатні проникати в клітини, взаємодіяти з клітинними опіоїдними рецепторами і тим самим активувати судинний компенсаторний механізм. При цьому індукована активація симпатико-адреналових співвідношень супроводжується збільшенням у крові вмісту адреналіну і нор-адреналіну. Ці процеси характеризуються відповідними процесами ремоделювання міокарда (табл. 2).

Таблиця 2. Морфофункціональні зміни (за даними ЕхоКГ) у хворих з ізольованим і поєднаним перебігом псоріазу та гіпертонічної хвороби

Гемодинамічний показник	Клінічні групи			
	контроль (n=30)	ІКВ (n=47)	ПКВ (n=58)	ГХ II ст. (n=30)
УО, см ³	85,2±1,4	84,9±7,2	76,1±2,8 [#]	75,9±2,9*
ФВ, %	67,3±2,0	67,30±5,89	60,9±2,1*	60,7±1,9*
Швидкість скорочення циркулярних волокон, с ⁻¹	1,50±0,10	1,50±0,07	1,30±0,12*	1,30±0,11*
Ступінь скорочення передньозаднього розміру ЛШ, %	50,40±1,52	50,5±7,0	44,6±2,3*	44,7±1,5*
ТМШЖ, см	0,90±0,02	0,90±0,01	1,13±0,02 [#]	1,13±0,03 [#]
ММЛШ, г	146,5±8,4	146,6±9,6	176,0±8,4*	175,1±4,6*

У хворих на псоріаз з коморбідним поєднанням ГХ і у хворих з ізольованою ГХ II ст. спостерігалися достовірне зниження УО, а також функціональні зміни скоротливої здатності міокарда, патогномонічні для процесу ремоделювання міокарда, а саме зменшення середньої швидкості циркулярного скорочення волокон міокарда ЛШ, ступеня скорочення передньозаднього розміру ЛШ на тлі зниження ФВ, що свідчить про порушення насосної функції міокарда та пояснюється біомеханічними властивостями міокарда, зокрема зворотним взаємозв'язком між швидкістю скорочення міокарда і гемодинамічним навантаженням.

У хворих на ГХ II ст. та ПКВ визначено підвищені показники ТМШЖ та ММЛШ відносно групи контролю. Крім того, за умови надмірної маси тіла виявлено більш виразне порушення скоротливої функції міокарда, ніж у хворих без супутнього ожиріння; про це свідчить більш достовірне ($p < 0,05$) підвищення КСР і КСО. У хворих з наявністю ожиріння мало місце більш виразне зниження ФВ ($p < 0,01$). Патогенетичним механізмом розвитку дисфункції міокарда при поєднаному перебігу ГХ II ст. та псоріазу на тлі ожиріння, безумовно, може бути зміна функціонального стану юктагломерулярного апарата [23]. Первинною ланкою активізації цього патогенетичного механізму є надмірна активність симпатoadреналової та ренін-ангіотензинової систем.

Отже, у хворих з ПКВ псоріазу порушення функції розслаблення міокарда, що клінічно маніфестується діастолічною його дисфункцією, є багатофакторним процесом, що може визначатися як особливостями трансмітральної гемодинаміки, так і порушенням киснезалежних метаболічних процесів. Ці зміни при ПКВ відбуваються у зв'язку із наявністю фібротичних змін міокарда, що, можливо, пов'язані з порушенням внутрішньоклітинного метаболізму NO та Ca²⁺, а також з проліфератив-

ними процесами та ендотеліальною дисфункцією внаслідок гіпертрофії міокарда ЛШ.

У пацієнтів з ПКВ псоріазу виявлено достовірне підвищення показників САТ і ДАТ на тлі збільшення показника ЧСС, зміни гемодинамічного профілю і порушення регуляції судинного тону, що проявляються компенсаторно-ремоделюючими змінами з підсиленням порушень систолічної та діастолічної функцій ЛШ та зміною функціональних показників скоротності міокарда. Можливо, спільним механізмом з синергічним ефектом є ендотеліальна дисфункція, що формується в умовах метаболічних розладів при псоріатичній і гіпертонічній хворобах. Все це визначає особливості поєданого перебігу псоріазу і ГХ, гемодинамічні розлади, функціональний стан міокарда та потребу в диференційованій фармакотерапевтичній корекції у разі ПКВ псоріазу.

Висновки

1. У хворих з поєднаними клінічними варіантами псоріатичної хвороби встановлено зміни гемодинамічного профілю кровообігу і регуляції судинного тону за достовірним збільшенням рівня САТ і ДАТ, показників КДР, КСО та КДО лівого шлуночка порівняно зі здоровими особами.

2. Функціональні зміни скоротливої здатності міокарда у хворих з поєднаними клінічними варіантами псоріазу, що характеризуються зменшенням швидкості скорочення

циркулярних волокон, ступеня скорочення передньозадного розміру лівого шлуночка на фоні зниження ударного об'єму, фракції викиду, є патогномонічними для процесу ремоделювання міокарда.

3. Висока частота поєднаного клінічного варіанта псоріатичної хвороби (55,2 %), виз-

начені суттєві порушення центральної гемодинаміки, тісні кореляційні зв'язки індексу PASI та показників ЕхоКГ обумовлюють необхідність ранньої діагностики порушень з боку серцево-судинної системи і розробки диференційованого підходу до базисної терапії хворих.

Література

1. Біловол А.М., Шкляр С.П., Черкашина Л.В. Контактно-захисні системи при системних дерматозах: стан та патогенетична корекція при екземі. Харків: ХНМУ, 2008. 191 с.
2. Черкашина Л.В., Шкляр С.П., Біловол А.М. Вільнорадикальне окислення при системних дерматозах: стан та патогенетична корекція при псоріазі. Харків: ХНМУ, 2007. 187 с.
3. Біловол О.М., Шкляр С.П., Черкашина Л.В. Патогенетичні механізми та клініко-метаболічні ефекти вільнорадикального окислення при поєднаних захворюваннях. Ч. I. Журн. практ. лікаря 2007; 5: 54–59.
4. Галникіна С.О., Вакіряк Н.П. Особливості змін стану кісткової тканини у хворих на псоріатичну артропатію. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2006; 1: 29–32.
5. Коляденко В.Г., Чернишов П.В. Показники якості життя у дерматологічних хворих. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2005; 2: 11–14.
6. Мавров І.І., Солошенко Е.М., Волкославська В.Н., Чупіна Н.О. Автоматизовані інформаційні системи в дерматології та венерології. Дерматол. та венерол. 2004; 2: 18–23.
7. Скляр С.В., Ляшенко І.Н., Скляр В.І., Бондар С.А. Захворюваність на псоріаз та її зв'язок з рівнем забрудненості радіонуклідами продуктів харчування в районах, які постраждали в результаті наслідків аварії на Чорнобильській АЕС. Вісн. Вінницьк. держ. мед. ун-ту. Вінниця, 2000: 171–172.
8. Буянова О.В., Аль-Рамлаві Х.Д. Стан проблем етіопатогенезу, лікування хворих на псоріаз в Україні, розробка сучасних теорій. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2005; 4 (7): 36–39.
9. Беляев Г.Н. Стресс, адаптація, псоріаз: планирование научных исследований по проблеме этого заболевания. Дерматол. та венерол. 2002; 2 (16): 11–14.
10. Чернишов П.В. Вплив псоріазу на окремі складові показники якості життя пацієнтів. Укр. журн. дерматол., венерол., косметол. 2006; 4: 11–13.
11. Синицын Б.Ф., Немтинова Э.Б., Элефтериади И.И. К механизму участия Staphylococcus aureus в развитии аутоагрессии при псориазе. Вестн. физиотерап. и курортол. 2000; 6, 1: 1–7.
12. Романенко К.В., Лебединская Л.А. Псоріаз – полигенная форма дерматоза с наследственной предрасположенностью. Дерматол. та венерол. 2004; 1 (23): 7–11.
13. Проценко Т.В., Куценко И.В., Самотой О.Н. Особенности микроэлементов у рабочих промышленных предприятий, болеющих хроническими дерматозами. Дерматол. та венерол. 2003; 3 (21): 16–19.
14. Романенко В.Н., Свистунов И.В., Романенко К.В. Клинико-анамнестическая характеристика псориаза у жителей Донбасса. Укр. журн. дерматовенерол. і косметол. ім. Н.А. Торсуева 2001; 1, 1: 67–75.
15. Nevit G.J., Hutchinson P.E. Psoriasis in the community: prevalence, severity and patients beliefs and attitudes towards the disease. Br. J. Dermatol. 1996; 135, 5: 746–751.
16. Черкашина Л.В., Броше О.А., Біловол А.М. Морфохронограмний метод та клініко-функціональна оцінка ефективності лікування хворих на псоріаз: Метод. рекомендації МОЗ України. К., 2007. 15 с.
17. Иванов Г.Г., Грачева С.В., Сыркина А.Л. Электрокардиография высокого разрешения. М.: Триада-Х., 2003. 304 с.
18. Бобров В.О., Стаднюк Л.А., Крижанівський В.О. Ехокардіографія: Навч. посібник. К.: Здоров'я, 1997. 152 с.
19. Глушко Л.В., Лапковський Е.Й., Маковецька Т.І. Застосування гемодинамічних показників для діагностики вегетативної ланки регуляції у хворих на хронічний некалькульозний холецистит. Сучасні проблеми кардіології та ревматології – від гіпотез до фактів: Укр. наук.-практ. конф., 14–16 березня 2002 р.: Тези доп. К., 2002: 216.
20. Алмазов В.А., Шляхто Е.В. Кардиология для врачей общей практики. СПб.: С.-Пб. гос. мед. ун-т, 2003. 128 с.
21. Лапач С.Н., Губенко А.В., Бабич П.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. К.: Морион, 2001. 408 с.
22. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных (применение пакета прикладных программ STATISTICA). М.: Медиа Сфера, 2003. 312 с.
23. Коваленко В.М., Корнацький В.М., Манойленко Т.С. та ін. Сучасний стан здоров'я народу та напрямки його покращання в Україні. Аналіт.-стат. посібник для лікарів-кардіологів, ревматологів, терапевтів, загальної практики. К., 2005. 140 с.

КЛИНИЧЕСКАЯ СИНТРОПИЯ СИСТЕМНЫХ ДЕРМАТОЗОВ И СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ: СОСТОЯНИЕ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ С СОЧЕТАННЫМ ТЕЧЕНИЕМ ПСОРИАТИЧЕСКОЙ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЕЙ**А.Н. Беловол**

Исследовано состояние центральной гемодинамики у больных с сочетанным течением псориатической и гипертонической болезнью. Доказано наличие патогенетических взаимосвязей между состоянием центральной гемодинамики и тяжестью псориаза. Показано, что общим механизмом с синергичным эффектом может быть эндотелиальная дисфункция, которая формируется в условиях метаболических расстройств. Изменения гемодинамического профиля кровообращения и регуляции сосудистого тонуса, сократительной способности миокарда у больных с сочетанным течением псориаза и гипертонической болезни являются более значительными, чем при изолированном клиническом варианте псориаза.

Ключевые слова: псориатическая болезнь, гипертоническая болезнь, сочетанное течение, системная гемодинамика, морфофункциональные особенности сердца.

CLINICAL SINTROPY OF SYSTEM DERMATOSIS AND SOMATIC PATHOLOGY: THE STATE OF CENTRAL HAEMODYNAMICS IN PATIENTS WITH COMBINED COURSE OF PSORIATIC AND HYPERTENSIVE DISEASES**А.М. Belovol**

The central haemodynamics state was studied in patients with the a combined course of psoriatic and hypertensive diseases. The presence of pathogenetic relations between the central haemodynamics state psoriasis. It is shown, that endothelial dysfunction can be a general mechanism with a synergic effect, that is formed in the conditions of metabolic disorders. Changes of haemodynamic type of circulation of blood and adjusting of vascular tone, to retractive power of myocardium at patients with the combined course of psoriasis and hypertensive disease are more considerable, than at the isolated clinical variant of psoriasis.

Key words: psoriatic disease, hypertensive disease, systemic haemodynamics, morphofunctional peculiarities of heart.

Поступила 07.09.09

ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНИРОВАНИЯ СИСТЕМЫ ФИБРИНОЛИЗА У БОЛЬНЫХ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИЕЙ

*И.И. Топчий, В.Ю. Гальчинская, П.С. Семеновых,
Т.Д. Щербань, А.Б. Шитова*

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

С целью детального исследования роли дефицита фибринолиза в патогенезе диабетической нефропатии определяли содержание урокиназы и PAI-1 в плазме крови больных на различных стадиях заболевания. Прогрессирование диабетической нефропатии сопровождается дисбалансом ингибиторов и активаторов фибринолиза вследствие сохранения относительно низких концентраций активаторов плазминогена, в частности урокиназы, и возрастания содержания ингибиторов фибринолиза, в частности PAI-1.

Ключевые слова: *диабетическая нефропатия, урокиназа, ингибитор активатора плазминогена I типа.*

Накопление межклеточного матрикса и формирование фибриновых депозитов в почках в данное время рассматривается как бесспорный этап развития и прогрессирования диабетической нефропатии (ДН). Эти процессы большей частью обусловлены нарушениями синтеза и деградациии основных элементов экстрацеллюлярного матрикса и дефицитом фибринолиза. Принципиальное значение для регуляции протеолитической и фибринолитической активности имеет баланс активаторов плазминогена, в частности урокиназы, и ингибитора активаторов плазминогена первого типа (PAI-1) [1–3].

Урокиназа (или активатор плазминогена урокиназного типа) представляет собой сериновую протеазу, основная функция которой состоит в преобразовании плазминогена в плазмин. Ранее урокиназа преимущественно ассоциировалась с процессами внутрисосудистого тромбоза. Однако многочисленные исследования показали, что она принимает участие во многих физиологических и патологических процессах, таких как овуляция, эмбриогенез, развитие нервной системы, заживление ран, ангиогенез, воспаление, рост злокачественных опухолей, метастазирование и др. [1, 4]. В частности, урокиназа через поверхностный клеточный рецептор регулирует протеолиз и миграцию клеток – процессы, которые имеют принципиальное значение для развития ДН [5–7]. Урокиназа может не только расщеплять определённые протеины межклеточного матрикса, но и активировать латентные протеазы, также расщепляющие матрикс.

Ингибитор сериновых протеаз PAI-1 был выделен более 20 лет назад, и если сначала он рассматривался как ингибитор интраваску-

лярного фибринолиза, то в настоящее время накоплено много доказательств того, что PAI-1 является мультифункциональным белком и его эффекты не всегда зависят от непосредственного влияния на активность протеаз.

В литературе указывается, что PAI-1 участвует в патогенезе многих заболеваний, в частности он является важным посредником в развитии заболеваний почек, как острых, так и хронических [2, 3, 8]. Достаточно большое количество публикаций свидетельствует, что PAI-1 принимает активное участие в патогенезе острых и хронических гломерулярных поражений, содействуя накоплению фибрина. Однако, учитывая потенциал PAI-1 в реализации независимых от протеаз эффектов, в недалеком будущем следует ожидать расширения спектра его мультифакторного влияния на почки.

В связи со сказанным нами была поставлена задача установления возможных взаимосвязей между уровнями урокиназы и PAI-1 и развитием ДН. Для решения поставленной задачи определяли содержание урокиназы и PAI-1 в плазме крови больных ДН на различных стадиях заболевания.

Материал и методы. Обследовано 48 больных ДН в возрасте от 36 до 78 лет. Больные были распределены на группы в зависимости от степени поражения почек: 1-ю группу составили 28 лиц с начальными доклиническими стадиями заболевания – ДН I–III стадий; 2-ю – 20 больных с выраженными клиническими проявлениями поражения почек: протеинурией и нарушением азотовыделительной функции (ДН IV–V стадий). Контрольную группу составили 10 здоровых доноров.

Количество урокиназы в плазме крови определяли методом иммуноферментного

анализа с границей чувствительности 2 пМ [6]. Концентрацию PAI-1 в плазме крови и культуральной среде определяли методом иммуноферментного анализа с использованием иммуноферментной тест-системы Biopool TintElise (Trinity Biotech, США) с границей чувствительности 0,5 нг/мл.

Математический анализ метрических данных проводили с использованием вариационной статистики. Различия между группами средних величин и их погрешности ($M \pm m$) оценивали с помощью критерия Стьюдента-Фишера. Достоверной считалась вероятная погрешность менее 5 % ($p < 0,05$).

Результаты и их обсуждение. Определение концентрации урокиназы в плазме крови больных ДН и здоровых доноров показало, что процесс развития этого осложнения сахарного диабета сопровождается достоверным повышением уровня урокиназы (на 30 %) на начальных этапах заболевания – больные 1-й группы (таблица). В то же время у больных с более продолжительными сроками заболевания и развитием хронической почечной недостаточности – больные 2-й группы, уровень урокиназы в плазме крови практически не возрастал (лишь на 10 %) по сравнению с контрольной группой ($p > 0,05$). Следует отметить, что, несмотря на интенсивность исследований, посвящённых урокиназе, к настоящей

принципиальное значение для развития фиброза почек. С учетом этого исследовали содержание PAI-1 на разных этапах прогрессирования ДН и сравнивали его с уровнем урокиназы.

Сравнительный анализ результатов определения концентрации PAI-1 в плазме крови здоровых доноров и больных ДН показал, что повышение уровня PAI-1 (на 95 %) отмечается уже на начальных этапах заболевания (таблица). Дальнейшее развитие ДН сопровождается более выразительным повышением концентрации PAI-1 по сравнению с контролем. Полученные нами результаты согласуются с данными, согласно которым повышенные уровни PAI-1 отмечаются при инсулинрезистентных состояниях, ассоциированных с ожирением, гипертензией и диабетом [1, 2, 10]. Кроме того, при ДН отмечается повышенная экспрессия PAI-1 в почках. В ряде исследований показано, что в то время как уровень PAI-1 практически не определяется в нормальных почках, РНК PAI-1 или сам белок могут существенно повышаться при заболеваниях почек, ассоциированных с фиброзом [8, 11].

Сопоставление изменений концентраций урокиназы и PAI-1 по мере прогрессирования ДН (рисунок) показывает, что на начальных стадиях заболевания существенно повышаются уровни обоих агентов, но скорее всего возрастание урокиназы происходит в ответ на по-

Концентрация урокиназы и PAI-1 в плазме крови больных диабетической нефропатией ($M \pm m$)

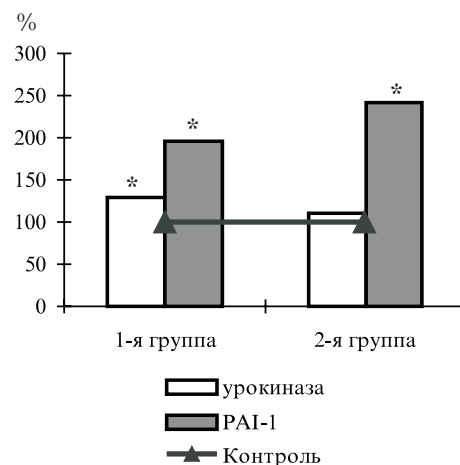
Показатель	Группы		
	1-я (n=28)	2-я (n=20)	контроль (n=10)
СКФ, мл/мин	100,4±8,4	68,8±6,5*	94,4±7,6
Креатинин плазмы, мкмоль/л	72,4±9,2	118,2±14,3*	68,6±7,4
Концентрация урокиназы, нг/мл	1,56±0,61*	1,32±0,43	1,20±0,41
Концентрация PAI-1, нг/мл	52,1±3,7*	74,6±3,7*	26,7±1,9

Примечание. * Достоверно в сравнении с контролем.

му времени нет единого мнения об изменении концентрации этого активатора в процессе развития ДН. Имеются данные о повышении транскрипции и секреции урокиназы в культуре моноцитов и мезангиальных клеток под влиянием высоких концентраций глюкозы [5, 7, 9].

Вместе с тем некоторые авторы при повышении концентраций глюкозы отмечают уменьшение активности плазмина и снижение связывания плазминогена и его активатора урокиназы мезангиальными клетками [9], именно этим они объясняют характерное для сахарного диабета снижение деградации мезангия.

Анализ полученных результатов усложняется отсутствием однозначной информации о секреции PAI-1 при данной патологии, а именно соотношение концентрации активаторов плазминогена и PAI-1 определяет степень деградации межклеточного матрикса и имеет



Процентное соотношение урокиназы и PAI-1 у больных ДН на различных стадиях заболевания. * Достоверно по сравнению с контролем

вышение PAI-1 и имеет компенсаторный характер. Это подтверждается тем, что на поздних стадиях развития ДН, когда компенсаторные возможности клеток снижены, уровень PAI-1 значительно превалирует над уровнем урокиназы (рисунок).

Нарушение баланса между содержанием активаторов плазминогена и PAI-1, безусловно, играет важную роль в ускорении нефросклеротических процессов и прогрессировании ДН, поскольку при высокой секреции последнего создаются благоприятные условия для формирования почечных фибриновых отложений и торможения деградации основных компонентов мезангиального матрикса (протеогликанов, фибронектина, ламинина, коллагена IV типа) [2, 9]. Таким образом, прогрессирование ДН может обуславливаться дефицитом фибринолиза – низкими концентрациями активаторов плазминогена, в частности урокиназы, и высокой активностью ингибиторов фибринолиза, в частности PAI-1.

Литература

1. Alessi M.-C., Juhan-Vague I. PAI-1 and the metabolic syndrome links, causes, and consequences. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology* 2006; 26 (10): 2200.
2. Eddy A.A. Plasminogen activator inhibitor-1 and the kidney. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.* 2002; 283: 209–220.
3. Paueksacon P., Revelo M.P., Ma L.J. et al. Microangiopathic injury and augmented PAI-1 in human diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2002; 61, 6: 2142–48.
4. Hildenbrand R., Gandhari M., Stroebel P. et al. The urokinase-system role of cell proliferation and apoptosis. *Histol. Histopathol.* 2008; 23: 227–236.
5. Гальчинська В.Ю., Топчій І.І., Семенових П.С. та ін. Секреція урокінази моноцитами при діабетичній нефропатії. *Укр. журн. нефрології та діаліза* 2004; 3: 35–38.
6. Мухина С.А., Степанова В.В., Матвеев М.Ю. и др. Влияние факторов роста (bFGF и PDGF) на секрецию урокиназы гладкомышечными клетками. *Вопр. мед. химии. М.*, 1998; 44, 1: 84–90.
7. Mene P., Caenazzo C., Pugliese F. et al. Monocyte/mesangial cell interactions in high-glucose co-cultures. *Nephrol. Dial. Transplant.* 2001; 21: 913–922.
8. Wang A.Y., Poon P., Lai F.M. et al. Plasminogen activator inhibitor-1 gene polymorphism 4G/4G genotype and lupus nephritis in Chinese patients. *Kidney Int.* 2001; 59: 1520–28.
9. Fisher E.J., McLennan S.V., Yue D.K., Turtle J.R. High glucose reduces generation of plasmin activity by mesangial cells. *Microvasc. Res.* 1997; 53, 2: 173–178.
10. Bastard J.P., Pironi L., Hainque B. Relationship between plasma plasminogen activator inhibitor 1 and insulin resistance. *Diabetes Metab. Res. Rev.* 2000; 16: 192–201.
11. Pawlak K., Pawlak D., Mysliwiec M. Tissue factor and urokinase-type plasminogen activator system are related to the presence of cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Thromb. Res.* 2007; 120 (6): 871–876.

ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІОНУВАННЯ СИСТЕМИ ФІБРИНОЛІЗУ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ НЕФРОПАТІЮ І.І. Топчій, В.Ю. Гальчинська, П.С. Семенових, Т.Д. Щербань, Г.Б. Шитова

З метою детального дослідження ролі дефіциту фібринолізу в патогенезі діабетичної нефропатії визначали вміст урокінази та PAI-1 в плазмі крові хворих на різних стадіях захворювання. Прогресування діабетичної нефропатії супроводжується дисбалансом інгібіторів та активаторів фібринолізу внаслідок збереження відносно низьких концентрацій активаторів плазміногену, зокрема урокінази, та зростання вмісту інгібіторів фібринолізу, зокрема PAI-1.

Ключові слова: діабетична нефропатія, урокіназа, інгібітор активатора плазміногену I типу.

PECULIARITIES OF FIBRINOLYTIC SYSTEM FUNCTION IN DIABETIC NEPHROPATHY PATIENTS

І.І. Топчій, В.Ю. Гальчинська, П.С. Семенових, Т.Д. Щербань, Г.Б. Шитова

With the purpose of more detailed investigation of the fibrinolysis deficit role in pathophysiology of diabetic nephropathy we studied urokinase and PAI-1 levels in blood plasma of patients with different studies of diabetic nephropathy. The process of matrix accumulation in diabetic nephropathy is accompanied with disturbed balance between plasminogen activator (urokinase) and inhibitors of fibrinolysis (PAI-I).

Key words: diabetic nephropathy, urokinase, plasminogen activator inhibitor.

Поступила 01.07.09

ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ЕНДОТОКСЕМІЇ ТА ЗАСТОСУВАННЯ ДЕТОКСИКАЦІЙНОЇ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНОЮ ПЕЧІНКОВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ, УСКЛАДНЕНОЮ ГЕПАТОРЕНАЛЬНИМ СИНДРОМОМ

В.І. Русин, Н.М. Маляр

Ужгородський національний університет

Визначено рівень інтоксикації розрахунковими методами у 25 пацієнтів з цирозом та у 25 пацієнтів з цирозом, ускладненим гепаторенальним синдромом. Виявлено особливості механізмів продукції токсинів і пошкодження біологічних мішеней у цих пацієнтів. Здійснено спробу використання обмінного плазмаферезу в групі пацієнтів з гепаторенальним синдромом.

Ключові слова: *гепаторенальний синдром, цироз печінки, ендотоксемія, детоксикаційна терапія.*

В останні два десятиліття кількість хворих з гострими та хронічними захворюваннями печінки значно зросла. За даними літератури, у Європі кожен четвертий випадок смерті сорокарічних осіб спричинений цирозом печінки, причому кількість хворих на цю патологію постійно зростає [1].

Цироз печінки з печінковою недостатністю є найбільш частою патологією, на фоні якої розвивається гепаторенальний синдром (ГРС).

Гепаторенальний синдром – це важка функціональна гостра ниркова недостатність у хворих, які мають виражену печінкову недостатність в результаті гострого чи хронічного захворювання печінки, при одночасній відсутності іншої причини ниркової недостатності (прийом нефротоксичних препаратів, обструкція сечовивідних шляхів, хронічні захворювання нирок).

При цирозі печінки розрізняють два типи ГРС: I тип розвивається швидко (менше двох тижнів), іноді виникає спонтанно, в інших випадках – після виникнення ускладнень, таких як спонтанний бактеріальний перитоніт, кровотеча, видалення великої кількості рідини при парацентезі; II тип є менш важким і розвивається поступово, зазвичай він є результатом рефрактерного асцити [2–3].

При цирозі печінки та асциті щорічний ризик виникнення ГРС складає 8–20 %; через 5 років показник зростає до 40 %. Якщо у хворого цирозом печінки діагностується портальна гіпертензія, у 20 % з них ГРС може розвинути протягом року; у 40 % – через 5 років. При гострій печінковій недостатності без попередньої патології печінки ГРС виникає майже у половини хворих [4–6].

Специфічних клінічних симптомів ГРС немає. Переважає клінічна картина печінко-

вої недостатності. При ГРС важкість стану пацієнтів обумовлена розвитком вираженої інтоксикації, що може бути пояснено виключенням двох основних систем детоксикації організму: екскреторної системи нирок і мікросомально-монооксидазної системи печінки [5–7]. Однак питанню вивчення особливостей перебігу інтоксикації при цирозі печінки, що супроводжується ГРС, у літературі приділено дуже мало уваги. Виявлення основних особливостей перебігу токсикозу при ГРС, безумовно, буде сприяти удосконаленню лікувальної тактики при даній патології, розробці рекомендацій по застосуванню методів детоксикації.

Метою роботи було за допомогою розрахункових методів оцінки токсикозу виявити ступінь важкості інтоксикації у хворих з цирозом і у пацієнтів, у яких перебіг цирозу ускладнився ГРС; за допомогою методу комплексної токсикометрії дослідити механізми формування та розвитку ендотоксемії у хворих з цирозом та у випадку цирозу з ГРС, а також оцінити спробу використання методу детоксикаційної терапії – обмінного плазмаферезу у хворих з ГРС.

Матеріал і методи. Дослідну (основну) групу склали 25 пацієнтів з цирозом, що супроводжувався ГРС I типу, який виник уперше. Діагноз було встановлено згідно з критеріями International Ascites Club [2]. Групу порівняння склали 25 пацієнтів з цирозом, у яких не було виявлено ознак ГРС. Усі пацієнти знаходилися на лікуванні у відділенні гастроентерології і відділенні анестезіології та інтенсивної терапії Закарпатської обласної клінічної лікарні ім. А. Новака протягом 2002–2008 рр. Для визначення важкості інтоксикації було використано лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ), ядерний індекс

інтоксикації (ЯІ) та гематологічний індекс інтоксикації (ГІІ). Комплексну токсикометрію провели за сприяння відділу екозалежної патології і клінічної токсикології Інституту екогігієни і токсикології ім. Л.І. Медведя (м. Київ). Токсиннесучі фракції з плазми виділяли шляхом висолювання сульфатом амонію 50- та 100%-вої концентрації за загальноприйнятою методикою. Виділення фракції, яка містить токсини з молекулами розмірами 10–200 нм та менше 10 нм, здійснювали методом фільтрації через напівпроникні мембрани з діаметром пор 200 та 10 нм. Для дослідження пошкоджуючої дії токсинів на біологічні мішені використовували метод цитолітичної активності лейкоцитів.

Результати та їх обговорення. При вивченні вікового розподілу і в основній і контрольній групах було виявлено переважання осіб працездатного віку. Вивчення статевого розподілу показало на переважання в обох групах чоловіків (53,0 і 52,5 % відповідно). Дані розрахункових показників інтоксикації в основній та контрольній групах наведені в табл. 1.

Таблиця 1. Показники інтоксикації у хворих основної та контрольної груп ($M \pm m$)

Індекс інтоксикації	Цироз + ГРС	Цироз
Лейкоцитарний	1,57±0,37	0,81±0,23
Ядерний	0,51±0,17	0,37±0,12
Гематологічний	0,95±0,29	0,71±0,09

У хворих з цирозом печінки (контрольна група) лейкоцитарний та гематологічний індекси вказують на інтоксикацію легкого ступеня, а ядерний індекс вказує на інтоксикацію середнього ступеня. У пацієнтів основної групи лейкоцитарний, ядерний та гематологічний індекси вказують на інтоксикацію середнього ступеня. Достовірної відмінності в показниках індексів в обох групах не виявлено ($p > 0,05$).

У хворих з цирозом (контрольна група) виявлено переважання прямого механізму пошкодження біологічних мішеней (клітин), яке становить (43,11±1,06) %, тоді як опосередковане – (37,82±2,73) %. У пацієнтів з цирозом, перебіг якого ускладнився ГРС, також відмічається переважання прямого механізму пошкодження біологічних мішеней над опосередкованим і становить (45,38±1,19) та (36,22±1,78) % відповідно. Достовірної відмінності в показниках в обох групах не виявлено ($p > 0,05$).

Визначення механізмів формування ендотоксемії показало, що при цирозі, ускладненому ГРС, токсини (розміром < 10 нм), які утворилися внаслідок активації обмінного механізму, становлять 27,13 %, а при цирозі

без ГРС – 24,44 %. Токсини (розміром більше 200 нм), що утворилися внаслідок резорбтивного механізму продукції, становлять 34,61 та 36,14 % відповідно.

У розвитку ендотоксемії, як у випадку цирозу, так і цирозу, що супроводжується ГРС, основну роль відіграє паранфекційний механізм продукції токсинів (розмірами 10–200 нм), кількість яких 39,42 % у першому випадку та 38,26 % – у другому. Достовірної відмінності в показниках у пацієнтів обох груп виявлено не було ($p > 0,05$).

Зазначене підштовхнуло нас до думки про доцільність застосування радикальних методів детоксикаційної терапії у пацієнтів. Як свідчать дані [7], у пацієнтів з цирозом ефективним є метод обмінного плазмаферезу, який дозволяє видаляти токсини розміром 10–200 нм та більше 200 нм.

При наявності показань у хворих основної групи було застосовано метод обмінного плазмаферезу в комплексі з загальноприйнятою терапією. Обмінний плазмаферез проводили через день, курсами від 4 до 6 процедур, на апараті Гемофенікс. Усім хворим у зв'язку з важкістю стану та можливістю виникнення ускладнень було застосовано методику малооб'ємного плазмаферезу, яка передбачає екфузію до 20–40 % об'єму циркулюючої плазми за процедуру та плазмозаміщення ізотонічним NaCl.

Отримані дані (табл. 2) вказують на достовірне зменшення сечовини, креатиніну, білірубину, АлАТ і лейкоцитарного індексу інтоксикації після проведених сеансів обмінного плазмаферезу у пацієнтів з гепаторенальним синдромом на фоні цирозу, а також на збільшення діурезу до нормального рівня.

Таблиця 2. Показники гомеостазу до та після проведення процедури обмінного плазмаферезу (ОП)

Показник	До проведення ОП	Після проведення ОП
Діурез, мл на добу	180±40	1150±250*
Сечовина, ммоль/л	27,3±2,6	10,2±0,8*
Креатинін, мкмоль/л	250±5,3	145±3,4*
Білірубін, мкмоль/л	310±27	45±17*
АлАТ, мкмоль/л	2,93±0,54	1,1±0,32*
Na, ммоль/л	135±3,3	137±4,1 [#]
K, ммоль/л	4,6±0,8	3,9±0,4 [#]
Cl, ммоль/л	105±2	98±4 [#]
ЛШ, ум. од.	1,57±0,37	0,66±0,25*

Примітка. * $p < 0,05$; # $p > 0,05$.

Висновки

1. У хворих з цирозом печінки лейкоцитарний ($0,81 \pm 0,23$) та гематологічний ($0,71 \pm 0,09$) індекси вказують на інтоксикацію легкого ступеня, а ядерний ($0,37 \pm 0,12$) – на інтоксикацію середнього ступеня. У пацієнтів з цирозом і гепаторенальним синдромом лейкоцитарний ($1,57 \pm 0,37$), ядерний та гематологічний ($0,95 \pm 0,29$) індекси вказують на інтоксикацію середнього ступеня.

2. При цирозі та цирозі, ускладненому гепаторенальним синдромом, переважає прямий механізм пошкодження біологічних

мішеней ($43,11 \pm 1,06$ та $45,38 \pm 1,19$ відповідно).

3. Для цирозу та цирозу з гепаторенальним синдромом характерним є переважання резорбтивного ($36,14$ та $34,61$ % відповідно) і парайнфекційного ($39,42$ та $38,26$ % відповідно) механізмів продукції токсинів.

4. Застосування обмінного плазмаферезу у пацієнтів з гепаторенальним синдромом вказує на достовірне зниження і наближення до норми основних біохімічних лабораторних показників, а також зменшення ступеня інтоксикації та нормалізації діурезу.

Література

1. Шерлок Ш., Дули Дж. Заболевания печени и желчных путей: Практич. руководство. Пер. с англ. Гл. ред. З.Г. Апросина, Н.А. Мухин. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2002. 859 с.
2. Arroyo V., Gines P., Gerbes A.L. et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatonephric syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996; 23, 4: 164–176.
3. Moreau R., Lebre D. Hepatonephric syndrome – definitions and diagnosis. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2004; 20, 3: 24–28.
4. Шейман Б.С., Осадчая О.И., Волошина Н.А. и др. Актуальные вопросы применения методов экстракорпоральной детоксикации в интенсивной терапии эндогенных интоксикаций различной этиологии. *Біль, знеболювання і інтенсивна терапія* 2007; 3: 33–42.
5. Силантьев В.В., Шевченко В.М., Десв В.А. Застосування еферентних методів детоксикації в комплексі післяопераційної терапії хворих з печінковою недостатністю. *Клін. хірургія* 2002; 5–6: 68–69.
6. Осадчая О.И., Шейман Б.С., Боярская А.М., Волошина Н.А. Клиническая эффективность проведения энтеросорбции у больных с эндогенной интоксикацией. *Клін. імунол., алергол., інфектол.* 2007; 6: 89–91.
7. Кутепов Д.Е., Семенов В.Н., Денисов А.Ю., Пасечник И.Н. Использование экстракорпоральных методов лечения в терапии печеночной недостаточности. *Вестн. интенсивн. терапии* 2004; 2: 65–68.

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ЭНДОТОКСЕМИИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ДЕТОКСИКАЦИОННОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ, ОСЛОЖНЕННОЙ ГЕПАТОРЕНАЛЬНЫМ СИНДРОМОМ

В.И. Русин, Н.Н. Маляр

Определен уровень интоксикации расчётными методами у 25 пациентов с циррозом и у 25 пациентов с циррозом печени, осложнённым гепаторенальным синдромом. Показаны особенности механизмов продукции токсинов и повреждения биологических мишеней у этих пациентов. Предпринята попытка использования обменного плазмафереза в группе пациентов с гепаторенальным синдромом.

Ключевые слова: гепаторенальный синдром, цирроз печени, эндотоксемия, детоксикационная терапия.

FEATURES OF ENDOTOXEMIA FORMING AND APPLICATION OF DETOXICATION THERAPY IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATIC INSUFFICIENCY, COMPLICATED BY HEPATONEPHRIC SYNDROME

V.I. Rusin, N.M. Malyar

In research level of intoxication by calculation methods in 25 patients with a cirrhosis and in 25 patients with a cirrhosis, complicated by hepatonephric syndrome was found out. The features of mechanisms of toxins production and damage of biological targets for these patients were showed. The attempt of the exchange plasmapheresis use in the group of patients with a hepatonephric syndrome is carried out.

Key words: hepatonephric syndrome, hepatic cirrhosis, endotoxemia, detoxication therapy.

Поступила 31.08.09

УРОВЕНЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ У БОЛЬНЫХ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОЙ КАРДИОПАТИЕЙ И ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

В.В. Брек

Харьковский национальный медицинский университет

Изучены характерные особенности гормональных нарушений у больных при климактерических расстройствах и ишемической болезни сердца. Показано, что изменение физиологического уровня половых стероидных гормонов приводит к обменным нарушениям в сердечной мышце и, кроме того, создаются предпосылки для развития атеросклеротических изменений в сосудистом русле. При наличии у больных нарушений сердечного ритма отмечается наиболее значимое снижение уровня тестостерона. Изменения содержания в сыворотке крови прогестерона и эстрадиола, в отличие от тестостерона, оказываются значительно менее выраженными.

Ключевые слова: климактерическая кардиопатия, половые гормоны, ишемическая болезнь сердца.

Известно, что изменения со стороны сердечно-сосудистой системы на фоне климакса или других эндокринных расстройств, обусловленных заболеваниями половой сферы, в значительной степени связаны с нарушениями гормонального баланса [1–3]. Избыточный или недостаточный уровень половых стероидных гормонов предопределяет развитие дистрофических изменений в миокарде разной степени выраженности [3–5]. Наряду с этим создаются предпосылки для развития сосудистых атеросклеротических изменений, так как известно, что на фоне климакса развитие коронарного атеросклероза ускоряется [6–8]. Воздействие половых стероидных гормонов на сосудистую стенку неоднозначно [9–11]. Хотя имеющиеся данные свидетельствуют о том, что эстрогены снижают риск развития ишемической болезни сердца (ИБС), а андрогены такого действия не оказывают, тонкие механизмы участия половых гормонов в атерогенезе, в том числе у больных с дисгормональной кардиопатией, изучены недостаточно полно [2, 4, 6]. Изучение данного вопроса усложняется тем, что существует индивидуальная вариабельность уровня гормонов в крови у мужчин и у женщин [4, 11]. В связи с циклическим характером секреции половых гормонов их уровень удобнее изучать у мужчин [2, 4, 7].

Целью данного исследования было изучение особенностей гормонального спектра у больных климактерической кардиопатией (ККП) и ИБС.

Материал и методы. Изучали уровень половых стероидных гормонов у мужчин с ККП, а также с ИБС, развившейся на фоне климак-

терических нарушений. Было обследовано 48 пациентов в возрасте от 44 до 59 лет. Первую (контрольную) группу составили 12 практически здоровых мужчин; 2-ю – 13 больных с типичными клиническими и ЭКГ-признаками ККП; 3-ю – 12 мужчин со стенокардией напряжения, перенёвших в прошлом инфаркт миокарда; 4-ю – 11 больных ИБС, проявляющейся преимущественно нарушением сердечного ритма (суправентрикулярными и желудочковыми экстрасистолами). Диагноз ставился на основании клинических данных, ЭКГ-исследований, результатов нагрузочных проб, ЭхоКГ, медикаментозных тестов. Уровень половых гормонов в сыворотке крови определялся радиоиммунологическим методом с использованием стандартных тест-наборов. Кровь для исследования брали в первые 1–2 дня после поступления больных в стационар.

Результаты и их обсуждение. Данные о содержании в крови гормонов представлены в таблице. Как видно из данных таблицы, у больных ККП уровень тестостерона равен $(6,98 \pm 0,68)$ нг/мл, что достоверно выше, чем в группе здоровых лиц ($p_1 < 0,05$). Уровень прогестерона и эстрадиола также был выше, но различия не достигли статистической значимости ($p_1 > 0,05$). У больных ИБС (3-я и 4-я группы) содержание гормонов существенно отличалось от аналогичных показателей 1-й (контрольной) группы.

Так, уровень прогестерона у больных 3-й группы был достоверно выше, чем у лиц контрольной группы ($p_1 < 0,05$). При этом и уровень тестостерона оказался достоверно ниже, чем у лиц контрольной группы. Содержание эстрадиола оказалось выше у больных с приз-

Уровень половых гормонов у обследованных лиц ($M \pm t$)

Группа	Прогестерон	Тестостерон	Эстрадиол
1-я (n=12)	0,468±0,034	5,11±0,61	33,30±2,83
2-я (n=13)	0,545±0,041 $p_1 > 0,05$	6,98±0,68 $p_1 < 0,05$	35,81±2,96 $p_1 > 0,05$
3-я (n=12)	0,593±0,041 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	3,02±0,39 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	49,80±3,29 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
4-я (n=11)	0,629±0,049 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	2,98±0,31 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$	51,40±4,01 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$ $p_3 > 0,05$

Примечание. p_1 – достоверно в сравнении с 1-й (контрольной) группой; p_2 – в сравнении со 2-й группой; p_3 – в сравнении с 3-й группой.

наками ИБС на фоне климактерических нарушений по сравнению с лицами контрольной группы. Ещё более выраженными оказались изменения у больных 4-й группы (пациенты с аритмиями, которые развились во время климакса на фоне коронарного атеросклероза). Особо обращало на себя внимание увеличение содержания эстрадиола при относительно невысоком содержании тестостерона. Различия в сравнении с контрольной группой были достоверными ($p_1 < 0,05$). Снижение уровня тестостерона – важный объективный признак наступления мужского климакса [4, 6]. Нам не удалось выявить отчётливой связи между выраженностью нарушений, характерных для климакса, и степенью снижения тестостерона. Возможно, необходимо большее число наблюдений.

Уровень прогестерона у больных с суправентрикулярными и желудочковыми экстрасистолами был существенно выше, чем у здоровых лиц ($p_1 < 0,05$).

При сравнительной оценке уровня половых стероидных гормонов у больных ККП (2-я группа) и пациентов, у которых наряду с климактерическим синдромом отмечались признаки ИБС (3-я группа), не отмечено достоверного различия между содержанием прогестерона. В то же время уровень тестостерона у больных 3-й группы был достоверно ниже, чем у больных 2-й группы. Уровень эстрадиола у больных 3-й группы достоверно превышал аналогичный показатель больных 2-й группы ($p_2 < 0,05$).

Нам не удалось обнаружить существенных различий между уровнем половых стероидных гормонов у больных 3-й и 4-й групп ($p_3 > 0,05$ во всех случаях). Уровень прогестерона у больных 4-й группы достоверно не отличался от аналогичного показателя у паци-

ентов 2-й группы ($p_2 > 0,05$). Уровень тестостерона у больных с аритмиями был значимо ниже, чем у больных с дисгормональной кардиопатией ($p_2 < 0,05$). Содержание эстрадиола у больных 4-й группы было достоверно выше, чем у пациентов 2-й группы ($p_2 < 0,05$).

Полученные нами данные требуют объяснения. Опубликованные к настоящему времени работы свидетельствуют о том, что изменение физиологических концентраций в крови тестостерона и эстрадиола способствует развитию дислипидемий – важнейшего фактора риска ИБС [2, 10, 11]. Ранее также сообщалось, что терапия тестостероном у больных с климактерическими нарушениями может оказывать антиангинальный эффект [5, 10]. Это связано в первую очередь с понижением тонуса коронарных сосудов, улучшением коллатерального кровообращения [4, 9]. Наряду с этим тестостерон оказывает и прямое воздействие на миокард, улучшает процессы реполяризации, уменьшает степень депрессии сегмента ST [1, 2, 5]. На фоне высокого уровня тестостерона ИБС протекает легче [5]. Значительное, часто быстрое снижение тестостерона у мужчин в климактерическом периоде, когда отмечается активация симпатoadренальной системы [1, 2, 9], системы ренин-ангиотензин-альдостерон [7, 10], способствует возникновению коронарного синдрома, создаются предпосылки для возникновения нарушений ритма [1, 5, 7]. Это может существенно влиять на дальнейшее течение заболевания.

Выводы

1. Климактерическая кардиопатия развивается на фоне выраженных дисгормональных нарушений. Изменение физиологического уровня половых стероидных гормонов приводит к развитию дисметаболических изменений

в миокарде, створює умови для розвитку атеросклеротических поразень в сосудах.

2. Найбільш значиме зниження рівня тестостерону спостерігається у хворих при наявності супутніх порушень серце-

ного ритма (суправентрикулярної і желудочкової екстрасистої).

3. Змінення рівня таких гормонів, як прогестерон і естрадіол, в порівнянні з тестостероном, виявляються менш вираженими.

Література

1. *Славина Е.С.* Пораження серця і судин при захворюваннях залоз внутрішньої секреції: Руківодство по кардіології. Під ред. Е.І. Чазова. М.: Медицина, 1982. Т. 4: 5–49.
2. *Моисеев В.С., Карпова Л.П., Бобков А.И.* Сполучення статевих стероїдних гормонів і кортизолу в крові хворих з різними формами ІБС і вегетативно-ендокринної кардіоміодистрофії. *Клініч. медицина* 1985; 2: 50–53.
3. *Tepperman J., Tepperman H.M.* Metabolic and endocrine physiology an introductory text. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1987. 656 p.
4. *Ардашев В.Н., Потехин Н.П., Фурсов А.Н., Захаров А.Н.* Клінічне значення окремих компонентів метаболічного синдрому. *Кардіоваск. терапія і профілактика* 2008; 7, 6: 33–34.
5. *Статт Р.У.* Гормони і атеросклероз. Пер. з англ. М.: Медицина, 1985. 240 с.
6. *Беленков Ю.Н.* Кардіоміопатії: Рациональна фармакотерапія серцево-судинних захворювань. Під ред. Е.І. Чазова, Ю.Н. Беленкова. М.: Литтерра, 2005: 431–452.
7. *Моисеев В.С., Сумароков А.В., Стяжкин В.Ю.* Кардіоміопатії. М.: Медицина, 1993. 176 с.
8. *Чарикова Е.И.* Атерогенна дисліпідемія, асоційована з низьким рівнем дигідроепіандростерона-сульфату в сироватці крові. *Кардіоваск. терапія і профілактика* 2008; 7, 6: 398–399.
9. *Barrett-Connor E., Virgil Brown W., Turner J. et al.* Heart disease risk factors and hormone use in postmenopausal. *JAMA* 1979; 241 (20): 2167–69.
10. *Mahley R.W., Weisgraber K.H., Farese R.V.* Disorders of lipid metabolism. *Williams Textbook of Endocrinology*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001: 1108–36.
11. *Умаров Р.Т.* Смертність чоловіків з різними формами ІБС. *Кардіоваск. терапія і профілактика* 2008; 7, 6: 374.

РІВЕНЬ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ У ХВОРИХ КЛІМАКТЕРИЧНОЮ КАРДІОПАТІЄЮ ТА ІШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ

В.В. Брек

Вивчені характерні особливості гормональних порушень у хворих при клімактеричних розладах і ішемічній хворобі серця. Показано, що зміна фізіологічного рівня статевих стероїдних гормонів веде до обмінних порушень в міокарді і, крім того, виникають умови для розвитку атеросклеротических уражень у судинному руслі. При наявності порушень серцевого ритму спостерігається найбільш значне зниження рівня тестостерону. Рівень інших статевих гормонів прогестерону і естрадіолу, на відміну від тестостерону, знижується в значно меншій мірі.

Ключові слова: клімактерична кардіопатія, статеві гормони, ішемічна хвороба серця.

LEVEL OF SEXUAL HORMONES IN PATIENTS WITH CLIMACTERIC CARDIOPATHY AND ISCHEMIC HEART DISEASE

V.V. Brek

The typical features of hormonal disorders in the patients with climacteric cardiopathy and ischemic heart disease have been studied. It has been shown, that changes of physiological level of sexual steroid hormones are caused of metabolic disorders in the myocardium and apart from have precondition for the development of atherosclerotic lesions. The level of testosterone is decreased in the patients with ischemic heart disease and arrhythmias. The disorders of levels of progesterone and estradiol are less marked in these patients.

Key words: climacteric cardiopathy, sexual steroid hormones, ischemic heart disease.

Поступила 30.09.09

ПЕДІАТРІЯ

ТРОПОНІН І У ДІТЕЙ З ПРИРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ СЕРЦЯ
В ДО- І ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ*М.О. Гончарь, Г.С. Сенаторова**Харківський національний медичний університет*

Наведені дані літератури про можливість використання біомаркерів для діагностики міокардіальної дисфункції у пацієнтів з серцево-судинною патологією, а також дані власних спостережень 160 дітей з природженими вадами серця. Обґрунтована доцільність визначення плазмової концентрації тропоніну І для діагностики пошкодження міокарда у дітей з природженими вадами серця.

Ключові слова: природжені вади серця, тропонін І, міокардіальна дисфункція, діагностика.

Відомо, що у частини пацієнтів з хворобами серця клінічній маніфестації серцевої недостатності (СН) передують безсимптомна дисфункція шлуночків, яку можна виявити при ультразвуковому дослідженні серця [1]. Точних даних про кількість дітей з СН не існує, а найчастішими причинами її розвитку вважають природжені вади серця, особливо в періоді новонародженості і в грудному віці [2, 3]. Причинно-наслідкові фактори розвитку СН у дітей з різними гемодинамічними типами природжених вад серця досить складні, але в цілому їх можна вважати найважливішими при формуванні навантаження великими об'ємами крові внаслідок патологічного шунтування, перевантаження опором, гіпоксичного або ішемічного пошкодження міокарда [4]. Розвиток синдрому СН у дітей з природженими вадами серця має ряд особливостей. Нерідко у малюків формується лівошлуночкова дисфункція, яка досить швидко трансформується у бівентрикулярну; іноді правошлуночкова недостатність є більш вираженою [4, 5]. Може довготривало зберігатися неушкодженою систолічна функція лівого шлуночка (ЛШ) з наступним бурхливим розвитком синдрому гострої СН [6, 7]. Найчастіші природжені вади серця (дефект міжпередсердної перегородки, дефект міжшлуночкової перегородки, тетрада Фалло та ін.), як правило, не проявляються СН з періоду новонародженості [8]. Коли вада не є критичною і дитина не потребує невідкладної оперативної корекції, але має помірне об'ємне перевантаження серця, виникає низка питань щодо оптимальної лікувальної тактики [4]. Адже СН при такій ваді

може тривалий час залишатися субклінічною, а потім маніфестувати досить швидко і набути прогредієнтного перебігу на фоні будь-якого інфекційного захворювання [2]. Часом у дітей раннього віку буває досить складно виділити клінічні стадії і ступінь тяжкості СН через швидку динаміку розвитку патологічного процесу, лабільність клінічних симптомів, які можуть бути пов'язані з екстракардіальними причинами [9]. Задихка і тахікардія у дітей посилюються під час плачу або годування, а також внаслідок дизрегуляторних впливів перинатального походження з боку ЦНС. Збільшення печінки може бути зумовлене не лише гемодинамічними чинниками, а й анемією, рахітом, гіпотрофією. Доклінічну стадію СН можна виявити лише за допомогою інструментальних методів діагностики. В той же час відомо, що після маніфестації СН тривалі гемодинамічні порушення у пацієнтів з природженими вадами серця можуть призводити до незворотних змін в міокарді [10–12], які навіть після адекватної хірургічної корекції несприятливо впливають як на перебіг найближчого післяопераційного періоду, так і на функціональний стан серцево-судинної системи у віддалені строки спостереження [9, 13, 14]. Відомо, що адекватний захист міокарда при корекції природжених вад серця є одним із важливіших факторів досягнення позитивного результату [11]. Л.М. Макаров вважає природжені вади серця одним із чинників ішемічних змін міокарда у дітей [3]; Н.П. Котлукова вважає важливим фактором дезадаптивного ремоделювання серця у дітей раннього віку вплив гіпоксії на міокард і його ушкод-

ження [3]. У зв'язку з цим виникає потреба в ретельній оцінці функціонального стану міокарда у пацієнтів з природженими вадами серця з метою попередження його дисфункції та тяжкого ускладнення природного перебігу СН. Суттєве доповнення до можливостей УЗД міокардіальної дисфункції можна отримати, використовуючи біохімічні методи, які допоможуть визначити пошкодження міокарда. Тропонін (Tn) є універсальним для пошкодження м'язової мускулатури протеїном, що локалізується на тонких міофіламентах її скорочувального апарата. Доведена висока специфічність TnT і TnI щодо ушкодження міокарда [15–18]. Автори [18] встановили підвищення рівня тропоніну у пацієнтів зі зниженими показниками швидкості скорочення міокарда і значною гіпертрофією міжшлуночкової перегородки. Автори [19] пропонують вважати підвищення концентрації TnI індикатором субклінічного ураження кардіоміоцитів і прогресування термінальної гіпертрофії міокарда.

Метою дослідження стало удосконалення діагностики міокардіальної дисфункції у дітей з природженими вадами серця шляхом визначення плазмової концентрації тропоніну (TnI).

Матеріал і методи. Обстежено 160 пацієнтів у віці від 1 місяця до 16 років з природженими вадами серця (ПВС), 90 (56,2 %) хлопчиків і 70 (43,8 %) дівчинок. Клініко-анамнестичне і інструментальне дослідження включали ЕКГ в 12 відведеннях, рентгенографію, доплерокардіографію із визначенням градієнта тиску між правим шлуночком (ПШ) і легеневою артерією, середнього тиску в легеневій артерії за методом Kitabatake, градієнта тиску між лівим і правим шлуночками у хворих з септальними дефектами; систолічної функції ЛШ і припливного відділу ПШ методом Simpson, діастолічної функції шлуночків серця на основі аналізу трансмітрального і трансстрикспідального потоків. Досліджено плазмову концентрацію TnI (DAI, США) в усіх пацієнтів. До аномальних показників TnI відносили його концентрацію в плазмі крові, вищу за 0,5 нг/мл.

Результати та їх обговорення. Дітей було розподілено на дві групи: I – пацієнти з ПВС

до оперативної корекції, II – прооперовані пацієнти з ПВС. Дітей обох груп розподілили на дві підгрупи: з нормальним (I) або підвищеним (II) рівнем TnI. Дітей з ПВС до оперативного лікування було 50 (31,3 %), після – 110 (68,7 %). До гемодинамічної групи вад з гіперводемією малого кола кровообігу віднесено 98 (61,2 %) пацієнтів (31 до і 67 після операції), зі збідненим кровотоком в малому колі кровообігу – 44 (27,5 %; 11 до і 33 після корекції); з незмінним – 18 (11,2 %) обстежених. Фізичний розвиток відповідав віковій нормі у 91 (56,8 %) дитини, був зниженим у 69 (43,2 %) дітей. Клінічні прояви недостатності кровообігу виявлені у 61 (38,1 %) дитини. Підвищення тиску в легеневій артерії діагностовано у 35 (21,8 %) дітей.

Проведені розрахунки виявили, що середні значення плазмової концентрації TnI у дітей з ПВС в до- і віддаленому післяопераційному періодах (I і II групи) достовірно не відрізнялись і складали відповідно: медіана показника – Me (I)=0,10 нг/мл, інтерквартильний розмах (тобто діапазон, до якого належить 50 % варіації) 0–1,14 нг/мл; Me (II)=0,16 нг/мл, інтерквартильний розмах 0,09–0,25 нг/мл. Серед дітей, яким оперативне лікування вади ще не було проведено, у 33 (66,0 %) плазмова концентрація TnI дорівнювала нормі: Me I (1)=0 нг/мл; інтерквартильний розмах 0–0,09 нг/мл, у 17 (34,0 %) – була підвищеною: Me I(2)=1,22 нг/мл; інтерквартильний розмах 1,13–1,85 нг/мл. Серед прооперованих пацієнтів нормальний рівень TnI встановлено у 91 (83 %): Me II(1)=0,12 нг/мл, інтерквартильний розмах 0,08–0,19 нг/мл; підвищений – у 19 (17 %): Me II(2)=1,0 нг/мл, інтерквартильний розмах 0,96–1,76 нг/мл. Розподіл дітей на групи (до і після оперативної корекції вади) в залежності від гемодинамічної належності вади і нормального чи підвищеного рівня плазмової концентрації TnI представлений в табл. 1.

У дітей з ПВС у межах нормальних значень тропоніну [(група I(1))] встановлено вірогідний середньої сили кореляційний зв'язок між показником TnI і віком пацієнтів ($r=0,38$; $p=0,04$), ростом ($r=0,40$; $p=0,04$), масою тіла

Таблиця 1. Розподіл хворих з природженими вадами серця в залежності від гемодинамічної групи вади і рівня тропоніну I

Гемодинамічна група	Вміст тропоніну у хворих груп*			
	I (до операції)		II (після операції)	
	норма	вище норми	норма	вище норми
100 (зі збагаченим МКК)	19 (61,29)	12 (38,71)	51 (85,00)	9 (15,00)
200 (з незмінним МКК)	6 (75,00)	2 (25,00)	8 (72,73)	3 (27,27)
300 (зі збідненим МКК)	8 (72,73)	3 (27,27)	32 (82,05)	7 (17,95)

* У дужках – у %.

($r=0,36$; $p=0,05$). Виявлені кореляційні зв'язки з товщиною стінок ЛШ ($r=0,51$; $p=0,01$), діастолічним об'ємом ЛШ ($r=0,44$; $p=0,05$), а зворотний кореляційний зв'язок – з серцевим індексом ($r=-0,55$; $p=0,01$), фракцією викиду ЛШ ($r=-0,51$; $p=0,01$), швидкістю циркуляторного скорочення волокон міокарда ($r=-0,64$; $p=0,01$). У межах групи з підвищеним тропоніном [(група І(2)] між показником TnI і віком пацієнтів встановлено вірогідний високої сили зворотний зв'язок ($r=-0,68$; $p=0,01$), між TnI і ростом ($r=-0,53$; $p=0,03$), TnI і масою тіла ($r=-0,50$; $p=0,04$). Наведені дані можуть свідчити про більшу вірогідність пошкодження міокарда у дітей раннього віку з прогресуючою гіпотрофією. Виявлено вірогідний високої сили зв'язок між TnI і порушеннями процесів реполяризації міокарда за даними ЕКГ ($r=0,68$; $p=0,01$), швидкістю прискорення потоку у вихідному тракті ПШ ($r=0,67$; $p=0,02$), TnI і діаметром легеневої артерії ($r=-0,68$; $p=0,01$). Встановлено сильний зворотний кореляційний зв'язок TnI з градієнтом тиску між шлуночками серця при наявності патологічного трансептального сполучення, що може пояснюватись погіршенням функції міокарда ПШ при формуванні легеневої гіпертензії ($r=-0,95$; $p=0,05$). Діти групи ІІ(2), прооперовані з підвищеним TnI, були вірогідно молодшими, ніж діти групи ІІ(1), прооперовані з TnI у нормі. Ме ІІ(1) складала 8 років, інтерквартильний розмах 3,25–13 років; Ме ІІ(2)–4 роки, інтерквартильний розмах 1,6–9,0 років відповідно (рис. 1). Враховуючи відсутність значного розмаху в середньому віці проведення кардіохірургічного втручання у дітей обох груп, можна вважати, що ці показники відображують тенденцію до поступової нормалізації показників тропоніну у віддаленому післяопераційному катамнезі.

У той же час встановлено, що у прооперованих пацієнтів індекс ударного викиду ЛШ

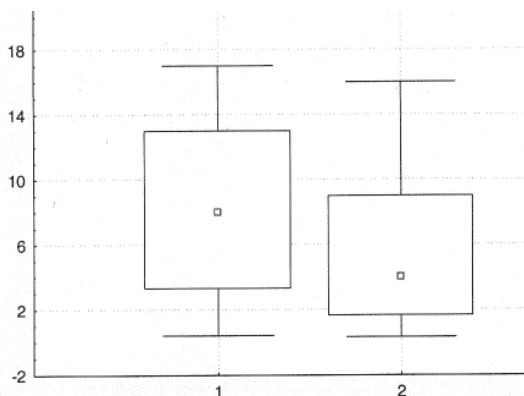


Рис. 1. Вік пацієнтів з природженими вадами серця у віддаленому післяопераційному катамнезі в групах з нормальним рівнем TnI (1) і з підвищеним (2)

вірогідно ($p=0,04$) нижчий у дітей з підвищеним рівнем TnI (рис. 2). Медіана показника в групі з нормальним рівнем TnI [Ме ІІ(1)] складала 21,7, інтерквартильний розмах 16,7–31,6; медіана показника в групі дітей з підвищеним рівнем TnI [Ме ІІ(2)] складала 15,5, інтерквартильний розмах 11,1–26,5.

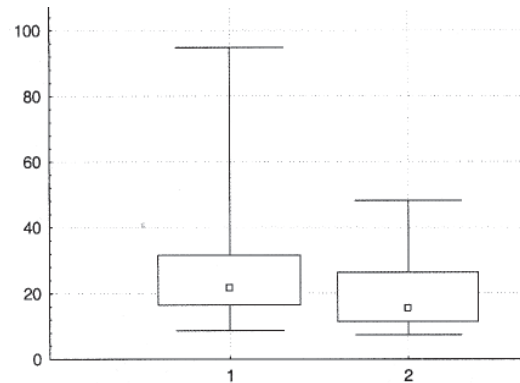


Рис. 2. Індекс ударного об'єму лівого шлуночка у пацієнтів з природженими вадами серця у віддаленому післяопераційному катамнезі в групах з нормальним рівнем TnI (1) і з підвищеним (2)

Дані розподілу частоти корекції природженої вади серця у дітей з нормальним і підвищеним рівнем TnI наведені в табл. 2.

Із табл. 2 видно, що кількість хворих з підвищеним рівнем TnI збільшилась при наявності в анамнезі паліативного етапу корекції [27 % в групі ІІ(2)] в порівнянні з частотою його підвищення у пацієнтів, які одразу були прооперовані радикально [16 % в групі ІІ(1), $p=0,05$].

Проведені розрахунки виявили статистично достовірні розбіжності між групами прооперованих дітей з нормальним і підвищеним рівнем тропоніну І за такими ознаками: рівень плазмової концентрації TnI, наявність недостатності кровообігу, легеневої гіпертензії, вік проведення радикальної корекції вади, індекс ударного об'єму ЛШ, швидкість скорочення волокон міокарда ($p<0,05$ для всіх показників). Також пацієнти вказаних груп мали вірогідні розбіжності за наявності дисфункції трикуспідального клапана, трикуспідальної регургітації і залишкового градієнта тиску на клапані легеневої артерії з вірогідним підвищенням значень тропоніну І при наявності означеної патології ($p<0,05$).

Виявлене підвищення плазмової концентрації тропоніну І у обстежених пацієнтів потребує індивідуальної комплексної оцінки і подальшого вивчення. Нами враховувались наявність клінічних ознак СН, змін на ЕКГ, обумовлених ішемією міокарда, ультразвукові характеристики систолічної і діастолічної функцій шлуночків, вираженість гіпер-

Таблиця 2. Розподіл частоти паліативного етапу корекції природжених вад серця в групах з різним рівнем тропоніну I

Рівень ТnI	Число пацієнтів	
	прооперовані радикально (I)	у яких етап корекції передував радикальному (II)
Нормальний (1)	95	22
Підвищений (2)	18	8
Разом	113	30

трофії міокарда, дилатації порожнин серця, можливість ураження кардіоміоцитів від гіпоксії та гіпоперфузії коронарної і некоронарної етіології. Навіть при відсутності клінічних ознак СН і збереженій систолічній функції ЛПШ інтерпретація підвищених значень вмісту тропоніну в крові у 36 (22,0 %) досліджених дітей з ПБС розцінювалось як важлива ознака міокардіальної дисфункції, що викликала необхідність вживання певних терапевтичних заходів і призначення індивідуальних, більш ранніх термінів хірургічної корекції.

Висновки

1. Виявлене підвищення рівня тропоніну I у частини обстежених пацієнтів з природженими вадами серця в до- і віддаленому післяопераційному періоді свідчить про ураження міокарда, генез якого потребує уточнення.

2. Встановлені кореляційні залежності в межах груп нормального і підвищеного тропоніну I з вираженістю процесів ремоделювання

міокарда (товщиною стінок, діастолічним об'ємом лівого шлуночка, вираженістю регургітації на трикуспідальному клапані, транспульмональної регургітації), показниками систолічної (фракція викиду, швидкість циркуляторного скорочення волокон міокарда, серцевий індекс) і діастолічної функції шлуночків, а також з нутритивним статусом дитини обґрунтовують доцільність проведення подальших досліджень для поліпшення діагностики міокардіальної дисфункції, прогнозування розвитку серцевої недостатності, індивідуалізації терапії і реабілітаційних заходів у дітей з природженими вадами серця.

Вважаємо доцільним продовжити подальші дослідження в напрямку використання біомаркерів для поліпшення діагностики міокардіальної дисфункції, прогнозування розвитку серцевої недостатності, індивідуалізації терапії і реабілітаційних заходів у дітей з природженими вадами серця.

Література

1. Амосова Е.Н. Діагностика та лікування хронічної серцевої недостатності. Серце і судини 2006; 1: 12–19.
2. Практическое руководство по детским болезням. Кардиология и ревматология детского возраста. Под ред. Г.А. Самсыгиной и М.Ю. Щербаковой. М.: Медпрактика, 2004: 360–393.
3. Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни. Под ред. М.А. Школьниковой, Л.А. Кравцовой. М.: Медпрактика–М, 2002: 113–124.
4. Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца: Руководство для педиатров, кардиологов, неонатологов. М.: Теремок, 2005. 381 с.
5. Шарыкин А.С. Постсиндромная терапия при врожденных пороках сердца у новорожденных и грудных детей. Врожденные и приобретенные пороки сердца: Матер. III Всерос. семинара памяти проф. Н.А. Белоконой. Под ред. проф. В.И. Макаровой. Архангельск, 2003: 147–156.
6. Бухарин В.А., Семеновский М.Л., Керцман В.П. Причины острой сердечной недостаточности в хирургии пороков и заболеваний сердца. Вестник АМН СССР 1982; 8: 32–38.
7. Сенаторова А.С., Гончарь М.А., Страшок А.И., Бойченко А.Д. Тактика наблюдения и лечение детей с врожденными пороками сердца. Совр. педиатрия 2006; 2 (11): 123–125.
8. Белоконой Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей: Руководство для врачей. В 2 томах. М.: Медицина, 1987. 918 с.
9. Педіатричні аспекти ведення дітей з природженими вадами серця. За ред. О.П. Волосовця, Г.С. Сенаторової, М.О. Гончарь. Тернопіль: ТДМУ, 2008. 175 с.
10. Волосовец А.П., Кривопустов С.П. Инсульт головного мозга и инфаркт миокарда у детей: современный взгляд на проблему. Здоровье ребенка 2008; 3: 63–69.
11. Лазоришинец В.В., Емец И.Н., Кваша А.И. и др. Сравнительная характеристика методов защиты миокарда при коррекции врожденных пороков сердца с применением искусственного кровообращения у детей раннего возраста. Укр. кардиол. журн. 2000; 5–6: 80–82.
12. Струков А.Л., Серов В.В. Патологична анатомія. Харків: ФАКТ, 2004: 693–694.
13. Сенаторова А.С., Гончарь М.А., Страшок А.И. и др. Сердечная недостаточность у детей с врожденными пороками сердца в послеоперационном периоде. Таврич. мед.-биол. вестник 2007; 10, 2: 111.
14. Katus H.A., Giannitsis E., Jaffe A.S., Thygesen K. Higher sensitivity troponin assays: Quo vadis? Eur. Heart J. 2009; 30: 127–128.

15. Егорова М.О. Биохимическое обследование в клинической практике. М.: Практик. медицина. 2008; 120–122.

16. Трифонов И.Р. Биохимические маркеры некроза миокарда. Ч. I. Общая характеристика биомаркеров. Их применение для диагностики инфаркта миокарда: обзор современных рекомендаций. Кардиология 2001; 11: 93–98.

17. Sabatine M.S., Morrow D.A., de Lemos J.A. et al. Detection of acute changes in circulating troponin in the setting of transient stress test-induced myocardial ischemia using the ultrasensitive assay: results from TIMI 35. Eur. Heart J. 2009; 30: 162–169.

18. Thygesen K., Alpert J.S., White H.D. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. Eur. Heart J. 2007; 28: 2525–38.

19. Cambronero F., Marin F., Roldan V. et al. Biomarkers of pathophysiology in hypertrophic cardiomyopathy. Eur. Heart J. 2009 Jan.; 30: 139–151.

ТРОПОНИН I У ДЕТЕЙ С ВРОЖДЁННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА В ДО- И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

М.А. Гончарь, А.С. Сенаторова

Приведены данные литературы о возможности использования биомаркеров для диагностики миокардиальной дисфункции у пациентов с сердечно-сосудистой патологией и данные собственных наблюдений 160 детей с врождёнными пороками сердца. Обоснована целесообразность определения плазменной концентрации тропонина I для диагностики повреждения миокарда у детей с врождёнными пороками сердца.

Ключевые слова: врождённые пороки сердца, тропонин I, миокардиальная дисфункция, диагностика.

TROPONIN I IN CHILDREN WITH CONGENITAL HEART DISEASE IN PRE- AND POSTOPERATIVE PERIOD

M.O. Gonchar, G.S. Senatorova

An article contains modern data concerning the possible use of biomarkers in diagnostics of the myocardial dysfunction in patients with cardiovascular pathology. 160 own patients with congenital heart disease are presented. The use of defining the troponin I plasma concentration in the diagnostics of myocardial injury in children with congenital heart disease is justified.

Key words: congenital heart disease, troponin I, myocardial dysfunction, diagnostics.

Поступила 01.08.09

ВАРИАНТЫ ЭКЗОКРИННОЙ ДИСФУНКЦИИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

О.В. Николаева, Ферас ДЖ.Н. Абухалил

Харьковский национальный медицинский университет

Обследовано 105 детей 6–17 лет с хронической гастродуоденальной патологией. Преобладающим вариантом экзокринной дисфункции поджелудочной железы (ПЖ) является диспанкреатизм; гиперпанкреатизм у больных имеет место в 2,8 раза реже, гипопанкреатизм встречается наиболее редко. Изучение уровня ферментемии позволило выявить у пациентов с диспанкреатизмом 14 вариантов дисферментемии. Клиническая симптоматика, изменения, выявленные в копрограмме и при УЗИ ПЖ, достаточно информативны для диагностики дисфункции ПЖ, но её вариант можно установить, лишь исследуя уровень панкреатических ферментов. Выявление дисферментемии и изучение механизмов, лежащих в её основе, способствуют совершенствованию терапии детей с хронической патологией ЖКТ.

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

Заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) занимают одно из ведущих мест в структуре патологии детского возраста, и их распространённость в последние годы возрастает [1]. Актуальной проблемой современной детской гастроэнтерологии является патология поджелудочной железы (ПЖ). Её поражение может наблюдаться практически при всех заболеваниях ЖКТ [2, 3]. Несмотря на достижения современной медицины, диагностика и лечение заболеваний ПЖ представляют серьёзную медико-социальную проблему [2, 4]. Одним из наименее изученных вопросов современной клинической панкреатологии являются функциональные нарушения ПЖ [5, 6]. К ним относятся состояния, сопровождающиеся изменениями панкреатической секреции при отсутствии морфологических изменений. Нарушения секреторной функции ПЖ могут проявляться в виде гиперпанкреатизма (увеличения объёма секрета, синтеза бикарбонатов и ферментов), гипопанкреатизма (снижения секреторной активности) и диспанкреатизма (нарушения выработки одних ферментов при нормальном или повышенном уровне других) [7]. Поскольку функциональные нарушения ПЖ являются основой формирования воспалительных изменений, их своевременная диагностика и лечение у детей способствуют предотвращению возникновения панкреатитов и их осложнений как у детей, так и у взрослых.

Целью данного исследования явилось изучение вариантов нарушения экзокринной

функции ПЖ у детей с хроническими заболеваниями пищеварительной системы.

Материал и методы. Обследовано 105 детей 6–17 лет, находившихся на лечении в Харьковской областной детской клинической больнице по поводу обострения хронической патологии органов пищеварения. Количество мальчиков и девочек было практически одинаково (соответственно 48,6 и 51,4 %, $p > 0,05$). Наибольший удельный вес составили дети старше 11 лет – 73 (68,5 %, $p < 0,001$). Верификация диагноза проводилась на основании тщательного клинико-лабораторного и инструментального обследования больных. Всем детям проведено эзофагогастродуоденоскопическое исследование (эндоскопом GIF P-30 фирмы «Olympus», Япония). Состояние функции ПЖ оценивали на основании копроскопического исследования, ультразвукового исследования ПЖ (аппаратом SAL-110 фирмы «Toshiba», Япония), исследования в сыворотке крови α -амилазы, липазы (биохимическим методом), трипсина (радиоиммунологическим методом). Полученные данные статистически обработали.

Результаты и их обсуждение. Изучение уровня ферментемии у больных показало отклонения от нормы содержания липазы у 89,5 % ($p < 0,001$), трипсина у 87,0 % ($p < 0,001$), амилазы у 83,7 % ($p < 0,001$). Анализ характера изменений ферментемии позволил выделить у больных три варианта дисфункции ПЖ: гиперпанкреатизм (1-я группа) – у 26 (24,8 %), гипопанкреатизм (2-я группа) – у 6

(5,7 %) и диспанкреатизм (3-я группа) – у 73 (69,5 %). Нормального уровня всех трёх панкреатических ферментов у больных не было. В 1-й и 3-й группах несколько больше было девочек: (53,8±9,9) % ($p>0,05$) и (54,8±5,8) % ($p>0,05$) соответственно, во 2-й группе было 100 % мальчиков. Таким образом, в нашем исследовании гипопанкреатизм у мальчиков наблюдался достоверно чаще ($p<0,001$), чем у девочек. В 1-й и 3-й группах преобладали дети старше 11 лет: (69,2±9,2) % ($p<0,001$) и (71,2±5,3) % ($p<0,001$) соответственно, в то время как во 2-й группе младших школьников было (66,7±21,0) %. Средний возраст больных в 1-й, 2-й и 3-й группах существенно не различался и составлял соответственно (12,9±0,5), (11,2±1,6) и (12,9±0,3) лет. Средняя продолжительность заболевания наибольшей была у больных 2-й группы – (4,2±1,7) лет, в 1-й и 3-й группах она составила (3,0±0,6) и (2,5±0,3) лет соответственно.

Таблица 1. Частота встречаемости основных жалоб пациентов (в % от кол-ва детей)

Жалобы	1-я группа (n=26)	2-я группа (n=6)	3-я группа (n=73)
Снижение аппетита	11,5±6,3	16,7±16,7	28,8±5,3 [#]
Повышенная утомляемость	15,4±7,2	33,3±21,1	16,4±4,3
Цефалгии	46,2±9,9	33,3±21,1	45,2±5,8
Боль в животе	88,5±6,3*	100,0*	94,5±2,6*
Тошнота	84,6±7,2*	50,0±22,4	67,1±5,5* [#]
Рвота	34,6±9,5	33,3±21,1	20,5±7,4
Изжога	30,8±9,2	33,3±21,1	26,0±5,1
Отрыжка	15,4±7,2 [^]	0	21,9±4,8 [@]
Чувство горечи во рту	11,5±6,3	0	8,2±3,2
Неустойчивый стул	0	0	4,1±2,3
Запоры	26,9±8,8	16,7±16,7	16,4±4,3

Примечание. * $p<0,001$, внутригрупповое сравнение; [#] $p<0,05$, по сравнению с 1-й и 2-й группой соответственно; [@] $p<0,01$, по сравнению со 2-й группой.

Таблица 2. Особенности анамнеза жизни пациентов, предрасположенных к развитию патологии поджелудочной железы (в % от кол-ва детей)

Данные анамнеза	1-я группа (n=26)	2-я группа (n=6)	3-я группа (n=73)
Патологическое течение беременности	53,8±9,9	33,3±21,1	39,7±5,7
Патологическое течение родов	5,4±7,2	33,3±21,1	26,0±5,1
Асфиксия	19,2±7,8	33,3±21,1	24,7±5,0
Низкая масса тела при рождении	11,5±6,3	16,7±16,7	16,4±4,3
Раннее искусственное вскармливание	53,8±10,0	80,0±17,9*	59,7±5,7*
Аллергический анамнез	26,9±8,8	16,7±16,7	8,2±3,2 [#]
Отягощенность семейного анамнеза по патологии пищеварительной системы	38,5±9,7	66,7±21,1	32,9±5,5
Отягощенность семейного анамнеза по сахарному диабету	23,1±8,4	16,7±16,7	12,3±3,8

Примечание. $p<0,05$: * внутригрупповое сравнение; [#] сравнение с 1-й группой.

Основные жалобы, которые больные дети предъявляли при поступлении в стационар, приведены в табл. 1. Наиболее часто больные всех групп жаловались на боли в животе, тошноту, рвоту, изжогу, цефалгии. Небольшие различия между группами заключались в большей частоте снижения аппетита и отрыжки у больных с диспанкреатизмом (3-я группа) и большей частоте тошноты и запоров у больных с гиперпанкреатизмом (1-я группа).

При изучении анамнеза жизни пациентов мы обратили внимание на то, что более половины детей во всех группах находились на раннем искусственном вскармливании или вскармливании искусственно с рождения, более трети из них имеют отягощенный семейный анамнез по заболеваниям органов пищеварительной системы (табл. 2). У больных 1-й группы в 2–3 раза чаще, чем у больных 2-й и 3-й групп, наблюдалась отягощенность аллергического анамнеза и почти в 2 раза

чаще имелись близкие родственники, страдающие сахарным диабетом.

Ведущими клиническими проявлениями заболевания у больных всех групп были умеренная бледность кожи: (61,5±9,7), (80,0±17,9) и (60,3±5,8) %; обложенность языка беловатым налётом: (92,3±5,3), 100 и (89,0±3,6) %; болезненность пальпации живота в эпигастральной области: (92,3±5,3), (83,3±16,7) и (94,5±2,7) %; положительные пузырные симптомы: (53,8±9,9), (16,7±16,7) и (45,2±5,8) %; положительные панкреатические симптомы: (46,2±9,9), (33,3±21,1) и (45,2±5,8) %. При межгрупповом сравнении не выявлено достоверных отличий клинической симптоматики и её особенностей, которые позволили бы судить о характере панкреатической дисфункции.

В результате всестороннего углублённого обследования у всех больных была диагностирована различная патология пищеварительной системы. Заболевания, наиболее часто встречающиеся у больных, представлены в табл. 3. Во всех группах преобладали болезни хроническим гастродуоденитом и заболеваниями желчевыводительной системы (в 1-й группе – 88,4 %, $p < 0,001$; во 2-й – 50,0 %; в 3-й – 85,0 %, $p < 0,001$). Следует отметить, что у больных с диспанкреатизмом (3-я группа) по

сравнению с детьми с гиперпанкреатизмом (1-я группа) в 3,6 раза чаще имела место 1-я стадия язвенной болезни 12-перстной кишки («свежие» язвы), в 2,5 раза ($p < 0,05$) чаще наблюдался хронический холецистохолангит, почти в 2 раза чаще – гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), вдвое реже – дуоденогастральный рефлюкс и на 20,7 % ($p < 0,05$) реже дискинезия желчевыводящих путей.

Копрологическое исследование было проведено у 73 больных. У 61 (83,6 %) из них при копроскопии отмечалось наличие остатков пищевых продуктов в количествах, превышающих нормальный уровень, что может быть обусловлено дисфункцией ПЖ. Таковые имели место у (70,6±11,4) % ($p < 0,001$) больных с гиперпанкреатизмом (1-я группа), 100 % ($p < 0,05$) больных с гипопанкреатизмом (2-я группа) и (86,5±4,7) % ($p < 0,001$) детей с диспанкреатизмом (3-я группа). При межгрупповом сравнении установлена достоверность отличий частоты встречаемости у больных амилореи и креатореи: у детей с гиперпанкреатизмом они наблюдались существенно реже, чем у детей с гипо- и диспанкреатизмом (табл. 4). Стеаторея (1-го типа) чаще имела место у детей 1-й и 2-й групп. В целом патологические изменения в копрограмме были более выражены у больных с гипопанкреатиз-

Таблица 3. Патология пищеварительной системы, диагностированная у больных (в % от кол-ва детей)

Патология	1-я группа (n=26)	2-я группа (n=6)	3-я группа (n=73)
<i>Основное заболевание</i>			
Язвенная болезнь 12-перстной кишки			
всего	11,5±6,3	16,7±16,7	19,2±4,6
1-я стадия	3,8±3,8	16,7±16,7	13,7±4,0
Хронический гастродуоденит	84,6±7,2*	66,7±21,0	69,9±5,4*
Хронический гастрит	3,8±3,8	16,7±16,7	11,0±3,6
<i>Сопутствующая патология</i>			
Хронический холецистохолангит	11,5±6,3	16,7±16,7	28,8±5,3 [#]
Дискинезия желчевыводящих путей	76,9±8,4*	33,3±21,0	56,2±5,8 [#]
ГЭРБ	15,4±7,2	16,7±16,7	27,4±5,2
Дуоденогастральный рефлюкс	19,2±7,8 [^]	0	9,6±3,4 [^]

Примечание. * $p < 0,001$, внутригрупповое сравнение; $p < 0,05$: [#] по сравнению с 1-й группой; [^] по сравнению со 2-й.

Здесь и в табл. 4.

Таблица 4. Результаты копрологического исследования больных (в % от кол-ва детей)

Изменения копрограммы	1-я группа (n=17)	2-я группа (n=4)	3-я группа (n=52)
Амилорея	41,2±12,3	100,0* [#]	69,2±6,4* ^{#^}
Стеаторея	64,7±11,9	75,0±25,0	48,1±6,9
Креаторея	29,4±11,3	100,0* [#]	63,5±6,7* ^{#^}

мом, однако малочисленность группы не позволяет убедительно говорить о достоверности отличий. У большинства больных всех групп изменения в копрограмме были умеренно выражены (до ++), нестойкие, изменяющиеся при повторном исследовании в динамике наблюдения за больными. Это косвенно свидетельствует об отсутствии выраженной панкреатической недостаточности, присущей органической патологии (в частности, хроническому панкреатиту), и манифестирует вероятностью функциональных изменений секреторной активности ПЖ.

При УЗИ ПЖ патологические изменения были установлены у 88,4 % больных 1-й группы, 83,3 % – 2-й и 87,7 % – 3-й (табл. 5). У большинства больных они были выражены умеренно, нестойки и могут быть проявлениями дисфункции ПЖ. Однако наличие у части пациентов утолщения тела или хвоста ПЖ, деформации контуров, дилатации протоков,

считающихся в ходе УЗИ признаками панкреатита [5, 7], требует внимательного сопоставления клинических данных, результатов лабораторного и инструментального исследований для исключения воспалительного поражения ПЖ.

Результаты исследования уровня липазы, трипсина и α -амилазы в сыворотке крови пациентов представлены в табл. 6. У больных 1-й и 2-й групп наблюдалась однонаправленность изменения уровня ферментов (повышение или снижение). У больных 3-й группы имеет место разнонаправленность отклонений ферментемии от норматива. Изменение уровня липазы установлено у 62 детей (85,0 %) $p < 0,001$: у 34 (54,8 %) из них наблюдалось её повышение в среднем на 30,8 %, у 28 (45,2 %) – снижение в среднем на 19,5 %. Изменение уровня трипсина выявлено у 46 больных (83,6 %) $p < 0,001$: у 18 (39,1 %) из них повышение в среднем на 371,0 % и у 28 (60,9 %) – сни-

Таблица 5. Результаты УЗИ поджелудочной железы (в % от кол-ва детей)

Показатель УЗИ	1-я группа (n=26)	2-я группа (n=6)	3-я группа (n=73)
Деформация контура	3,8±3,8	0	8,2±3,2 ⁺
Утолщение тела ПЖ	0	16,7±16,7	8,2±3,2 [@]
Утолщение хвоста ПЖ	26,9±8,8	33,3±21,0	27,4±5,2
Повышение эхогенности	65,4±9,5	66,7±21,0	41,1±5,7 [@]
Участки понижения эхогенности	0	0	8,2±3,2 ^{@+}
Зернистость паренхимы	73,1±8,8 [#]	83,3±16,7 [^]	69,9±5,4 [*]
Уплотнение стенок протоков	15,4±7,2	50,0±22,3	27,4±5,2
Дилатация протоков	65,4±9,5 [^]	83,3±16,7 [^]	69,9±5,4 [*]

Примечание. * $p < 0,001$, # $p < 0,01$, ^ $p < 0,05$ (внутригрупповое сравнение); $p < 0,05$: @ сравнение с 1-й группой, + сравнение со 2-й.

Таблица 6. Изменение уровня ферментов поджелудочной железы в сыворотке крови у больных (в % от кол-ва детей)

Уровень ферментов	1-я группа (n=26)	2-я группа (n=6)	3-я группа (n=73)
Липаза			
повышение	100,0	0	46,6±5,8
снижение	0	100,0	38,4±5,7
норма	0	0	15,0±4,2
Трипсин			
повышение	100,0	0	32,7±6,3
снижение	0	100,0	50,9±6,8
норма	0	0	16,4±5,0
α -Амилаза			
повышение	100,0	0	27,4±5,2
снижение	0	100,0	32,9±5,5
норма	0	0	39,7±5,7

жение в среднем на 25,3 %. Изменение уровня α -амилаземии наблюдалось у 44 больных (60,3 \pm 5,8) %, $p < 0,001$; из них гиперамилаземия имела у 20 (45,5 \pm 7,5) % со средним уровнем, превышающим норматив на 34,0 %, и гипоамилаземия – у 24 (54,5 \pm 7,5) до (-)34,4 %.

В 3-й группе были больные с нормальным уровнем одного или двух панкреатических ферментов, но при этом уровень остальных ферментов был повышен или снижен. Всего у обследованных пациентов установлено 14 вариантов дисферментемии (табл. 7). Наиболее часто имело место сочетание \uparrow липазы + \uparrow трипсина + \downarrow амилазы (у 18 детей) и \downarrow липазы + \uparrow трипсина + \uparrow амилазы (у 10 детей).

ны умеренно выраженные и нестойкие изменения в копрограмме в виде креатореи, амилоуреи, стеатореи 1-го типа, причём у детей с гипо- и диспанкреатизмом указанные изменения наблюдались значительно чаще, чем у пациентов с гиперпанкреатизмом. При УЗИ дисфункция ПЖ визуализируется умеренно выраженными изменениями её морфологии в виде повышения эхогенности, утолщения хвоста или тела ПЖ, дилатации протоков, контрастирования их стенок. Существенных отличий частоты встречаемости и степени выраженности указанных изменений в зависимости от варианта дисфункции ПЖ не наблюдалось. У пациентов с диспанкреатизмом установлено

Таблица 7. Варианты дисферментемии у больных с диспанкреатизмом (3-я группа)
(в % от кол-ва детей)

Уровень липазы и трипсина			Уровень α -амилазы		
			\uparrow	\downarrow	N
\uparrow уровень липазы	+	\uparrow уровень трипсина	0	24,7 \pm 5,0	8,2 \pm 3,2
		\downarrow уровень трипсина	4,1 \pm 2,3	2,7 \pm 1,9	0
		N уровень трипсина	1,4 \pm 1,4	1,4 \pm 1,4	4,1 \pm 2,3
\downarrow уровень липазы	+	\uparrow уровень трипсина	13,7 \pm 4,0	2,7 \pm 1,9	5,5 \pm 2,6
		\downarrow уровень трипсина	5,5 \pm 2,6	0	1,4 \pm 1,4
		N уровень трипсина	5,5 \pm 2,6	0	4,1 \pm 2,3

Таким образом, у всех детей с хронической гастродуоденальной патологией наблюдается нарушение экзокринной функции ПЖ. Преобладающим вариантом экзокринной дисфункции ПЖ является диспанкреатизм, гиперпанкреатизм имеет место в 2,8 раза реже, гипопанкреатизм встречается наиболее редко. Гипер- и диспанкреатизм одинаково часто наблюдается у мальчиков и девочек, гипопанкреатизм – преимущественно у мальчиков. Различные варианты дисфункции ПЖ в целом не имеют специфической клинической манифестации, однако у больных с гиперпанкреатизмом чаще отмечается тошнота и рвота, а у детей с диспанкреатизмом – снижение аппетита. Большинство больных, особенно с гипопанкреатизмом, находились на раннем искусственном вскармливании, что, по-видимому, является фактором риска экзокринной дисфункции ПЖ. У 83,6 % больных выявле-

14 вариантов дисферментемии; наиболее часто имели место два из них – сочетание гиперлипаземия+гипертрипсинемия+гипоамилаземия и гиполипаземия+гипертрипсинемия+гиперамилаземия. Клиническая симптоматика, изменения, выявленные в копрограмме и при УЗИ поджелудочной железы, достаточно информативны для диагностики экзокринной дисфункции поджелудочной железы, но её вариант (гиперпанкреатизм, гипопанкреатизм, диспанкреатизм) можно установить лишь исследуя уровень панкреатических ферментов.

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о необходимости изучения секреторной функции поджелудочной железы у детей с хронической патологией пищеварительной системы, что будет способствовать повышению эффективности их лечения и профилактике заболеваний поджелудочной железы у взрослых.

Литература

1. Белоусов Ю.В. Захворювання органів травлення у дітей. Харків, 2004. 123 с.
2. Баранов А.А. Проблемы детской гастроэнтерологии на современном этапе. Рос. гастроэнтерол. журн. 1995; 1: 7–11.
3. Детская гастроэнтерология. Избр. главы. Под ред. А.А. Баранова, Е.В. Климанской, В.Г. Римарчук. М.: Медицина, 2002: 390–423.
4. Передерий В.Г., Ткач С.М. Болезни поджелудочной железы. К.: Укр. фітосоц. центр, 2001: 8–26.
5. Римарчук Г.В. Современные аспекты диагностики хронического панкреатита у детей. Рос. педиатр. журн. 1998; 1: 43–49.

6. Дорофеев А.Э. Функциональные нарушения поджелудочной железы. Мистецтво лікування 2006; 2: 25–30.

7. Губергриц Н.Б., Христин Т.Н. Клиническая панкреатология. Донецк: Лебедь, 2000: 13–28.

ВАРІАНТИ ЕКЗОКРИННОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ДІТЕЙ З ХРОНІЧНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ТРАВНОЇ СИСТЕМИ

О.В. Ніколаєва, Ферас Д.Ж.Н. Абухаліл

Обстежено 105 дітей 6–17 років з хронічною гастродуоденальною патологією. Варіантом екзокринної дисфункції підшлункової залози (ПЗ), який має перевагу, є диспанкреатизм; гіперпанкреатизм у хворих має місце у 2,8 раза рідше, гіпопанкреатизм зустрічається найрідше. Вивчення рівня ферментемії дозволило виявити у пацієнтів 14 варіантів дисферментемії. Клінічна симптоматика, зміни, виявлені в копрограмі та при УЗД ПЗ, достатньо інформативні для діагностики дисфункції ПЗ, проте її варіант можна встановити, лише досліджуючи рівень панкреатичних ферментів. Виявлення дисферментемії і вивчення механізмів, що її обумовлюють, сприяють удосконаленню терапії дітей з хронічною патологією травної системи.

Ключові слова: панкреатичні ферменти, хронічні захворювання травної системи, діти.

TYPES OF EXOCRINE PANCREAS DYSFUNCTION AMONG CHILDREN WITH CHRONIC DISEASES OF DIGESTIVE SYSTEM

O.V. Nikolayeva, Feras J.N. Abukhalil

105 children with chronic gastroduodenal pathology at the age from 6 to 17 years old have been examined. Predominant type of exocrine pancreas dysfunction is dyspancreatizm; patients have hyperpancreatizm 2.8 times rarer, hypopancreatizm is found in the most rare cases. Study of the level of fermentemiya allowed to determine 14 types of disfermentemiya among patients with dyspancreatizm. Clinical symptoms and changes revealed by scatocopy and pancreas ultrasound examination are informative enough to diagnose pancreas dysfunction, but it is possible to determine its type only after examination of pancreatic enzymes level. Detection of disfermentemiya and study of mechanisms, which are the basis thereof, contribute to the perfection of therapy for children with chronic pathology of gastrointestinal tract.

Key words: pancreatic enzymes, chronic diseases of digestive system, children.

Поступила 31.08.09

ІНФЕКЦІЙНІ ХВОРОБИ

ПРАКТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ЕХОКАРДІОСКОПІЇ ХВОРИХ НА ТЯЖКІ ФОРМИ БАКТЕРІАЛЬНИХ КИШКОВИХ ІНФЕКЦІЙ

О.М. Ольховська

Харківський національний медичний університет

Вивчено гемодинамічні показники 158 дітей раннього віку, хворих на тяжкі форми шигельозу, сальмонельозу та ешерихіозу, в різні періоди хвороби. Встановлено особливості гемодинамічних порушень. Ехокардіоскопічні показники можуть бути використані в якості додаткових критеріїв діагностики порушень стану серцево-судинної системи при кишкових інфекціях та ефективності корекції цих порушень.

Ключові слова: ехокардіоскопічні показники, бактеріальні кишкові інфекції, діти.

Незважаючи на всі заходи, спрямовані на зниження захворюваності кишковими інфекціями, вони залишаються широко розповсюдженою патологією [1–3]. Навіть у високо розвинених країнах частота захворюваності на гастроентероколіти інфекційного походження залишається достатньо високою, особливо серед дітей раннього віку [4, 5]. При кишкових інфекціях небезпека полягає у швидкому зневодненні дитячого організму з порушенням функції серцево-судинної системи внаслідок патологічної втрати рідини, що може призводити до гіповолемічного шоку, який є однією з основних причин летальних наслідків [6, 7]. Тому важливим є удосконалення діагностики порушень центральної і периферичної гемодинаміки у хворих на кишкові інфекції та пошук нових ефективних шляхів корекції цих порушень.

Метою роботи було удосконалення діагностики та лікування кишкових інфекцій у дітей на підставі виявлення змін центральної і периферичної гемодинаміки та теоретичне обґрунтування шляхів корекції порушень, що виникають.

Матеріал і методи. Проведено ехокардіоскопічне обстеження 158 дітей віком 1 місяць – 3 роки, хворих на тяжкі форми шигельозу (86; 54,43 %), сальмонельозу (49; 31,01 %) і ешерихіозу (23; 14,56 %). Дослідження гемодинамічних показників хворих дітей проводилось за загальноприйнятою методикою [8] в перші часи їх надходження до стаціонара, далі щоденно до нормалізації показників. Визначали кінцево-діастолічний та

кінцево-сistolічний розміри лівого шлуночка (КДР і КСР ЛШ) і його кінцево-діастолічний та кінцево-сistolічний обсяги (КДО і КСО ЛШ); загальний периферичний судинний опір (ЗПСО); а також ряд інтегральних показників: ударний об'єм (УО), хвилинний об'єм (ХО), серцевий індекс (СІ). Додатково досліджували скорочувальну здатність міокарда за показниками відсотка передньозаднього скорочення ЛШ (% Δ S) та фракції викиду (ФВ). Отримані результати статистично обробили.

Результати та їх обговорення. При тяжкій формі шигельозу у переважній більшості хворих (78; 90,69 %) спостерігалось прискорення ЧСС (табл. 1). Більш ніж у половини дітей визначалося зниження показників КДР ЛШ і КДО ЛШ, УО та ФВ. Загальноінтеграційний показник СІ був знижений у 23 дітей (26,74 %), на підставі чого у них визначено гіподинамічний тип гемодинаміки. Переважна більшість хворих мала підвищені показники ЗПСО.

У абсолютної більшості хворих на тяжку форму сальмонельозу виявлено прискорення ЧСС (39; 79,59 %), зниження показників КДР ЛШ і КДО ЛШ, низькі цифри ФВ. Як наслідок таких змін, великою була кількість хворих із зниженням УО (34; 69,38 %), але лише у половині з цих дітей показник ХО був нижчим за вікові значення. Великою була і кількість хворих із зниженим % Δ S (13; 26,53 %). Показник ЗПСО був підвищеним у переважній більшості хворих (40; 81,63 %). У 17 випадках (34,69 %) тяжка форма сальмонельозу супроводжувалась зниженням показника СІ, тобто реєструвався гіподинамічний тип гемодинаміки.

Таблиця 1. Зміни показників геодинаміки у дітей, хворих на тяжкі форми кишкових інфекцій

Показник	Кількість хворих, абс. ч. (%), з показником		
	зниженим	підвищеним	у межах норми
<i>Шигельоз (n=86)</i>			
ЧСС, уд/хв	1 (1,16)	78 (90,69)	7 (8,14)
КДР ЛШ, см	46 (53,48)	10 (11,62)	30 (34,89)
КСР ЛШ, см	7 (8,14)	21 (24,42)	58 (67,44)
КДО ЛШ, мл	45 (52,33)	5 (5,81)	36 (41,86)
КСО ЛШ, мл	9 (10,47)	24 (27,91)	53 (61,63)
УО, мл	53 (61,63)	5 (5,81)	28 (32,56)
ХО, л/хв	27 (31,34)	11 (12,79)	48 (55,82)
СІ, л·хв·м ⁻²	23 (26,74)	9 (10,46)	54 (62,79)
ФВ, с/о	63 (73,26)	3 (3,49)	20 (23,26)
%ΔS	21 (24,42)	3 (3,49)	62 (72,09)
ЗПСО, 10 ⁻⁵ Н·с·см ⁻⁵	3 (3,49)	68 (79,07)	15 (17,44)
<i>Сальмонельоз (n=49)</i>			
ЧСС, уд/хв	3 (6,12)	39 (79,59)	7 (14,28)
КДР ЛШ, см	30 (61,22)	4 (8,16)	15 (30,61)
КСР ЛШ, см	8 (16,33)	7 (14,28)	34 (69,38)
КДО ЛШ, мл	30 (61,22)	2 (4,08)	17 (34,69)
КСО ЛШ, мл	14 (28,57)	10 (20,41)	25 (51,02)
УО, мл	34 (69,38)	0	15 (30,61)
ХО, л/хв	15 (30,61)	1 (2,04)	33 (67,35)
СІ, л·хв·м ⁻²	17 (34,69)	1 (2,04)	31 (63,26)
ФВ, с/о	36 (73,46)	1 (2,04)	12 (24,49)
%ΔS	13 (26,53)	0	36 (73,47)
ЗПСО, 10 ⁻⁵ Н·с·см ⁻⁵	2 (4,08)	40 (81,63)	7 (14,28)
<i>Ешерихіоз (n=23)</i>			
ЧСС, уд/хв	0	19 (82,61)	4 (17,39)
КДР ЛШ, см	16 (69,56)	1 (4,35)	6 (26,09)
КСР ЛШ, см	3 (13,04)	2 (8,69)	18 (78,26)
КДО ЛШ, мл	17 (73,91)	1 (4,35)	5 (21,74)
КСО ЛШ, мл	2 (8,69)	4 (17,39)	17 (73,91)
УО, мл	18 (78,26)	0	5 (21,74)
ХО, л/хв	12 (52,17)	0	11 (47,82)
СІ, л·хв·м ⁻²	11 (47,82)	1 (4,35)	11 (47,81)
ФВ, с/о	18 (78,26)	0	5 (21,74)
%ΔS	6 (26,09)	1 (4,35)	16 (69,57)
ЗПСО, 10 ⁻⁵ Н·с·см ⁻⁵	1 (4,35)	19 (82,61)	3 (13,041)

Аналогічні тенденції у змінах гемодинамічних показників виявлено у хворих на ешерихіоз. Тяжкі форми перебігали з тахікардією у 19 дітей (82,61 %), супроводжувались зниженням показників КДР ЛШ, КДО ЛШ та ФВ у переважної більшості хворих. Показник УО був зниженим у 18 випадках (78,26 %), і, як наслідок, великою була кількість хворих зі зниженим ХО (12; 52,17 %). У понад чверті хворих низьким був показник %ΔS. Підвищення ЗПСО виявлено у 19 дітей (82,61 %).

Гіподинамічний тип гемодинаміки виявлено майже у половини хворих за низькими цифрами СІ (11; 47,82 %).

Отже, тяжкі форми кишкових інфекцій перебігають із суттєвими змінами показників гемодинаміки. На фоні компенсаторної тахікардії частота зниження показника КДР ЛШ коливалась від 53,48 % при шигельозі до 61,22 % при сальмонельозі та 69,56 % при ешерихіозі, що свідчило про порушення переднавантаження ЛШ серця. За показниками

ФВ та % ΔS було виявлено високу частоту розладів скорочувальної функції міокарда. Так, зниження ФВ коливалось від 73,26 % при шигельозі і 73,46 % при сальмонельозі до 78,26 % при ешерихіозі. Для тяжких форм характерним є порушення і периферичної гемодинаміки із компенсаторним підвищенням показника ЗПСО. Кількість хворих із підвищеним ЗПСО коливалась від 79,07 % при шигельозі до 82,61 % при ешерихіозі. На підставі змін загальноінтеграційних показників (СІ, УО, ХО, ФВ) у хворих були діагностовані різні типи гемодинаміки. Нормодинамічний тип спостерігався у 5 (5,81 %) хворих на шигельоз, 5 (10,20 %) – на сальмонельоз, 4 (17,39 %) – на ешерихіоз. Псевдонормодинамічний тип гемодинаміки виявлено у 49 (56,97 %) дітей з шигельозом, 26 (53,06 %) – з сальмонельозом, 7 (30,43 %) – з ешерихіозом. Найрідше реєстрували гіпердинамічний тип гемодинаміки – 9 (10,46 %) випадків при шигельозі, 1 (2,04 %) – при сальмонельозі, 1 (4,35 %) – при ешерихіозі. Гіподинамічний режим спостерігався у 23 (26,74 %) хворих на шигельоз, 17 (34,69 %) – на сальмонельоз, 11 (47,82 %) – на ешерихіоз. Таким чином, найчастіше зустрічався псевдонормодинамічний тип гемодинамічних порушень, при якому при збереженні більшості загальноінтеграційних показників у межах вікової норми відбувалися суттєві зміни інших. В цілому понад чверть усіх випадків тяжких форм шигельозу, третина – сальмонельозу і майже половина – ешерихіозу супроводжувалися гіподинамічним типом гемодинамічних розладів із суттєвим порушенням показників переднавантаження, контрактильної функції міокарда, периферичної гемодинаміки.

Особливо складним є питання лікування хворих на тяжкі форми гострих кишкових інфекцій. Нами проаналізовано показники

140 хворих на тяжкі форми кишкових інфекцій на фоні проведення інфузійної регідраційної терапії (в перші часи перебування у стаціонарі і в наступні доби), табл. 2.

Виявлено вірогідні зміни показників дітей як першого року життя, так і віком понад одного року. За умови адекватної інфузійної терапії у хворих обох груп спостерігалось вірогідне зниження ЧСС, підвищення КДР ЛШ і КДО ЛШ, УО, СІ, показників скорочувальної здібності міокарда (ФВ та % ΔS), зменшення ЗПСО; $p < 0,05$.

Результати спрямованості коливань показників гемодинаміки хворих на тяжкі форми кишкових інфекцій на фоні регідраційної терапії наведені в табл. 3.

Виявлено, що у дітей першого року життя відбувався перехід показників КДР ЛШ, ХО, СІ із зони з негативним значенням «-» до зони позитивних значень «+», збільшення значень КДО ЛШ, УО, ФВ, хоча вони ще залишались у зоні зі знаком «-». Змінювалися межі коливань показника ЗПСО до переважно мінусових значень. У дітей віком від одного до трьох років показники КДР ЛШ, УО, ФВ, хоча і залишались із знаком «-», але суттєво змінювались ($p < 0,05$). Змінював межі коливань з негативних до позитивних загальноінтеграційний показник СІ ($p < 0,05$). Значення ЗПСО вірогідно зменшувались, але не залишали меж позитивних значень.

Таким чином, тяжкі форми шигельозу, сальмонельозу та ешерихіозу у дітей перебігають із суттєвим порушенням показників переднавантаження, контрактильної функції міокарда, периферичної гемодинаміки. На фоні проведення адекватної регідраційної терапії відбувається поліпшення гемодинамічних показників, моніторинг яких доцільно проводити до повної їх нормалізації.

Таблиця 2. Зміни показників гемодинаміки хворих на тяжкі кишкові інфекції на фоні регідраційної терапії ($M \pm m$)

Показник	Діти до 1 року (n=56)		Діти понад 1 року (n=84)	
	до лікування	на 2-гу добу	до лікування	на 2-гу добу
ЧСС, уд/хв	151,12 \pm 1,11*	141,36 \pm 1,90	142,91 \pm 1,82*	131,56 \pm 2,05
КДР ЛШ, см	22,91 \pm 0,25*	24,75 \pm 0,29	26,19 \pm 0,44*	28,21 \pm 0,34
КСР ЛШ, см	15,57 \pm 0,15	15,20 \pm 0,24	18,28 \pm 0,33	18,09 \pm 0,30
КДО ЛШ, мл	17,97 \pm 0,55*	21,46 \pm 0,62	27,07 \pm 0,94*	31,20 \pm 0,87
КСО ЛШ, мл	6,93 \pm 0,21	6,29 \pm 0,27	10,02 \pm 0,40	9,69 \pm 0,36
УО, мл	11,26 \pm 0,42*	15,54 \pm 0,47	16,70 \pm 0,68*	21,49 \pm 0,65
ХО, л/хв	1,71 \pm 0,06*	2,17 \pm 0,07	2,27 \pm 0,08*	2,75 \pm 0,08
СІ, л·хв·м ⁻²	3,82 \pm 0,09*	5,75 \pm 0,69	4,02 \pm 0,12*	4,93 \pm 0,09
ФВ, с/о	57,84 \pm 0,92*	69,56 \pm 1,15	60,29 \pm 0,69*	68,15 \pm 0,70
% ΔS	31,47 \pm 0,81*	38,51 \pm 0,95	30,41 \pm 0,92*	35,97 \pm 0,64
ЗПСО, 10 ⁻⁵ Н·с·см ⁻⁵	3503,71 \pm 57,10*	2645,48 \pm 107,65	3046,84 \pm 73,42	2691,95 \pm 270,60

Примітка. * $p < 0,05$; достовірність різниці показників в групах до та після регідрації.

Таблиця 3. Межі коливань показників гемодинаміки при тяжких формах кишкових інфекцій за умови проведення регідраційної терапії ($M \pm t$)

Показник	Діти до 1 року (n=56)		Діти понад 1 року (n=84)	
	до лікування	на 2-гу добу	до лікування	на 2-гу добу
ЧСС, уд/хв	19,81±0,93	18,81±1,99	26,99±1,72	28,14±2,08
КДР ЛШ, см	-1,15±0,13*	0,37±0,14	-1,55±0,23*	-0,57±0,22
КСР ЛШ, см	0,47±0,11*	-0,47±0,17	0,59±0,21	0,7±0,2
КДО ЛШ, мл	-2,25±0,25*	-0,76±0,18	-3,70±0,34*	0,68±0,27
КСО ЛШ, мл	1,11±0,19	0,94±0,11	0,73±0,29	1,38±0,28
УО, мл	-2,45±0,23*	-1,25±0,24	-3,97±0,29*	-0,66±0,30
ХО, л/хв	-0,32±0,03*	0,26±0,03	-0,29±0,05*	0,23±0,02
СІ, л·хв·м ⁻²	-0,74±0,07*	0,00±0,02	-0,21±0,05*	0,3±0,0
ФВ, с/о	-9,10±0,58*	-3,71±1,18	-6,05±0,52*	-2,22±0,48
ЗПСО	669,46±48,18*	-39,53±52,14	601,77±65,86*	92,63±42,72

Примітка. * $p < 0,05$; достовірність різниці показників в групах до і після регідрації.

Висновки

1. Тяжкі форми шигельозу, сальмонельозу та ешерихіозу у дітей супроводжуються порушеннями стану серцево-судинної системи, відображенням чого є зміни ехокардіоскопічних показників.

2. Найчастіше при тяжких формах кишкових інфекцій у дітей реєструється псевдо-

нормодинамічний та гіподинамічний типи гемодинаміки.

3. Ехокардіоскопічні показники є високоінформативними та об'єктивними критеріями оцінки ступеня тяжкості кишкових інфекцій у дітей та ефективності проведення регідраційної терапії хворих і рекомендуються для широкого впровадження в практику педіатрії.

Література

1. Гострі кишкові інфекції у дітей: Навчально-методичний посібник для лікарів-інтернів. За ред. С.О. Крамарева. К.: Червона Рута-Турс, 2007. 132 с.
2. Мінков І.П., Питель Г.О. Ротавірусна інфекція у дітей. Педіатр., акуш. та гінекол. 2001; 6: 5–7.
3. Андрейчин М.А., Ивахив О.Л. Бактериальные диареи. К.: Здоров'я, 1998. 411 с.
4. Тихомирова О.В., Бехтерева М.К., Джихад Хусейн и др. Особенности течения дизентерии Флекснера и этиотропная терапия у детей на современном этапе. Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 2002; 6: 48–51.
5. Бобровицька А.І., Герасименко О.І. Сальмонельозна інфекція у дітей. Донецьк, 2000. 211 с.
6. Thielman N.M., Guerrant R.L. Clinical practice. Acute infectious diarrhea. N. Engl. J. Med. 2004; 350: 38–47.
7. Guerrant R.L., Gilder T.V., Steiner T.S. et al. Practice guidelines for the management of infectious diarrhea. Clin. Infect. Dis. 2001; 32: 331.
8. Гуляев Д.В. Прогностичне значення та напрямок корекції гемодинамічних порушень при інфекційних токсикозах у дітей раннього віку: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 1993. 23 с.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЭХОКАРДИОСКОПИИ БОЛЬНЫХ ТЯЖЕЛЫМИ ФОРМАМИ БАКТЕРИАЛЬНЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

О.Н. Ольховская

Изучены гемодинамические показатели 158 детей раннего возраста, больных тяжёлыми формами шигеллёза, сальмонеллёза и эшерихиоза, в разные периоды болезни. Установлены особенности нарушения гемодинамики. Эхокардиоскопические показатели могут быть использованы в качестве дополнительных критериев диагностики нарушения состояния сердечно-сосудистой системы при кишечных инфекциях и эффективности коррекции этих нарушений.

Ключевые слова: эхокардиоскопические показатели, бактериальные кишечные инфекции, дети.

PRACTICAL VALUE OF ULTRASONIC CARDIOSCOPY AT PATIENTS WITH SEVERE FORMS OF BACTERIAL INTESTINAL INFECTIONS

O.M. Olkhovska

Haemodynamic indexes were studied at 158 children with the severe forms of Shigellosis, Salmonellosis and Escherichiosis in different periods of illness. The features of haemodynamic disorders are determined. Ultrasonic haemodynamic indexes can be useful as diagnostic criteria of cardiovascular disorders and efficiency of correction of this abnormality.

Key words: ultrasonic haemodynamic indexes, bacterial intestinal infection, children.

Поступила 21.09.09

НЕВРОЛОГІЯ

ПСИХОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ТА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ
ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ НЕЙРОІНФЕКЦІЇ*І.Л. Левченко**ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України», м. Харків*

На основі комплексного психодіагностичного методу, включаючи оцінку індивідуально-типологічних рис особистості, рівня тривожності, депресії та стресостійкості, досліджені психологічні особливості у 33 хворих з хронічними нейроінфекціями, оцінена якість їх життя. Показано, що суттєвими патогенетичними факторами розвитку дезадаптації у таких хворих є нейропсихологічні порушення, що торкаються переважно афективної сфери (тривожність, схильність до депресії) та розвиваються на тлі певних преморбідних рис особистості. Вони сприяють низькій толерантності до стресу з формуванням стійкого тривожно-депресивного афекту, що зрештою призводить до поглиблення імуносупресії, розвитку психовегетативних порушень і значного погіршення якості їх життя.

Ключові слова: хронічні нейроінфекції, психологічні особливості, якість життя.

Деякі інфекційні збудники, зокрема віруси герпесу, борелії, токсоплазма, хламідії тощо, можуть тривало персистувати в організмі людини та викликати повільні та хронічні нейроінфекції. Число хворих з хронічними нейроінфекціями постійно зростає, і вони потребують на допомогу протягом усього життя. Будь-яка хронічна хвороба, у тому числі хронічна нейроінфекційна патологія, розвивається у людини з певним складом характеру, яка має індивідуальний набір вроджених якостей, у тому числі певний рівень тривожності, стійкості до стресу, емоційності, схильності до аналізу ситуації. В процесі хвороби розвивається ставлення до неї пацієнта, яке є невідокремленим від самої хвороби. Визначений, генетично сталий набір рис особистості обумовлює стійкість до стресових стимулів (базовий рівень гормонів стресу – кортизолу і т. ін. [1, 2]) та особливості реагування на стрес, ступінь опору інфекціям, що має певне фізіологічне та біохімічне підґрунтя [1, 2]. Психологічні стресори можуть порушувати імунну відповідь організму людини на вірусні та бактеріальні вакцини, викликати реактивацію латентної герпесвірусної інфекції, обумовленої вірусами Епштейна-Барр, цитомегаловірусом, вірусом простого герпесу, порушувати ранню фазу процесу загоювання ран [1–3]. Така риса характеру, як тривожність, завжди супроводжується суттєвими гормональними та вегетативними реакціями в організмі і пов'язана зі слабкістю нервової системи. Висо-

кий рівень тривожності знижує ефективність діяльності, веде до дезорганізації поведінки, низької стресостійкості [1]. В той же час сама хронічна хвороба викликає спочатку реакцію тривоги, а потім виснаження адаптивно-приспосувальних механізмів [4]. До того ж тривала хвороба може значно погіршувати якість життя. Незважаючи на актуальність, проблема психологічних особливостей у хворих на хронічні нейроінфекції залишається майже невивченою. Тому метою дослідження було встановлення індивідуальних типологічних рис особистості, рівня емоційності і якості життя у хворих на хронічні нейроінфекції.

Матеріал і методи. Було обстежено 33 хворих на хронічні нейроінфекції, із них 25 жінок і 8 чоловіків. Вік пацієнтів складав від 18 до 69 років, у середньому – (37,67±10,93) року. Нозологічна структура хронічних нейроінфекцій була представлена енцефалітами (9,09%), енцефаломієлітами (39,39%), енцефаломієлополірадикулоневритами (9,09%), арахноїдами (12,12%) та інфекційно-алергічними енцефалопатіями (30,30%). При етіологічній верифікації збудників хронічних нейроінфекцій виявлені герпетичні мононейроінфекції (18,18%), бактеріальні (тонзилота риногенні) інфекції (30,30%), токсоплазмоз (3,03%), бореліоз (3,03%) та змішані форми інфекцій (36,36%). У 9,09% випадків етіологія нейроінфекції не була встановлена.

При психологічному дослідженні застосовували психодіагностичний метод за допомо-

гою індивідуального анкетування з використанням наступних методик: Кетела [5, 6], САН («Самопочуття», «Активність», «Настрій»), визначення стресостійкості Холмса–Раге. Тривогу та депресії оцінювали за допомогою госпітальної шкали тривоги та депресії (Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS), особистісну та ситуативну тривожність визначали за тестом Спілбергера–Ханіна, наявність та виразність депресії оцінювали за шкалою Бека, тривожність – за тестом Шихана [5–8]. Якість життя оцінювали за допомогою опитувальника SF-36 (Short Form Medical Outcomes Study) [9–11].

Методика Кетела являє собою опитувальник на 105 запитань (форма С), що формують 16 факторів особистості. Усі 16 факторів особистості відносяться до дуже стійких, конституціональних і практично не змінюються у людини з віком і діяльністю [5, 6].

Результати. Дані дослідження індивідуально-типологічних особливостей хворих на хронічні нейроінфекції наведені в таблиці та на рис. 1.

Показники хворих на хронічні нейроінфекції (n=33), отримані за допомогою методики Кетела

Фактор	Показники, (M±m) стев
A (шизотимія–афектотимія)	5,18±1,93
B (низький інтелект–високий інтелект)	4,64±2,57
C (емоційна нестійкість–емоційна стійкість)	3,79±1,99
E (конформність–домінантність)	4,94±2,66
F (стриманість–експресивність)	4,42±2,22
G (низький контроль–високий контроль)	6,03±2,51
H (боязливість–сміливість)	3,98±1,98
I (низька чутливість–висока чутливість)	5,97±2,07
L (довірливість–підозрілість)	6,58±2,82
M (практичність–ідеалістичність)	5,97±2,48
N (прямолінійність–дипломатичність)	5,39±2,21
O (впевненість у собі–тривожність)	6,94±2,79
Q ₁ (консерватизм–радикалізм)	4,45±2,85
Q ₂ (залежність від групи–самостійність в рішеннях)	6,00±2,38
Q ₃ (низька самооцінка–висока самооцінка)	6,39±1,94
Q ₄ (напруженість–розслабленість)	5,64±2,12

У хворих на хронічні нейроінфекції найбільш високі значення профілю отримано за факторами G, L, O, Q₂ та Q₃. Найбільш низькі показники мали місце за факторами C та H.

Отже, для хворих на хронічні нейроінфекції характерними виявилися такі індивідуально-типологічні риси, як низька толерантність по відношенню до фрустрації та загрози,

недовірливість, самовпевненість і егоцентризм, а також виразні афективні порушення – емоційна нестійкість, тривожність, дратівливість, депресивні прояви, а також фіксованість на соматичних відчуттях, втомлюваність, не-впевненість у собі. Такий тип особистості може обумовлювати неадекватне реагування на стрес у вигляді формування стійкого, переважно негативного, тривожно-депресивного афекту, що спричиняє зниження адаптаційно-компенсаторних можливостей організму.

Тест Спілбергера–Ханіна – це надійний та інформативний спосіб самооцінки рівня тривожності в даний момент (реактивна або ситуативна тривожність як стан) і особистісної тривожності (як стійкої характеристики людини). Особистісна тривожність характеризує стійку схильність сприймати велике коло ситуацій, як ті, що погрожують, та реагувати на ці ситуації станом тривоги. Реактивна тривожність характеризується напругою, занепокоєнням, нервозністю. Дуже висока реактивна тривожність викликає порушення уваги, інколи – тонкої координації. Дуже висока

особистісна тривожність прямо корелює з наявністю невротичного конфлікту, з емоційними і невротичними зривами та психосоматичними захворюваннями [5, 7]. Показники нижче 30 балів свідчать про низьку тривожність, 31–45 балів – помірну та вище 46 балів – високу тривожність [5, 7]. Низький рівень ситуативної тривожності виявлений лише у

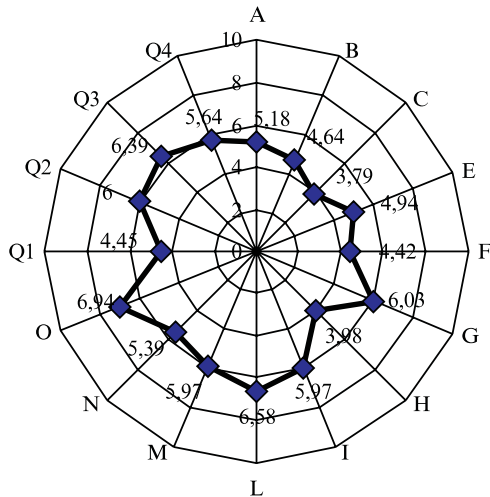


Рис. 1. Індивідуально-типологічні особливості хворих на хронічні нейроінфекції за даними 16-факторного опитувальника Кетела (таблиця)

2 (6,06 %) хворих, у решти відмічений помірний та високий рівень ситуативної тривожності. Особистісна тривожність у всіх обстежених пацієнтів також знаходилась на помірному або високому рівні. Високий рівень як ситуативної, так і особистісної тривожності мали 22 (66,67 %) пацієнти. Середні оцінки за показниками тесту Спілбергера–Ханіна склали (49,23±10,82) бала для ситуативної тривожності та (51,13±9,94) бала для особистісної тривожності, що відповідало високому рівню тривожності, низькій толерантності до стресу у обстежених хворих з хронічними нейроінфекціями.

Опитувальник САН («Самопочуття», «Активність», «Настрій») призначений для оцінки жвавості, швидкості та темпу перебігу функцій (активність), сили, здоров'я, втоми (самопочуття), емоційного стану (настрій) [5, 7]. Нормальні показники за кожною шкалою опитувальника САН становлять 5,0–5,5 бала. Так, середні оцінки для вибірки досліджуваних студентів дорівнюють, бал: самопочуття – 5,4; активність – 5,0; настрої – 5,1 [5]. При аналізі функціонального стану повинно враховуватися співвідношення показників САН. У обстежених хворих середні оцінки за шкалами САН були такими: С (самопочуття) – (3,53±1,51) бала, А (активність) – (4,01±1,11) бала та Н (настрій) – (4,46±1,26) бала, що взагалі склало (4,01±1,12) бала за інтегральною оцінкою САН. Таким чином, у обстежених хворих виявлений низький функціональний стан переважно із-за низького рівня самопочуття, розвитку втоми на тлі хронічних нейроінфекцій.

Методика дослідження стійкості до стресу Холмса–Раге побудована на визначенні впливу важливих, а тому стресогенних подій у

житті людини на розвиток захворювання. Кожній події присвоєний коефіцієнт (бал) стресогенності; сума балів за подіями в житті з різним ступенем стресогенності визначає ступінь опору стресам і рівень стресового навантаження. При загальній сумі балів 150–194 визначається високий опір стресу, 200–299 – примежовий та 300 і більше балів – низький ступінь опору стресу [7]. У обстежених хворих встановлено примежовий рівень стійкості до стресу (253,87±101,20) бала, при цьому майже у третини з них – у 10 (30,3 %) – відмічено низький рівень опору стресогенним факторам, що характеризує фазу нервового виснаження у цих пацієнтів.

Шкала самооцінки тривоги Шихана призначена для визначення тривожної симптоматики, у тому числі панічних атак. Оцінка за даною шкалою не більше 30 балів відповідає нормальному рівню тривоги, 31–79 балів – тривозі середнього ступеня та понад 80 балів – трактується як виражена тривога [7]. У обстежених хворих рівень тривоги за шкалою Шихана дорівнював (42,47±26,33) бала, при цьому у 20 (60,61 %) з них встановлено тривогу середнього та вираженого ступеня.

Шкала самооцінки Бека призначена для виявлення та оцінки ступеня депресії. Оцінка 0–10 балів відповідає відсутності депресії, 11–17 балів – м'якій депресії, 18–24 бали – помірній та понад 24 бала – тяжкій депресії [7, 8]. Середня оцінка за шкалою Бека у обстежених хворих склала (19,09±9,35) бала, що відповідало рівню помірної депресії. Лише у 7 (21,21 %) хворих депресивна симптоматика була відсутня, у той час як третина пацієнтів – 11 (33,33 %) хворих – відмітила у себе наявність депресії тяжкого ступеня.

Госпітальна шкала тривоги та депресії HADS має дві підшкали для окремої оцінки тривоги та депресії у пацієнтів, які госпіталізуються у соматичні (непсихіатричні) стаціонари. Оцінка 0–7 балів відповідає відсутності тривоги та депресії, 8–10 балів – розцінюється як примежове значення, 11–21 бал – трактується як патологія (наявність тривоги та депресії) [7, 8]. У обстежених хворих середні значення за шкалою тривоги становили (9,67±5,06) бала, за шкалою депресії – (8,91±5,03) бала, що відповідало примежовим значенням. Відсутність тривоги та депресії встановлена у 13 (39,39 %) хворих, у той час як наявність тривоги виявлена у 14 (42,42 %) хворих, депресії – у 11 (33,33 %).

Якість життя – це комплексна характеристика фізичного, психологічного, емоційного та соціального функціонування людини, у медичному аспекті цього терміну завжди пов'язаного зі здоров'ям [9–11]. Визначення якості життя – це надійний та простий спосіб

інтегральної оцінки впливу хвороби на стан пацієнта, включаючи його фізичний, психологічний стан, взаємовідносини з родичами, медичним персоналом, оточенням; дозволяє отримати уяву про загальні закономірності реакції хворого на патологічний процес. Інструменти оцінки якості життя – загальні та специфічні опитувальники, що розроблені експертами провідних світових клінічних центрів у відповідності до принципів доказової медицини. Одним з найбільш розповсюджених загальних опитувальників для оцінки якості життя є SF-36, який використовується в 95 % випадків для наукових досліджень при різних захворюваннях [9–11]. Опитувальник SF-36 містить 36 запитань, що складають 8 шкал, які, у свою чергу, згруповані у два показники – фізичний компонент здоров'я та психологічний компонент здоров'я. Фізичний компонент здоров'я складають шкали: «фізичне функціонування», «рольове фізичне функціонування», «інтенсивність болю», «загальний стан здоров'я»; психологічний – «соціальне функціонування», «рольове емоційне функціонування», «психологічне здоров'я» та «життєздатність». Показники кожної шкали коливаються між 0 та 100; для усіх шкал при повній відсутності обмежень або порушень здоров'я максимальне значення дорівнює 100 [9–11].

Шкали якості життя позначаються абривіатурами з англійської їх назви та мають такі значення [9–11]:

- PF (фізичне функціонування) – шкала, яка оцінює фізичну активність, що включає самообслуговування, ходу, підйом сходами, перенесення ваги, а також виконання значних фізичних навантажень. Показник шкали відображає об'єм повсякденного фізичного навантаження, що не обмежений станом здоров'я;

- RP (рольове фізичне функціонування) – шкала, що показує роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності; відображає ступінь, у якому здоров'я лімітує виконання звичайної діяльності, тобто характеризує ступінь обмеження виконання роботи або повсякденних обов'язків тими проблемами, що пов'язані зі здоров'ям;

- BP (інтенсивність болю) – оцінює інтенсивність больового синдрому та його вплив на здатність займатися нормальною діяльністю, включаючи роботу по дому та поза ним;

- GH (загальний стан здоров'я) – оцінює стан здоров'я в теперішній час, перспективи лікування та опір хворобі;

- VT (життєздатність) – має на увазі оцінку відчуття пацієнтом себе повним сил та енергії;

- SF (соціальне функціонування) – оцінює задоволення рівнем соціальної активності (спілкуванням, проведенням часу з друзями, родиною, сусідами, в колективі тощо) та відо-

бражає ступінь, у якому фізичний і емоційний стан їх обмежує;

- RE (рольове емоційне функціонування) – оцінює ступінь, у якому емоційний стан перешкоджає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності, включаючи більші витрати часу на їх виконання, зменшення обсягу виконаної роботи, зниження її якості;

- MH (психологічне здоров'я) – характеризує настрій, наявність депресії, тривоги, оцінює загальний показник позитивних емоцій.

Якість життя у хворих на хронічні нейроінфекції (n=33) складає:

Шкала	(M±m) балів
PF	54,06±24,67
RP	40,23±29,98
BP	41,97±25,31
GH	40,87±17,78
VT	33,33±20,13
SF	54,69±22,62
RE	59,37±30,73
MH	47,81±22,50

Показники якості життя у хворих на хронічні нейроінфекції були суттєво знижені (рис. 2). Найнижчі значення у обстежених пацієнтів отримані за такими шкалами, як RP, BP, GH, VT і MH.

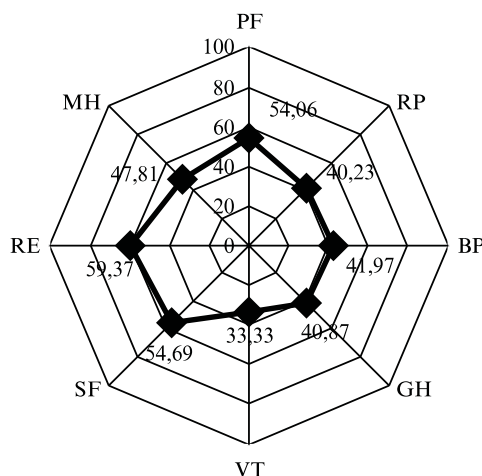


Рис. 2. Показники якості життя хворих на хронічні нейроінфекції за шкалами в балах

Отже, низькі оцінки за наведеними шкалами якості життя свідчать про поганий стан здоров'я, втому, зниження життєвої активності хворих на хронічні нейроінфекції, значне обмеження їх повсякденної діяльності фізичним станом здоров'я, болем, а також про наявність у них депресивних, тривожних станів і психологічного неблагополуччя.

Отримані результати психодіагностичних досліджень свідчать про суттєві нейропсихологічні зміни у хворих з хронічними нейроінфекціями, що стосуються переважно афективної сфери (тривожність, схильність до розвитку де-

пресії) та розвиваються на тлі певних преморбідних рис особистості, які сприяють низькій стійкості до стресу, що зрештою призводить до значного погіршення якості їх життя.

Згідно з даними [1, 3], у осіб, що страждають на тривожність і страхи, відмічені знижені активність НК-клітин і рівень експресії рецепторів для ІЛ-2 активованими Т-клітинами, але у той же час і підвищені продукція таких прозапальних цитокінів, як ІЛ-6 і фактор некрозу пухлин (ФНП)- α , та рівень кортизолу, що може призводити до пошкодження нейронів [1, 2]. Стресові ситуації викликають підвищення в організмі людини рівня катехоламінів і кортизолу, що створює множинні імуномодуючі ефекти [1–3]. Прозапальні цитокіни, такі як ІЛ-1, ІЛ-6 і ФНП- α , здатні стимулювати синтез глюкокортикоїдів через гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову систему, що веде до зниження активності Т-хелперів 1-го типу та макрофагів і, як наслідок, до збільшення імунної супресії та підвищеної чутливості до інфекцій [1–3, 12, 13]. Можливі механізми депресії у хворих на нейроінфекції включають порушену активність префронтальної кори, що дозволяє амігдалі підвищувати когніції негативних емоцій [1], та розвиток нейродегенеративних змін у ЦНС внаслідок стрес-індукованого підвищеного рівня глюкокортикоїдів, який викликає зниження продукції нейротрофічного фактора BDNF (brain-derived neurotrophic factor), що в нормі сприяє виживанню нейронів [1, 2]. Відомо, що поведінкові характеристики захворювання можуть бути викликані прозапальними цитокінами [1–3]. Запальні та нейропсихіатричні хвороби мають спільні молекулярні шляхи.

Дія таких цитокінів на мозок, як ІЛ-1 β , ІЛ-6 і ФНП- α , шляхом цитокінового каскаду викликає «хворобливу поведінку», а завдяки простагландинам – пропасницю [12, 13]. Ця «хвороблива поведінка» полягає у зниженні настрою, зміні больової чутливості, зниженні рухової активності, пропасниці, пригніченні апетиту, дослідницької поведінки, порушенні сну [12, 13].

Таким чином, у хворих на хронічні нейроінфекції формується порочне коло, у якому вроджені конституціональні риси, такі як низька толерантність до загрози, емоційна нестійкість, тривожність, дратівливість, схильність до депресивних проявів, а також фіксованість на соматичних відчуттях, створюють підґрунтя до низької толерантності до стресу. При розвитку нейроінфекційної патології внаслідок особливостей патогенезу у цих людей легше розвиваються тривожні і депресивні розлади, змінюється реакція на больові стимули, що призводить до поглиблення імуносупресії, розвитку атрофічних змін у ЦНС. Цитокіновий каскад формує «хворобливу поведінку», зміцнюючи тривогу та депресію. Імунопатологічні реакції та психологічні порушення синергічно посилюють одні одних, тому терапевтична тактика повинна бути спрямована на корекцію поведінки та настрою, з одного боку, та імунних порушень – з іншого.

Перспективними дослідженнями у цьому напрямку можуть бути співставлення психологічних особливостей при різних формах хронічних нейроінфекцій з рівнем гормонів стресу, імунологічними показниками, структурними особливостями ЦНС, у гендерному аспекті.

Література

1. Psychoneuroimmunology. Ed. by R. Ader. 4th ed. Elsevier Academic Press, 2007. 1269 p.
2. Clinical neuroimmunology. Ed. by J. Antel, G. Birnbaum, H.-P. Hartung, A. Vincent. 2nd ed. Oxford University Press, 2005. 452 p.
3. Рабсон А., Ройт А., Делвз П. Основы медицинской иммунологии. Пер. с англ. М.: Мир, 2006. 320 с.
4. Гавришева Н.А., Антонова Т.В. Инфекционный процесс: Клинические и патофизиологические аспекты: Учеб. пособие. СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2006. 282 с.
5. Большая энциклопедия психологических тестов. М.: Эксмо, 2006. 416 с.
6. Беседин А.Н., Липатов И.И., Тимченко А.В., Шапарь В.Б. Книга практического психолога. Ч. 1. Харьков: Оригинал, Фортуна-пресс, 1996: 151–163.
7. Лучшие психологические тесты. Под ред. А.Ф. Кудряшова. Петрозаводск: Петраком, 1992. 318 с.
8. Masur H., Papke K., Althoff S., Oberwittler C. Scales and scores in neurology. Quantification of neurological deficits in research and practice. Thieme Stuttgart, New York, 2004. 448 p.
9. Амирджанова В.Н., Горячев Д.В., Коршунов Н.И. и др. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ»). Научн.-практ. ревматол. 2008; 1: 36–48.
10. Новик А.А., Ионова Т.И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. 2-е изд. Под ред. Ю.Л. Шевченко. М.: Олма-Пресс, 2007. 313 с.
11. Кудряшова И.В. Ранняя диагностика хронического панкреатита с позиции использования ультразвуковой томографии и индекса качества жизни: Учеб.-метод. рекомендации. Смоленск, 2003. 20 с.
12. Wilcockson D.C., Campbell S.J., Anthony D.C., Perry V.H. The systemic and local acute phase response following acute brain injury. J. Cereb. Blood Flow. Metab. 2002; 22, 3: 318–326.
13. Campbell S.J., Hughes P.M., Iredale J.P. et al. CINC-1 is an acute-phase protein induced by focal brain injury causing leukocyte mobilization and liver injury. FASEB J. 2003; 17, 9: 1168–70.

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И КАЧЕСТВО ЖИЗНИ БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ НЕЙРОИНФЕКЦИЯМИ***И.Л. Левченко***

На основе комплексного психодиагностического метода, включая оценку индивидуально-типологических черт личности, уровня тревожности, депрессии и стрессостойкости, исследованы психологические особенности у 33 больных с хроническими нейроинфекциями, оценено качество их жизни. Показано, что существенными патогенетическими факторами развития дезадаптации у таких больных являются нейропсихологические нарушения, касающиеся преимущественно аффективной сферы (тревожность, склонность к депрессии), развивающиеся на фоне определённых преморбидных черт личности. Они обуславливают низкую толерантность к стрессу с формированием стойкого тревожно-депрессивного аффекта, что в конце концов приводит к углублению иммуносупрессии, развитию психовегетативных нарушений и значительному ухудшению качества их жизни.

Ключевые слова: хронические нейроинфекции, психологические особенности, качество жизни.

PSYCHOLOGICAL PECULIARITIES AND QUALITY OF LIFE OF PATIENTS WITH CHRONIC NEUROINFECTIONS***I.L. Levchenko***

There were examined the psychological peculiarities and quality of life of 33 patients with chronic neuroinfections using complex psycho diagnostic method, including the individual traits of personality, anxiety, depression, stress resistance evaluation. It was shown that neuropsychological infringements mainly in affective sphere (anxiety and depression) both with premorbid traits of personality background are essential pathogenetic factors of dysadaptation in patients with chronic neuroinfections. They leads to low stress tolerance, steady anxiety and depressive affect formation results in immunosuppression aggravation, psycho vegetative infringements formation and considerable quality of life worsening.

Key words: chronic neuroinfections, psychological peculiarities, quality of life.

Поступила 27.05.09

ЭТИОЛОГИЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛИНИКА, ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ЭССЕНЦИАЛЬНОГО ТРЕМОРА

И.А. Григорова, К.А. Лещенко, А.А. Гелетка

Харьковский национальный медицинский университет

Приведены этиологические, патогенетические и клинические формы заболевания, систематизированы направления лечения эссенциального тремора, описаны результаты собственных наблюдений 8 семей с разными формами эссенциального тремора. Показано, что выбор оптимальной тактики лечения каждого пациента остаётся строго индивидуальным.

Ключевые слова: тремор, гиперкинез, диагностические критерии.

Эссенциальный тремор (ЭТ), описываемый в литературе как доброкачественный врождённый, является одним из наиболее распространённых наследственных заболеваний ЦНС [1–4]. Для него характерен аутосомно-доминантный тип наследования с вариабельной экспрессивностью (степень выраженности) и неполной пенетрантностью (проявляемость) мутантного гена. Этот тип наследования доказан с помощью сегрегационного анализа [5, 6]. В ряде семей наблюдается феномен антиципации.

Традиционно большинство авторов рассматривают ЭТ как моносимптомное заболевание, единственным клиническим проявлением которого является двусторонний дрожательный гиперкинез рук. Дрожательный феномен при ЭТ широко варьирует по степени выраженности, характеристике, локализации, распространённости, возрасту начальных проявлений.

Наиболее характерным является симметричный мелко- или среднеамплитудный тремор рук при отсутствии явных тонусных нарушений. Он охватывает лучезапястные и пястно-фаланговые суставы, представляя собой ритмично чередующиеся сокращения сгибателей-разгибателей кисти и пальцев частотой 8–10 и реже 4–12 Гц, отчётливо выражен при статическом напряжении, (статический, постуральный тремор), сохраняется при удерживании рук в положении среднефизиологического сгибания без опоры.

Дрожание рук сопутствует целенаправленным движениям (кинетический тремор), сохраняясь при приближении к цели (терминальный тремор). Лёгкий интенционный компонент – симптом, отмечаемый у большинства больных ЭТ, гораздо менее выражен, чем при наследственных мозжечковых атаксиях и других мозжечковых синдромах. Нередко больные жалуются, что они не могут расписаться, особенно в присутствии посторонних. Попытки подавить усиливающееся при письме дрожание у некоторых больных ЭТ приводят к

развитию фокальных дискинезий, чаще в виде писчего спазма. При ЭТ также возможны другие варианты фокальных дискинезий в виде лёгкой спастической кривошеи, блефароспазма, ормандибулярной дистонии. Во всех этих случаях следует устанавливать диагноз между ЭТ и торсионной дистонией, также очень часто сопровождающейся тремором [7–9].

Привычные прерывистые, целенаправленные движения хотя и затруднены, но обычно долгое время остаются доступными больным благодаря выработанным за время болезни различным приёмам компенсации, что позволяет им в течение ряда лет сохранять профессиональную трудоспособность. Однако по мере прогрессирования болезни больные начинают испытывать нарастающие затруднения при выполнении как профессиональных, так и бытовых действий, редко – трудности в самообслуживании.

Тремор рук у большинства больных появляется раньше дрожания другой локализации, и у некоторых он остаётся единственным симптомом заболевания в течение длительного времени. Практически у всех больных дрожание развивается постепенно, вначале появляясь лишь при волнении. Чаще дрожание появляется одновременно в обеих руках, реже начинает дрожать одна рука, обычно правая (у левшей левая). Позже, с интервалом от нескольких месяцев до нескольких лет возникает дрожание другой руки. Примерно у половины больных наблюдается тремор головы. У некоторых больных ЭТ дебютирует дрожанием головы, остающимся изолированным на протяжении нескольких лет, а в дальнейшем к нему присоединяется тремор рук или другой локализации. Достаточно часто наблюдается тремор мимических мышц.

У 25–30 % больных ЭТ отмечается своеобразный дрожащий тембр голоса, у лиц среднего и пожилого возраста с давностью заболевания более 10 лет значительно реже – дрожа-

ние диафрагмы. Комбинация выраженного дрожания голосовых связок, губ, языка и диафрагмы приводит к формированию изменений речи по типу дизартрии и скандирования. Подобные изменения речи при ЭТ встречаются редко и могут быть источником диагностических ошибок. Тремор ног выявляется клинически у 20–25 % больных. Тремор туловища отмечается значительно реже и служит показателем генерализованного процесса. Он возникает в основном при волнении и физической нагрузке. Многие больные обращают внимание на большую выраженность дрожания в первой половине дня. Употребление тонизирующих напитков (кофе, крепкого чая) также часто усиливает дрожание. Алкоголь временно уменьшает или подавляет ЭТ в день приёма и значительно усиливает на следующий день.

В зависимости от возраста начала заболевания ЭТ выделяют детскую, юношескую формы, форму зрелого возраста, пресенильный и сенильный варианты. Дебют заболевания в детском и юношеском возрасте не является редкостью. Высказывалось предположение относительно генетической гетерогенности форм ЭТ с различным возрастом манифестации. Однако существование указанных его форм в рамках одной семьи, а также отсутствие клинических различий делает это предположение маловероятным.

В соответствии с особенностями клинических проявлений выделяют три основные клинические формы: классическую (моносимптомная), характеризующуюся только дрожанием и составляющую в разных этнических популяциях примерно 60 %, а также две атипичные – экстрапирамидную и кинетическую, составляющие соответственно 25,9 и 14,1 % [7–10]. Атипичная экстрапирамидная форма характеризуется тем, что у больных, наряду с дрожанием, резко выражены другие экстрапирамидные симптомы: спастическая кривошея (24,5 %), писчий спазм (14,2 %), небольшое повышение мышечного тонуса по пластическому типу. При атипичной кинетической форме тремор, как правило, имеет большую амплитуду, чем при классической, сопровождается более выраженным интенционным компонентом, иногда лёгким адиодохокинезом и дисметрией. Правомерность выделения трёх основных форм подтверждена также нашими исследованиями с помощью анализа данных интерференционной электромиографии (ЭМГ) [8–10].

Доказательством принадлежности атипичных форм к ЭТ является то, что все эти формы могут существовать в рамках одной семьи, причем прогрессирование при атипичных формах всегда идёт в первую очередь по пути нарастания тремора, тогда как дискине-

зии и другие симптомы по-прежнему остаются на втором плане. Существуют и другие классификации ЭТ, базирующиеся на таких критериях, как наличие или отсутствие семейной отягощённости, чувствительность к различным фармакологическим препаратам, воздействие алкоголя, особенности электрофизиологического паттерна и др. [10, 11].

ЭТ следует дифференцировать с другими заболеваниями нервной системы, сопровождающимися поражением экстрапирамидной и мозжечковой систем, а также рядом соматических заболеваний и интоксикаций.

При проведении дифференциальной диагностики с паркинсонизмом следует учитывать, что мышечный тонус у больных ЭТ, как правило, не изменён и лишь изредка бывает незначительно повышен, никогда не достигая степени ригидности, характерной для больных паркинсонизмом. У больных с наследственным дрожанием отсутствуют акинезия, гипомимия, гиперсаливация, типичные для паркинсонизма. Дрожание при этих двух заболеваниях также различно по своему характеру. Если для ЭТ типичны постуральный и кинетический и реже интенционный тремор, то для паркинсонизма патогномично дрожание покоя, не типичное для ЭТ. Как показывают результаты интерференционной ЭМГ, ЭТ с высокой достоверностью отличается как по амплитудным, так и по частотным параметрам от паркинсонизма. Генеалогический анализ показывает, что для родословных при наследственной болезни Паркинсона нехарактерно такое количество больных, как при ЭТ. Кроме того, семейные случаи болезни Паркинсона редки, тогда как при ЭТ очень часто встречаются случаи заболевания в нескольких поколениях.

ЭТ следует дифференцировать с начальными стадиями торсионной дистонии и гепатолентикулярной дегенерацией, если они в дебюте манифестируют дрожанием. При торсионной дистонии тремор весьма редко может на протяжении длительного времени оставаться единственным симптомом болезни. Как правило, вскоре присоединяются характерные мышечно-тонические синдромы.

Наиболее надёжным дифференциально-диагностическим критерием ЭТ и торсионной дистонии является ДНК-диагностика, позволяющая идентифицировать мутации в соответствующих генах или генетическое сцепление в изучаемых семьях (хромосомы 3q и 2r для ЭТ либо хромосомы 2q, 9q, 11p, 14q для различных форм торсионной дистонии). Дифференциальная диагностика между детскими и юношескими формами ЭТ и гепатоцеребральной дистрофии (ГЦД), чаще всего дебютирующей дрожанием, особенно важна, так как своевременно начатое лечение при ГЦД замедляет прогресси-

рование заболевания и наступление инвалидизации. ГЦД, в отличие от ЭТ, наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Важнейшее значение имеют результаты исследования обмена меди, специфические нарушения которого (высокий уровень меди в моче, низкое содержание церулоплазмينا сыворотки, роговичное кольцо Кайзера-Флейшера или его фрагменты) патогномоничны для ГЦД и никогда не встречаются при ЭТ. Результаты ДНК-тестирования могут служить решающим диагностическим критерием болезни.

В случаях дрожания, как одного из симптомов наследственных спиноцеребеллярных атаксий, уже в дебюте болезни можно наблюдать отчётливо выраженный мозжечковый синдром, отсутствующий при ЭТ. При наследственных атаксиях обычно уже на ранней стадии заболевания выявляются характерные атрофические изменения при компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга, отсутствующие при ЭТ. Большинство наследственных мозжечковых атаксий картировано на определённых хромосомах, отличных от локализации гена ЭТ. Проводя дифференциальную диагностику между ЭТ и ранними стадиями гиперкинетической формы рассеянного склероза, следует учитывать, что для ЭТ нетипичны даже лёгкие проявления пирамидной недостаточности и расстройства зрения, как правило, выявляемые уже в дебюте рассеянного склероза. Кроме того, для ЭТ характерно медленно прогрессирующее течение, а для рассеянного склероза чаще всего ремиттирующее. Семейный анамнез играет большую роль в дифференциальном диагнозе между этими болезнями, поскольку семейные формы рассеянного склероза представляют собой большую редкость. Решающим диагностическим критерием являются характерные очаги демиелинизации при магнитно-резонансной томографии.

Определённые затруднения может вызывать дифференциальный диагноз между ЭТ и невротическим дрожанием. Невротический тремор обычно имеет большую частоту и меньшую амплитуду, чем эссенциальный. В отличие от ЭТ он достаточно вариабелен, нередко исчезает при применении седативных средств, психотерапии и аутогенной тренировке, что нехарактерно для лечения ЭТ. Изменения личности по невротическому типу и выраженные вегетативные нарушения, обычно сопутствующие неврозу, также служат весомым дифференциально-диагностическим критерием.

Тиреотоксический тремор бывает очень сходным с эссенциальным, но обычно характеризуется меньшей амплитудой и большей частотой и сопровождается типичными для тиреотоксикоза клиническими проявления-

ми. Хотя известны семейные формы тиреотоксикоза, которым не свойственна аутосомно-доминантная передача, характерная для ЭТ.

Дрожание, развивающееся при заболеваниях печени различной этиологии как один из компонентов печёночной энцефалопатии, может быть различным по своему характеру и чаще сопровождается дополнительной полиморфной неврологической симптоматикой. Отсутствие наследственной передачи, отчётливая связь с поражением печени, корреляция выраженности тремора в зависимости от функционального состояния печени – всё это позволяет правильно провести дифференциальный диагноз. Клинические проявления алкогольного тремора могут напоминать эссенциальный. Установление факта хронического злоупотребления алкоголем и отсутствие доминантного типа наследования при алкогольном треморе являются ведущими диагностическими критериями. Дрожание может возникнуть в ответ на интоксикацию металлами. Отравление марганцем, как правило, ведет к формированию синдрома паркинсонизма. При интоксикации ртутью и свинцом, наряду с дрожанием, развиваются другие полиморфные симптомы поражения ЦНС, полинейропатии, а также характерные для каждого вида отравления соматические симптомы. Указанные особенности, отсутствие наследственной отягощённости позволили авторам [4, 7, 9] дифференцировать данные формы интоксикационного дрожания от ЭТ.

Нами была подтверждена клиническая неоднородность ЭТ и правомерность выделения атипичных его форм, наряду с классической дрожательной, при комплексном клинико-инструментальном обследовании и лечении 26 чел. от 18 до 72 лет (14 мужчин и 12 женщин) из 8 семей с ЭТ. Было проведено медико-генетическое консультирование. Из инструментальных методов обследования высокую информативность показала ЭМГ с частотно-амплитудным анализом полученных данных.

У 15 больных наблюдалась классическая моносимптомная дрожательная форма ЭТ, у 8 – экстрапирамидная и у 3 – кинетическая форма. Показательным явилось то, что примерно в трети случаев у членов одной семьи, наряду с классической формой, отмечались сочетания тремора с различными вариантами фокальной мышечной дистонии или лёгкими тоническими нарушениями экстрапирамидного типа. В некоторых случаях даже возникали трудности дифференциальной диагностики с другими нозологическими формами экстрапирамидной патологии. Тщательный медико-генетический, клинический анализ, биохимические тесты и анализ ЭМГ способствовали разрешению диагностических случаев.

При проведении поверхностной ЭМГ обеих малоберцовых и локтевых нервов у всех больных динамика скоростей проведения импульса и амплитуд М-ответов не была нарушена. При отведении поверхностной ЭМГ от сгибателей и разгибателей предплечья регистрировали ритмическую синхронную активность агонистов-антагонистов в виде осцилляций в диапазоне от 7 до 11 Гц, амплитудой 100–150 мкВ, усиливающихся при постуральной нагрузке и уменьшающихся, но не исчезающих в покое. Описанные осцилляции по частотно-динамической характеристике соответствовали ЭМГ-критериям ЭТ. У части больных описанным осцилляциям сопутствовала «медленная» тоническая интерференционная активность, что является ЭМГ-отражением сопутствующих дистонических проявлений.

Наш опыт лечения больных ЭТ показал, что анаприлин оказывал хороший и отличный эффект не более чем в 35 % случаев, в 25 % – удовлетворительный, в 22,4 % – отмечено отсутствие эффекта и ухудшение. В целом положительный эффект лечения анаприлином отмечен у 75 % больных, в основном с дрожательной формой заболевания.

Литература

1. Dana C.L. Hereditary tremor. A hither to understand form of motor neurosis. Am. J. Med. Sci. 1887; 94: 386–393.
2. Минор Л.С. К вопросу так называемого эссенциального и наследственного тремора. Обзор психиатр., невропатол. и рефлексол. 1927; 3: 165–171.
3. Давиденков С.Н. Наследственные заболевания нервной системы. М., 1931: 259–263.
4. Петелин Л.С. Экстрапирамидные гиперкинезы. М.: Медицина, 1970. 260 с.
5. Амоаший Д.С. Генетический анализ клинического полиморфизма эссенциального тремора: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1984. 20 с.
6. Bain P.G., Fidney L.J., Thompson P.D. et al. A study of hereditary essential tremor. Brain 1994; 117, 4: 805–824.
7. Иванова-Смоленская И.А. Эссенциальный тремор (клинический полиморфизм, генетика, патогенез, лечение): Наследственные заболевания нервной системы. Саратов, 1983: 31–33.
8. Иванова-Смоленская И.А. Эссенциальный тремор (клинический полиморфизм, генетика, патогенез, лечение). Экстрапирамидные расстройства: Руководство по диагностике и лечению. Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой-Смоленской, О.С. Левина. М., 2002: 273–281.
9. Tremor Investigation Group. Tremor: Basic mechanisms and clinical aspects: The materials of Mov. Dis. Symposium. Kiel, Germany, 1997 July 11–12. Mov. Dis. 1998; 13, 3: 1–149.
10. Diuschl G., Becking C.H., Schenek E. Essential tremor: electrophysiological and pharmacological evidence for a subdivision. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 1987; 50: 1435–41.
11. Marsden C.D., Obeso J.A., Rothwell J.C. Benign essential tremor is not a single entity: M.D. Jahr (Ed.). Current concepts of Parkinson's disease and related disorders. Amsterdam: Excerpta Medica, 1983: 31–46.

ЕТИОЛОГІЯ, ПАТОГЕНЕЗ, КЛІНІКА, ДИФЕРЕНЦІАЛНА ДІАГНОСТИКА ЕСЕНЦІАЛЬНОГО ТРЕМОРУ

І.Г. Григорова, К.А. Лещенко, О.О. Гелетка

Наведені етіологічні, патогенетичні та клінічні форми захворювання, систематизовані напрямки лікування есенціального тремору, описані результати власних спостережень 8 сімей з різними формами есенціального тремору. Зроблено висновок, що вибір оптимальної тактики лікування кожного пацієнта залишається суворо індивідуальним.

Ключові слова: тремор, гіперкінез, діагностичні критерії.

ETIOLOGY, PATHOGENESIS, CLINICAL PICTURE, DIFFERENTIAL DIAGNOSIS AND TREATMENT OF ESSENTIAL TREMOR

I.A. Grygorova, K.A. Leschenko, A.A. Geletka

The article describes contemporary approaches to etiology, pathogenesis, peculiarities of clinical manifestations, differential diagnosis and systematized principles of treatment of essential tremor. Due to obtaining data the treatment of each patient should be strictly individual.

Key words: tremor, hyperkinesia, diagnostic criteria.

Поступила 05.10.09

ГІНЕКОЛОГІЯ

КОНСЕРВАТИВНА ЛАПАРОСКОПІЧНА ХІРУРГІЯ
В ЛІКУВАННІ НЕ НЕОПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЯЄЧНИКА*І.З. Гладчук, О.Я. Назаренко*, А.В. Залузник**Одеський державний медичний університет*** Військово-медичний клінічний центр Південного регіону, м. Одеса*

Проведений ретроспективний аналіз 99 лапароскопічних «консервативних» (оваріотомія–оваріоскопія–біопсія капсули кісти, сальпінгооваріо- і адгезіолізіс) операцій, виконаних у жінок репродуктивного віку у зв'язку з ускладненим клінічним перебігом пухлинних процесів яєчників (ППЯ) або їх персистенцією після курсу медикаментозної терапії. При таких операціях капсула ППЯ не видаляється, що дозволяє максимально зберегти фолікулярний апарат яєчника. Патогенетична обґрунтованість «консервативних» операцій полягає в тому, що при ППЯ немає справжнього бластоматозного росту в тканинах, більшість їх належить до групи ретенційних утворень, що виникають внаслідок скупчення в преформованій порожнині різного секрету або в результаті крововиливу. Представлені показання до оперативного втручання при ППЯ (кіста жовтого тіла, фолікулярна й ендометріодна кіста), найближчі та віддалені результати операції.

Ключові слова: кіста яєчника, пухлинні процеси яєчників, апоплексія яєчника, перерушення придатків матки.

Пухлиноподібні (не неопластичні) процеси яєчників, на частку яких припадає більша частина виявленої оваріальної патології (58,8 %), мають загальну подібність з оваріальними пухлинами тільки в деяких клінічних проявах і зовнішній кістозній структурі утворень. Патоморфологічна сутність справжніх пухлин і пухлиноподібних процесів яєчників дуже різна [1, 2]. При кістах яєчника справжнього бластоматозного росту в тканинах не спостерігається. Більшість кіст яєчника належить до групи ретенційних утворень, що виникають внаслідок скупчення в преформованій порожнині різного секрету або внаслідок крововиливу [1].

Сучасна доопераційна диференціальна діагностика між доброякісними і злоякісними пухлинами яєчників завдяки удосконаленню променевих методів діагностики, доплерографії, визначення в плазмі крові онкомаркерів наближається практично до 100 % [3]. Такі пухлиноподібні процеси яєчників, як фолікулярні, параоваріальні, ендометріодні кісти і кісти жовтого тіла, мають характерний зовнішній вигляд, що дозволяє безпомилково інтраопераційно диференціювати їх від доброякісних цистаденом і аденокарцином [1].

Загально визнаною є необхідність максимально ошадливого підходу до здорової тканини яєчника в процесі оперативних втручань

з приводу доброякісних утворень, що полягає в резекції яєчника в межах здорових тканин і енуклеації капсули кісти [4, 5]. Якщо у випадках справжніх доброякісних пухлин ця тактика виправдана, то при функціональних кістах яєчника і ендометріомах, де відсутній справжній пухлинний епітелій, подальша після енуклеації капсули кісти коагуляція судин її ложа призводить до неминучої загибелі здорового фолікулярного апарата яєчника.

З метою зниження термотравми яєчника при лапароскопічних операціях для створення гемостазу рекомендують використовувати біполярну коагуляцію як найбільш ошадливу порівняно з монополярним струмом [4]. Проте глибина ушкодження оваріальної тканини залежить не тільки від виду енергії, що використовується, а також і від калібру судин, які коагують. У випадках високої кровоточивості тканин заподіяна термотравма може стати причиною значного виснаження оваріального резерву.

Метою роботи було вивчення найближчих і віддалених результатів лапароскопічних «консервативних» (оваріотомія–оваріоскопія–біопсія капсули кісти, сальпінгооваріо- й адгезіолізіс) операцій, виконаних у жінок репродуктивного віку у зв'язку з ускладненим клінічним перебігом пухлиноподібних процесів яєчників або їх персистенцією після курсу медикаментозної терапії.

Матеріал і методи. Під спостереженням знаходилося 97 пацієнток, які піддалися лапароскопічному оперативному втручанню з приводу пухлиноподібних процесів яєчників в обмеженому «консервативному» об'ємі. Всіх пацієнток було поділено на дві групи. До 1-ї групи були включені 44 жінки, яких госпіталізували з ознаками «гострого» живота, спричиненого перекрученням кісти з придатками, крововиливом у яєчник, розривом (або загрозою розриву) капсули кісти; 2-гу групу склали 53 пацієнтки з перистуючим кістозним утворенням, яким попередньо протягом одного або двох менструальних циклів проводився курс консервативного лікування із залученням протизапальної, антибактеріальної та гормональної терапії (комбіновані оральні контрацептиви або синтетичні прогестини). При зверненні по медичну допомогу всім хворим виконували УЗД та доплерометрію на апараті ALOKA-650 і SA-8000 SE з використанням трансабдомінального або трансвагінального датчиків із частотою 3,5–5,0 та 6,0–7,5 МГц, загальноклінічні, біохімічні аналізи крові, сечі, бактеріоскопію вагінальних виділень. Додатково у пацієнток в крові визначали рівень онкомаркера СА-125.

Всім пацієнткам у післяопераційному періоді контрольне УЗД виконували через 14 днів, через один і три місяці після операції, а далі – за медичними показаннями. Середня тривалість післяопераційного спостереження за пацієнтками становила (12,7±4,3) міс – від 3 до 36 міс.

Оперативна техніка. Всім пацієнткам внутрішньовенно інтраопераційно проводили антибіотикопрофілактику. Лапароскопію виконували за загальноприйнятою методикою під ендотрахеальним наркозом, з використанням ножиць і біполярної електрохірургічної техніки [4]. Під час виконання ревізії малого таза і черевної порожнини ретельно оцінювали стан зовнішньої капсули кістозного утворення. Операцію продовжували лапароскопічно за відсутності зовнішніх ознак малігнізації яєчникового утворення. Якщо операція виконувалася з приводу перекручення кістозного утворення з придатками і відсутності ознак некрозу останніх, виконували лапароскопічну деторсію придатків. У випадках, які супроводжувалися спайковим процесом органів малого таза, виконували сальпінгооваріота адгезіолізис. Далі за допомогою довгої пункційної голки аспірували рідину кісти для подальшого цитологічного дослідження. За відсутності атипичних клітин у рідині кісти виконували оваріотомію, після чого ретельно вивчали стан внутрішньої оболонки кісти. За наявності чітких зовнішніх ознак функціональної (фолікулярної, жовтого тіла) та ендометріоїдної кісти видаляли ділянку стінки кісти з метою біопсії та вільного дренивання її порожнини в малий таз. Вилучивши біопсійний матеріал із черевної порожнини, негайно виконували цитологічні та гістологічні дослідження. За відсутності якихось підозр на пухлинну природу утворення з метою максимального збереження оваріальної тканини та її функціонального резерву капсулу кісти не вилучали. Далі при необхідності виконували додаткові втручання на внутрішніх статевих органах (сальпінгогонеостомія, тубектомія, ексцизія або вапоризація осередків ендометріозу, консервативна міомектомія, апендектомія), санацію та дренивання малого таза. З метою профілактики спайкового процесу після ретельного гемостазу біполярним коагулятором у малому тазі лишали на добу 200 мл розчину реополіглюкіну та 3,0 мл суспензії гідрокортизону ацетату.

Результати. Вік досліджуваних хворих варіював від 15 до 35 років, у середньому склав (21,7±2,1) року. Пацієнтки 1-ї групи були за віком дещо молодшими, ніж хворі 2-ї групи: середній вік дорівнював (20,3±3,8) і (23,7±7,3) року відповідно. Порухення менструальної функції спостерігалось майже у половини хворих в обох групах: 17 (38,6 %) в 1-й групі та 22 (41,5 %) – в 2-й. Розлади менструального циклу виявлялися у вигляді: менорегій – 6 (13,4 %) пацієнток в 1-й групі та 7 (13,2 %) – у 2-й; ациклічних маткових кровотеч – по 3 випадки у кожній групі, що становило 6,8 % для 1-ї групи та 5,6 % для 2-ї; альгодисменореї – 5 (11,3 %) та 8 (15,0 %) хворих і опсоменореї – 3 (6,8 %) та 4 (7,5 %) хворих відповідно. Серед пацієнток статевим життям не жило по 5 пацієнток у кожній групі, що дорівнювало 11,3 % для 1-ї групи та 9,4 % для 2-ї. Регулярне статеве життя було у 12 (27,2 %) хворих 1-ї групи та 17 (32,0 %) – 2-ї. Більшість жінок обох груп мали нерегулярні статеві стосунки – 27 (61,3 %) та 31 (58,4 %) 1-ї та 2-ї груп відповідно. Скарги з приводу первинного або вторинного безпліддя пред'являли 8 (18,1 %) пацієнток 1-ї групи та 14 (26,4 %) – 2-ї, що склало доволі великий відсоток серед жінок, які мали регулярні статеві стосунки, – 67,0 та 82,0 % відповідно.

Одна вагітність в анамнезі спостерігалась у 8 (18,1 %) пацієнток 1-ї групи та у 19 (35,8 %) – 2-ї. З них перша вагітність завершилася терміновими пологами у 2 (4,5 %) пацієнток 1-ї групи та у 5 (9,4 %) – 2-ї, мимовільним викиднем у 2 (4,5 %) та 4 (7,5 %) пацієнток, штучним абортom у 4 (9,0 %) та 7 (13,2 %) жінок 1-ї та 2-ї груп відповідно. У 2 (3,7 %) хворих 2-ї групи перша вагітність була позаматковою, з приводу чого обом пацієнткам була виконана лапаротомічна тубектомія.

Одна вагітність в анамнезі спостерігалась у 8 (18,1 %) пацієнток 1-ї групи та у 19 (35,8 %) – 2-ї. З них перша вагітність завершилася терміновими пологами у 2 (4,5 %) пацієнток 1-ї групи та у 5 (9,4 %) – 2-ї, мимовільним викиднем у 2 (4,5 %) та 4 (7,5 %) пацієнток, штучним абортom у 4 (9,0 %) та 7 (13,2 %) жінок 1-ї та 2-ї груп відповідно. У 2 (3,7 %) хворих 2-ї групи перша вагітність була позаматковою, з приводу чого обом пацієнткам була виконана лапаротомічна тубектомія.

В одному випадку операція була доповнена резекцією яєчника.

Серед пацієнток 2-ї групи в анамнезі відмічалася значна частота стаціонарного лікування запальних захворювань внутрішніх статевих органів – 14 (26,4 %) проти 8 (18,1 %) серед дівчат 1-ї групи, а також операцій на органах малого таза та черевній порожнині – 15 (28,3 %). У 1-й групі 7 (15,9 %) пацієнток мали в анамнезі абдомінальні оперативні втручання, у 6 з них була типова апендектомія. Серед перенесених оперативних втручань у пацієнток 2-ї групи найчастіше зустрічалися апендектомія – 10 (18,8 %), резекція яєчників – 7 (13,2 %), тубектомія – 4 (7,5 %), аднексектомія – 4 (7,5 %). Усі перенесені в минулому оперативні втручання виконувалися шляхом череворозтину. В 2 (3,7 %) випадках пацієнткам виконували резекцію лівого яєчника з доступу за Волковичем–Дьяконовим. Інтраопераційно в обох дівчат було виявлено розповсюджений спайковий процес IV ступеня. Раніше проходили амбулаторне лікування з приводу захворювань шийки матки і статевих інфекцій 7 (15,9 %) пацієнток 1-ї групи та 9 (16,9 %) – 2-ї групи.

При аналізі супровідної соматичної патології розбіжностей серед пацієнток обох груп виявлено не було. Найчастіше у досліджуваних жінок раніше виявляли захворювання шлунково-кишкового тракту (хронічний гастрит, хронічний панкреатит) – 21 (21,2 %) випадок, серцево-судинної (вегетосудинна дистонія за гіпотонічним, кардіальним типом) – 14 (12,7 %), сечостатевої (хронічний пієлонефрит, хронічний цистит) – 14 (12,7 %) та ендокринної (аутоімунний тиреоїдит, клінічний та субклінічний гіпотиреоз) систем – 6 (6,0 %) випадків.

Середні значення максимального і мінімального діаметрів кістозного утворення у всіх пацієнток становили (63,3±8,7) і (56,7±7,5) мм відповідно: 1-ї групи – (69,4±9,7) і (58,5±6,3) мм, 2-ї – (43,6±7,9) і (34,1±6,3) мм. Отже, середній розмір пухлиноподібних процесів яєчників у пацієнток 1-ї групи був більшим, ніж у 2-ї групи.

У 18 (40,9 %) пацієнток 1-ї групи причиною «гострого» живота було перекручення кістозного утворення з придатками матки. У зв'язку з неугим перекрученням і відсутністю ознак злоякісного пухлинного процесу було виконано деторсію придатків матки з подальшою оваріотомією–оваріоскопією та біопсією стінки кісти. При гістологічному дослідженні виявлено, що частіше серед пухлинних процесів перекручення придатків спричинялося фолікулярними (38,8 %) та параоваріальними (38,8 %) кістами – по 7 випадків. Кіста жовтого тіла яєчника спричинила

перекручення придатків матки у 4 (22,2 %) випадках.

У 8 (18,1 %) пацієнток 1-ї групи кістозне утворення було сформовано на фоні гострого запального процесу маткових труб і очеревини малого таза. В 3 (6,8 %) випадках запальний екссудат мав гнійний характер. Відсутність формування мішкоподібних утворень маткових труб дозволила, поряд із «консервативним» втручанням з приводу пухлиноподібних процесів яєчників, виконати лише санацію і дренирування малого таза. В 1 (2,2 %) випадку у зв'язку з супровідним катаральним апендицитом симультанно виконано лапароскопічну апендектомію. У 6 (13,6 %) дівчат 1-ї групи формування кістозного утворення [фолікулярна кіста – 2 (4,5 %), кіста жовтого тіла – 3 (6,8 %), параоваріальна кіста – 1 (2,3 %)] на фоні ендометріозу очеревини малого таза I–II ступеня спричинило клінічну картину «гострого» живота.

Гематома яєчника з дефектом капсули кісти і гемоперитонеумом спостерігалась у 12 (27,2 %) хворих 1-ї групи. Об'єм гемоперитонеума коливався в межах від мінімального до 500 мл, у середньому – (178,0±21,3) мл. За гістологічною структурою частіше спостерігався крововилив через розрив кісти жовтого тіла – 8 (67,0 %) випадків. Значно рідше відбувалися розриви фолікулярних і ендометріюїдних кіст – по 2 (16,7 %) випадки.

На відміну від пацієнток 1-ї групи у пацієнток 2-ї значно частіше спостерігався спайковий процес, спричинений раніше перенесеними гострими запальними захворюваннями та відкритими оперативними втручаннями. Так, спайковий процес I–II ступеня був виявлений у 9 (16,9 %) пацієнток із персистуючими формами пухлиноподібних процесів яєчників. Частіше у жінок 2-ї групи спостерігався спайковий процес III–IV ступеня – 14 (26,4 %) випадків. Формування персистуючих або рецидивуючих форм функціональних кіст на фоні зовнішнього ендометріозу виявлено у 17 (32,1 %) пацієнток цієї групи, із них ендометріоз очеревини I–II ступеня – у 9 (17,0 %). У 8 (15,1 %) жінок зафіксовано III–IV ступінь розповсюдження ендометріозу очеревини малого таза в поєднанні із зашийковим ендометріозом, ураженням яєчників. Наявність ендометріозу на доопераційному діагностичному етапі була зафіксована тільки у половини хворих з цією патологією – у 8 (47,0 %). В більшості випадків персистуючих і рецидивуючих форм функціональних кіст яєчників наявність зовнішнього ендометріозу була інтраопераційною знахідкою.

У 15 (28,3 %) хворих 2-ї групи на підставі динамічного спостереження під час проведення консервативної терапії (1–2 менструальних

цикли), даних УЗД, рівня СА-125 в крові була діагностована кістозна форма ендометріозу яєчників. В 11 (73,3 %) випадках діагноз було підтверджено шляхом гістологічного дослідження вилученої для біопсії ділянки стінки кісти. Ще у 4 (26,6 %) хворих гістологічно діагностована хронічна гематома яєчника, сформована у зв'язку з крововиливом у кісту жовтого тіла. Оскільки ендометріодна кіста займала практично 100 % об'єму ураженого яєчника, а у 3 (20,0 %) хворих спостерігались ендометріюми на обох яєчниках, «консервативна» методика оперування у цих жінок залишалася єдиною надією на збереження функціонально активної тканини яєчника.

Середня тривалість оперативного втручання в 1-й групі дорівнювала (21,7±5,7) хв – від 15 до 40 хв. В 2-й групі тривалість оперативного втручання була вдвічі довшою – (41,3±7,8) хв, від 25 до 110 хв, що пов'язано з поширеністю спайкового й ендометріодного процесів у хворих цієї групи. Із супровідних оперативних втручань найчастіше виконувалася сальпінгооваріо- й адгезіолізис – 6 (13,6 %) випадків в 1-й групі і 39 (73,5 %) – в 2-й. В 1-й групі в 5 (83,3 %) випадках сальпінгооваріолізис проведено з приводу спайкового процесу I–II ступеня, а у 31 (58,4 %) пацієнтки 2-ї групи виконували адгезіолізис спайкового процесу малого таза III і IV ступеня розповсюдження. Коагуляцію і ексцизію осередків ендометріозу додатково виконували відповідно у 6 (13,6 %) і 33 (63,0 %) пацієнток.

З інших супровідних оперативних втручань хворим обох груп додатково проводили сальпінгоостомію в 2 (4,5 %) і 11 (20,7 %) випадках відповідно, консервативну міомектомію невеликих (до 3 см) субсерозних міоматозних вузлів у 1 (2,3 %) і 4 (7,5 %) пацієнток, тубектомію у 2 (3,7 %) пацієнток 2-ї групи. В 1 (2,3 %) випадку в 1-й групі і в 2 (3,7 %) в 2-й групі симультанно була виконана апендектомія (в 1-й групі з приводу гострого катарального апендициту, в 2-й групі червоподібний відросток, залучений у спайковий процес, мав ознаки хронічного запалення, що потребувало його видалення).

В післяопераційному періоді основним методом знеболення було застосування ненаркотичних анальгетиків протягом перших двох діб, надалі хворі знеболення не потребували. Після операції пацієнтки перебували в стаціонарі від 1 до 3 діб, у середньому (2,0±0,05) доби. Тривалість післяопераційного перебування хворої в стаціонарі залежала від об'єму і ступеня складності оперативного втручання. Так, середній ліжко-день у пацієнток 1-ї групи дорівнював (1,4±0,5) доби, 2-ї – (2,5±0,7) доби.

Враховуючи те, що, з одного боку, запальний процес лежить в основі розвитку пухлино-

подібних процесів яєчників [1, 2], а з іншого – післяопераційна травма неминує спричинює реактивне запалення в оперованих органах, у ранньому післяопераційному періоді всім хворим активно проводили протизапальну терапію, в основі якої лежало застосування нестероїдних протизапальних препаратів, переважно у вигляді ректальних супозиторіїв. У 25 (56,8 %) пацієнток 1-ї групи і у 41 (77,3 %) – 2-ї додатково були підключені антибактеріальні препарати широкого спектра дії. З метою запобігання розвитку післяопераційного спайкового процесу всім пацієнткам у ранньому післяопераційному періоді призначався ферментовмісний препарат Дестрептаза. Даний препарат випускається у вигляді ректальних свічок, добре переноситься і використовується протягом тривалого часу (1–2 тижні), кілька разів на добу.

Після отримання результатів остаточного гістологічного дослідження подальшу протирецидивну терапію проводили з урахуванням морфологічної структури кістозного утворення. Для профілактики рецидивів фолікулярних кіст яєчника використовували монофазні низькодозовані комбіновані оральні контрацептиви у циклічному режимі протягом 3–12 місяців залежно від репродуктивних намірів пацієнтки. Якщо у хворої виявляли ендометріодну кісту або ендометріоз іншої локалізації II–III ступеня розповсюдження, обов'язково залучали до лікування агоністи гонадотропін-рилізинг-гормону (аГнРГ). Використовували депо-препарати аГнРГ підшкірно або внутрішньом'язово 1 раз на 28 днів протягом 2–4 місяців. Після успішної терапії препаратами аГнРГ, залежно від репродуктивних намірів пацієнтки, застосовували довготривалу терапію комбінованими оральними контрацептивами або синтетичними прогестинами. Останні (норетистерон ацетат, дигидрогестерон) призначали пацієнткам із кістами жовтого тіла. При наявності у жінки репродуктивних намірів на найближчий час у протирецидивній терапії застосовували дигидрогестерон (дуфастон) з 16-го дня менструального циклу дозовою 20–40 мг протягом від 10 днів до 6 місяців. Кожні 6–9 місяців терапії комбінованими оральними контрацептивами або синтетичними прогестинами протягом 3–5 місяців робили перерву в гормональній терапії. Під час перерви застосовували рослинні та вітамінні препарати (ременс, токоферол ацетат, гінекохель), які вживають для регуляції гормонального гомеостазу жінки.

Згідно з даними динамічного ультразвукового спостереження, у 19 (43,1 %) пацієнток 1-ї групи та 27 (50,9 %) – 2-ї на 14-ту добу після операції спостерігалася наявність залишкової порожнини кісти. Середні значення її

поздовжнього і поперечного розмірів становили (23,4±2,1) і (17,4±1,9) мм відповідно. На 100 % залишкова порожнина на 14-ту добу після операції спостерігалася у пацієнок з ендометріодними кістами; її середні поперечний і поздовжній розміри становили (31,9±4,1) і (20,6±2,7) мм відповідно. У 25 (56,8 %) жінок 1-ї групи та 26 (49,0 %) – 2-ї залишкова порожнина при УЗД була відсутня, але спостерігалася збільшення розмірів оперованого яєчника.

Через 1 місяць після операції залишкова порожнина виявлялася у 7 (15,9 %) пацієнок 1-ї групи та у 11 (20,7 %) – 2-ї. У тих випадках, коли кістозне утворення являло собою функціональну кісту (фолікулярну або жовтого тіла), тільки у 8 (15,9 %) залишкова порожнина кісти виявлялася при УЗД через 1 місяць після операції, середнє значення її максимального розміру – (12,4±0,9) мм. У тих випадках, коли оперативне втручання виконувалося з приводу ендометріодної кісти, залишкова порожнина кісти спостерігалася у 3 (27,2 %) хворих, середнє значення поздовжнього розміру в цих випадках дорівнювало (20,4±2,7) мм.

Через 2 місяці на фоні проведення гормональної терапії залишкова порожнина була виявлена тільки у 3 (5,6 %) жінок 2-ї групи. Всі ці хворі оперовані з приводу ендометріодних кіст. Середні значення поздовжнього та поперечного розмірів кіст під час оперативного втручання становили (98,4±8,9) і (86,5±9,2) мм відповідно. За 2 місяці лікування препаратами аГнРГ ендометріодні кісти зменшилися в діаметрі майже в 3–4 рази. Так, поздовжній розмір залишкової порожнини у середньому становив (24,8±3,4) мм. Одразу після третьої ін'єкції депо-форми препарату аГнРГ цим жінкам було виконано «second-look» оперативне втручання, під час якого ознак активних форм ендометріозу очередини виявлено не було. Навколо оперованого яєчника спостерігалися безсудинні та поодинокі судинні спайки. Спайкового процесу в інших містах малого тазу виявлено не було. Хворим видалено залишкову ендометріодну кісту і в подальшому зроблено четверту ін'єкцію препарату аГнРГ.

За даними подальшого динамічного УЗД, у 6 (13,6 %) пацієнок 1-ї групи та у 9 (16,9 %) – 2-ї після припинення гормональної терапії відзначено формування ретенційних кіст.

Література

1. Запорожан В.М., Цегельський М.Р. Гінекологічна патологія. Атлас: навч. посібник. Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2002. 308 с.
2. Серов В.Н., Кудрявцева Л.И. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников. М.: Триада-Х, 2001. 152 с.

Функціональні рідинні утворення яєчників виявлялися в другій фазі менструального циклу і були помічені через 3–12 місяців після оперативного лікування. У 3 пацієнок 1-ї і 2-ї груп ретенційні кістозні утворення сформувалися на оперованому яєчнику – це становило 6,8 та 5,6 % відповідно. В 3 (6,8 %) та 6 (11,3 %) випадках відповідно функціональні кісти з'являлися на протилежному неоперованому яєчнику. Після проведення консервативного лікування спостерігалася повна резорбція рецидивних пухлиноподібних процесів яєчників. В подальшому цим пацієнткам призначали продовження гормональної терапії комбінованими оральними контрацептивами або синтетичними прогестинами.

Протягом усього періоду спостереження у 3 (3,0 %) пацієнок з обох груп в другій фазі менструального циклу відмічався напад больової форми апоплексії яєчника з формуванням рідинного утворення яєчника з крововиволом. За період спостереження з 27 жінок, які планували вагітність на найближчий термін, завагітніло 21 (77,7 %), ще у 4 (14,8 %) випадках при додатковому обстеженні виявили порушення репродуктивної функції з боку чоловіка.

Висновки

Виникнення функціональних кіст може бути зумовлено порушенням у гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникових взаємовідносинах або запальними процесами у статевих органах. Більше ніж у половині випадків формування персистуючих або рецидивуючих форм пухлиноподібних процесів яєчників відбувається на фоні спайкового процесу та генітального ендометріозу. Виконання операцій при функціональних і ендометріодних кістах яєчників в обмеженому «консервативному» об'ємі у жінок репродуктивного віку з подальшою патогенетично обґрунтованою медикаментозною терапією сприяє максимальному збереженню оваріальної тканини, отже, репродуктивної функції жінки. Оскільки наш попередній досвід продемонстрував безпечність «консервативної» методики операції при пухлиноподібних процесах яєчників як у зв'язку з відсутністю ускладнень в найближчому і віддаленому післяопераційних періодах, так і через мінімальний ризик рецидиву захворювання, подальші дослідження можна проводити з метою підтвердження цих результатів.

3. Рожковская Н.Н., Александров А.Л. Эффективность дифференциальной диагностики доброкачественных новообразований яичников. Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: Тр. Крымск. гос. мед. ун-та им. С.М. Георгиевского. Т. 143, ч. III. Симферополь, 2007: 203–206.

4. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Оперативная гинекология – хирургические энергии. М.: Медицина, 2000. 860 с.

5. Нагорная В. Ф. Доброкачественные эпителиальные опухоли яичников: патогенез, клиника, лечение: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. К., 1990. 36 с.

КОНСЕРВАТИВНАЯ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКАЯ ХИРУРГИЯ В ЛЕЧЕНИИ НЕ НЕОПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЯИЧНИКА

И.З. Гладчук, О.Я. Назаренко, А.В. Залужняк

Проведен ретроспективный анализ 99 лапароскопических «консервативных» (овариотомия–овариоскопия–биопсия капсулы кисты, сальпингооварио- и адгезиолизис) операций, выполненных у женщин репродуктивного возраста в связи с осложнённым клиническим течением опухолевидных процессов яичников (ОПЯ) или их персистенцией после курса медикаментозной терапии. Особенность данного вида операций заключается в том, что капсула ОПЯ не удаляется, что позволяет максимально сохранить фолликулярный аппарат яичника. Патогенетическая обоснованность «консервативных» операций состоит в том, что при ОПЯ нет истинного бластоматозного роста в тканях, большинство их входит в группу ретенционных образований, образуются они вследствие скопления в преформированной полости различного секрета или в результате кровоизлияния. Представлены показания к оперативному вмешательству при ОПЯ (киста жёлтого тела, фолликулярная и эндометриоидная киста), ближайшие и отдалённые результаты операции.

Ключевые слова: киста яичника, опухолевидные процессы яичников, апоплексия яичника, перекручивание придатков матки.

CONSERVATIVE LAPAROSCOPIC SURGERY IN CASE OF NON-NEOPLASTIC OVARIAN PROCESSES TREATMENT

I.Z. Gladchuk, O.Ya. Nazarenko, A.V. Zaluznyak

Article deals with retrospective analysis of 99 laparoscopic «conservative» (cysts' capsule ovariotomy-ovarioscopy-biopsy, salpingoovario- and adhesiolysis) operations which were performed in reproductive age women because of the ovarian tumor-like process (OTLP) complicated clinical manifestation or their persistence after treatment. These operations peculiarity is that OTLP capsule doesn't delete that allows to ovarian follicle maximal preservation. «Conservative» operations pathogenetical background means that there is no blastomatic tissue growth in case of OTLP. The majority of these tissues belong to group of retention formation which develop after the different secret accumulation inside the preformative space or as the result of bleeding. The indications for operative interventions in case of OTLP (corpus luteum both follicular and endometrial cyst), the nearest and postponed results of operations.

Key words: cyst of ovarian, ovarian tumor-like process, ovarian apoplexy, laparoscopic treatments.

Поступила 23.06.09

ХІРУРГІЯ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА МЕТОДОВ АНЕСТЕЗИИ
ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ
КОМПРЕССИОННОГО СИНДРОМА СРЕДОСТЕНИЯ**В.В. Бойко, А.Г. Краснояружский***Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины, г. Харьков*

Дана сравнительная оценка методам тотальной многокомпонентной внутривенной анестезии и эндотрахеального наркоза с применением ингаляционных анестетиков, в частности севофлюрана (севорана). Сделан вывод о целесообразности применения ингаляционных анестетиков – севофлюрана (севорана), для достижения анестезии при оперативных вмешательствах по поводу компрессионного синдрома средостения, обусловленного новообразованиями.

Ключевые слова: компрессионный синдром средостения, методы анестезии, ингаляционные анестетики, севофлюран (севоран).

Расширился диапазон оперативного лечения у онкологических больных с тяжёлой, казалось бы неоперабельной патологией. Это стало возможным благодаря совершенствованию антиноцицептивной защиты в условиях многокомпонентного внутривенного обезболивания (нейролептаналгезия, атаралгезия, диссоциативная анестезия, программированный наркоз натрия оксибутиратом, центральная аналгезия) и применению новых методов ингаляционной анестезии [1, 2].

Установлены новые концепции и направления в аспекте анестезиологического обеспечения пациентов. Если ранее господствовала теория глубокого торможения жизненно важных функций в условиях наркоза, то в последние годы, благодаря открытию ГАМК-эргических и опиатных механизмов антиноцицептивной защиты организма от болевой агрессии, разработано новое направление, предусматривающее частичное торможение симпатико-адреналовой системы на фоне активации указанных механизмов и обеспечения так называемой стресс-нормы [3].

Изобилие различных анестетиков и методик проведения анестезии со всей остротой ставит перед анестезиологом проблему выбора анестетика, особенно у пациентов с компрессионным синдромом средостения (КСС), обусловленным новообразованиями грудной полости.

Требования, предъявляемые к идеальному анестетику, следующие: отсутствие токсического влияния на мозг, сердце, гепатоци-

ты, почки; отсутствие метаболизма анестетика в печени; протекторный, антигипоксический эффект; противосудорожный эффект; отсутствие повышения внутривенозного шунтирования; адекватная антиноцицептивная защита; управляемость анестезии, безопасность для окружающих, низкая общая токсичность и гипоаллергенность. Мы придерживаемся тактики применения галогеновых анестетиков, наиболее соответствующих изложенным требованиям, среди которых севофлюран (севоран). Данный анестетик уже более 10 лет применяется при анестезии в США, Японии, странах Западной Европы, в России. Он занял прочное место в группе ингаляционных анестетиков. Его положительные стороны: отсутствие раздражающего влияния на дыхательные пути, низкий коэффициент распределения кровь/газ (0,69), быстрое достижение индукции, высокая скорость абсорбции из контура и выведения из организма [4–6].

Вместе с тем при трахеобронхиальной компрессии, когда использование ингаляционных анестетиков не эффективно, мы применяли диссоциативную анестезию кетаминном.

Целью настоящей работы было сравнить эффективность применения тотальной многокомпонентной внутривенной анестезии и эндотрахеального наркоза; доказать целесообразность применения ингаляционных анестетиков, в частности севофлюрана (севорана), для достижения анестезии при оперативных вмешательствах по поводу КСС, обусловленного новообразованиями.

Матеріал і методи. Проаналізовано застосування сучасних анестетиків при хірургічній корекції 334 пацієнтів з КСС, обумовленим новоутвореннями, знайдених в клініці Інституту загальної та неотложної хірургії з 1992 по 2007 рр. Пацієнти були розділені на дві групи в залежності від застосовуваних анестетиків: 1-я (контрольна) група – 235 осіб, до якої була застосована дисоціативна анестезія кетаміном із застосуванням трахеобронхіальної компресії; 2-я (основна) група – 99 осіб, до якої застосували галогеновий анестетик – севофлюран (севоран).

Для оцінки ефективності застосування внутрішньої анестезії кетаміном і ендотрахеального наркозу севофлюраном (севораном) у пацієнтів з КСС обох груп порівнювали показники гемодинаміки та кислородного бюджету на різних етапах оперативного лікування.

Результати і їх обговорення. В контрольній групі застосували внутрішній анестетик кетамін (каліпсол) в дозі 2,5–4,0 мг/кг внутрішньо і 6–10 мг/кг внутрим'язово. Анестезію підтримували капельною інфузією кетаміну в дозі 2 мг/кг в годину в поєднанні з фентанилом 200–300 мкг/ч в умовах ІВЛ

кислородом [концентрація кисню в вдихуваній суміші (FiO_2) становила 50–75 %].

Основним вимогами при даному виді анестезії є обов'язкова комбінація з іншими фармакологічними компонентами, усуваючими побічні ефекти кетаміну (бензодіазепини та препарати для нейролептаналгезії) [7–9]. Нами вводились седуксен (сібазон) внутрішньо перед початком анестезії в дозі 5–10 мг та кетамін внутрішньо 2,5 мг/кг в 1 % зі швидкістю 4–5 мг/с в теченні 30–40 с. Наркотический ефект настав через 20–25 с від початку введення препарату. АД звичайно підвищалося на 20–30 мм рт. ст.; ЧСС зростала на 20 % (табл. 1). Застосування бензодіазепинів та підтримання доз кетаміну (2 мг/кг) також забезпечувало адекватність анестезії та стабілізацію життєво важливих функцій на більш тривале час при видаленні пухлики переднього або заднього середостення в умовах ІВЛ з міорелаксантами. Такі показники, як доставка кисню (DO_2) та утилізація кисню, відповідали стрес-нормі при хірургічній корекції КСС, обумовленої пухликою процесом (табл. 2).

Отримані результати свідчили про позитивний гемодинамічний ефект

Таблиця 1. Гемодинамічні показники у хворих ($n=10$) з медіастинальним компресійним синдромом середостення в умовах дисоціативної анестезії кетаміном ($M \pm m$)

Показатель	Норма	До операції	Анестезія і операція	Після операції (вихід із наркозу)
САД, мм рт. ст.	124,2±3,3	121±6	119,0±2,5	118±2,9
% р		95,7<0,5	94<0,5	93,3<0,5
ДАД, мм рт. ст.	79,0±2,5	80,0±3,1	85,0±2,9	85,0±1,8
% р		102,5<0,5	109<0,5	109<0,5
АД _{ср} , мм рт. ст.	94,0±1,7	93,5±4,1	96,3±3,1	96,0±2,2
% р		99,4<0,05	112,4<0,05	102<0,05
ЧСС, мин ⁻¹	76,0±2,5	81±6	82±5	84±7
% р		106,5<0,5	107,8<0,5	110<0,5
Удельний об'єм, мл	75,0±3,2	72,0±2,9	69,0±3,7	68,0±4,2
% р		96<0,5	92<0,5	91<0,5
Сердечний індекс, л/(мин·м ²)	3,34±0,25	3,42±0,13	3,33±0,17	3,36±0,20
% р		102,2<0,5	94,2<0,5	100,2>0,05
Робота лівого шлуночка, Дж	0,86±0,03	0,91±0,04	0,90±0,02	0,89±0,01
% р		104,5<0,5	103,2<0,5	102<0,5
Мощність лівого шлуночка, Вт	1,080±0,032	1,20±0,05	1,210±0,025	1,23±0,02
% р		110<0,5	111<0,05	112,8<0,05
Об'єдне периферическе опротивлення, дин·с·см ⁻⁵	131,0±3,8	128,0±5,5	136,5±4,4	135,3±3,1
% р		97<0,5	103,4<0,5	102,5<0,5

Таблица 2. Кислородный бюджет организма у больных ($n=10$) с медиастиальным компрессионным синдромом средостения в условиях диссоциативной анестезии кетамином ($M \pm t$)

Показатель	Норма	До операции	Анестезия и операция	После операции (выход из наркоза)
DO ₂ , мл/мин	1048±33	1102,0±19,8	1049,0±23,2	973±27
%р		104,2<0,5	99,2<0,5	92,1<0,5
Индекс кислородного потока, мл/(мин·м ²)	616,5±18,4	632,7±42,6	601,4±49,0	577,0±23,9
%р		101,6<0,5	96,7<0,5	92,8<0,5
Индекс потребления O ₂ , мл/(мин·м ²)	172,0±6,7	170,1±13,0	163,0±10,6	162,0±12,4
%р		100<0,5	94,1<0,5	94<0,5
Эритроцитарный выброс, л/(мин·м ²)	1,3±0,1	1,45±0,05	1,41±0,07	1,40±0,08
р		<0,05	<0,5	<0,5
Индекс тканевой экстракции O ₂ , мл	36,7±2,0	35,2±1,8	35,5±2,7	33,3±2,7
%р		95,4<0,5	96,2<0,5	90,2<0,5
Утилизация кислорода	27,5±1,8	27,0±1,3	27,0±2,1	27,3±2,2
р		<0,5	<0,5	<0,5

кетамин, способствующего в комбинации с седуксеном и фентанилом обеспечению адекватного реального транспорта кислорода в организме в условиях хирургической агрессии.

Вместе с тем применение тотальной внутривенной анестезии у субдекомпенсированных пациентов сопряжено с эффектом неуправляемой гемодинамики и токсическим воздействием на гепатоциты и нефрон [10].

Оперативные вмешательства в основной группе пациентов осуществлялись нами в условиях эндотрахеального наркоза, ИВЛ и мышечной релаксации (дитилин, тракриум, ардуан) под анестезией севофлюраном (севораном) в сочетании с анальгетиками (фентанил) и транквилизаторами. Для премедикации использовали седуксен или сибазон в дозе 0,15–0,20 мг/кг, омнопон, промедол 0,2–0,4 мг/кг; фентанил 0,007 мг/кг, для индукции – 0,0035 мг/кг. Для профилактики вагусной остановки сердца назначен атропин в дозе 0,01 мг/кг. Основным анестетиком являлся севоран. Для обеспечения адекватной анестезии назначались поддерживающие дозы фентанила 0,001–0,003 мг/кг каждые 20 мин. В раннем послеоперационном периоде с целью анальгезии использовали омнопон, бупренорфин, кетанов.

У обследуемых пациентов исходные показатели гемодинамики свидетельствовали о нормодинамическом режиме сердечной деятельности (ССИ – 102,2 %, работа левого желудочка – 104,5 %, мощность левого желудочка – 110 %) и о нормальном кислородном бюджете (табл. 3).

В процессе операции в условиях общей анестезии севофлюраном выявлено умеренное снижение ударного объема сердца (88 %), работы левого желудочка (88,6 %) и общего периферического сопротивления (89,3 %), не выходящее за пределы стресс-нормы. Показатели кислородного бюджета соответствовали должным величинам.

При выходе из состояния анестезии отмечено умеренное снижение системного АД (87,88 %) и работы левого желудочка (79,5 %). Снижение ударного объема сердца (82,6 %) компенсировалось учащением сердечных сокращений и способствовало восстановлению сердечного выброса [СИ=(3,32±0,14) л/(мин·м²); 98,9 %]. Отмечено умеренное снижение DO₂ до 88,7 % и повышение утилизации кислорода до (34,0±1,5) %, что соответствовало стресс-норме после хирургической агрессии (табл. 4).

Сравнительная оценка применения диссоциативной анестезии кетамином и эндотрахеального наркоза у пациентов с КСС с применением ингаляционных анестетиков, в частности севофлюрана (севорана), показала явное преимущество последнего.

Выводы

Применение ингаляционных галогеновых анестетиков, в частности севофлюрана (севорана), с целью достижения анестезии при оперативных вмешательствах по поводу компрессионного синдрома средостения, обусловленного новообразованиями, является более эффективным и безопасным по сравнению с многокомпонентной внутривенной анестезией.

Таблица 3. Центральная и периферическая гемодинамика у больных ($n=10$) в условиях анестезии севофлюраном ($M \pm m$)

Показатель	Норма	До операции	Анестезия и операция	После операции (выход из наркоза)
САД, мм рт. ст.	124,2±3,3	118,0±7,5	115,0±8,4	110,0±5,1
% р		93,3<0,5	91<0,5	87<0,5
ДАД, мм рт. ст.	79,0±2,5	75±5	78±6	73±4
% р		96<0,5	100<0,5	93,6<0,5
АД _{ср} , мм рт. ст.	94,0±1,7	89,0±4,7	86,6±3,2	83,3±3,8
% р		94,7<0,5	92<0,5	88,6<0,05
ЧСС, мин ⁻¹	76,0±2,5	84±4	89±3	91±5
% р		110,5<0,5	117,1<0,05	119,7<0,05
Удельный объём, мл	75,0±3,2	69,0±3,8	66,±3,3	62,0±2,9
% р		92<0,5	88<0,05	82,6<0,05
Сердечный индекс, л/(мин·м ²)	3,34±0,25	3,40±0,18	3,45±0,18	3,32±0,14
% р		101,5<0,5	102,9<0,5	98,9<0,5
Работа левого желудочка, Дж	0,86±0,03	0,83±0,04	0,78±0,02	0,70±0,03
% р		94,3<0,5	88,6<0,5	79,5<0,05
Мощность левого желудочка, Вт	1,080±0,032	1,14±0,06	1,13±0,03	1,05±0,04
% р		104,9<0,5	103,3<0,5	95,6<0,5
Общее периферическое сопротивление, дин·с·см ⁻⁵	131,0±3,8	123,0±6,5	118,0±9,3	118,0±6,4
% р		93<0,5	89,3<0,5	89,4<0,5

Таблица 4. Интегральные показатели кислородного бюджета и гемодинамика у больных ($n=10$) в условиях анестезии севофлюраном ($M \pm m$)

Показатель	Норма	До операции	Анестезия и операция	После операции (выход из наркоза)
DO ₂ , мл/мин	1048±33	1081,6±71,8	1050,0±65,2	938,0±20,8
% р		102,2<0,5	99,3<0,5	88,7<0,05
Индекс кислородного потока, мл/(мин·м ²)	616,5±18,4	619,0±29,7	630,0±50,2	574,0±17,7
% р		99,6<0,5	101,3<0,5	92,3<0,5
Индекс потребления O ₂ , мл/(мин·м ²)	172,0±6,7	167,6±10,5	173,8±16,4	182,0±8,4
% р		97<0,5	100<0,5	105<0,05
Эритроцитарный выброс, л/(мин·м ²)	1,3±0,1	1,44±0,07	1,46±0,07	1,38±0,06
р		<0,5	<0,5	<0,5
Индекс тканевой экстракции O ₂ , мл	36,7±2,0	35,3±2,2	35,8±3,3	40,9±1,9
% р		95,6<0,5	96,2<0,5	110,8<0,5
Утилизация кислорода	27,5±1,8	27,2±1,7	29,0±2,7	34,0±1,5
р		<0,5	<0,5	<0,05

Преимуществом газового наркоза при хирургической коррекции данной патологии является введение анестетика непосредственно в трахеобронхиальное дерево, что крайне

важно, особенно в условиях сдавливания опухолью верхней или нижней полой вены. Исключением являются клинические случаи с трахеобронхиальной компрессией, когда

использование ингаляционных анестетиков не эффективно.

При использовании севофлюрана отмечается дозозависимое угнетение дыхания с

увеличением PaCO_2 и осуществляется оптимальный контроль глубины анестезии. Севофлюран не сенсibiliзирует миокард к адреналину, умеренно снижает АД.

Литература

1. Морган Дж.Э., Мэгид С.М. Клиническая анестезиология. Кн. 1-я. Пер.с англ. М.-СПб.: БИНОМ-Невский Диалект, 1998. 431 с.
2. Euroanaesthesia. Refresher course lectures. Vienna, Austria, Eur. Society of Anaesthesiology, 2005. 190 p.
3. Руководство по анестезиологии. В 2 т. Пер. с англ. Под ред. А.Р. Эйткенхеда, Г. Смита. М.: Медицина, 1999. Т. 1. 488 с.; Т. 2. 540 с.
4. Goto T., Saito H., Shinkai M. et al. Xenon provides faster emergence from anesthesia than does nitrous oxide-sevoflurane or nitrous oxide-isoflurane. *Anesthesiology* 1997; 86, 6: 1273–78.
5. Hecker K.E., Baumert J.H., Horn N. et al. Minimum anesthetic concentration of sevoflurane with different xenon concentrations in swine. *Anesth. Analg.* 2003; 97: 1364–69.
6. Cho S., Fujigaki T., Nishiwaki Y. et al. Effects of sevoflurane with and without N2O on human cerebral blood flow velocity response to CO2. *Am. Associat. Anesthesia Abstracts* 1994. *Anesthesiology* 1994 Sept.; 81: A134.
7. Oduntan S.A. Intravenous ketamine anaesthesia. *Anesthesia* 1970; 25, 1: 144–145.
8. Cohen M., Ventura E., Levy E. et al. La ketamine pour le catheterisme et l'angiographic du coeur chez l'enfant. *Cah. Anesth.* 1983; 21, 2: 185–194.
9. Corssen G., Allarde R., Brosch F., Arbenz G. Ketamine as the sole anesthetic in open-heart surgery. A preliminary report. *Anesth. Analg.* 1970; 49, 6: 1025–31.
10. Shnider S.M., Levinson G. Anesthesia for obstetrics. Williams and Wilkins, 1993. 744 p.

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА МЕТОДІВ АНЕСТЕЗІЇ ПРИ ХІРУРГІЧНІЙ КОРЕКЦІЇ КОМПРЕСІЙНОГО СИНДРОМУ СЕРЕДОСТІННЯ

В.В. Бойко, А.Г. Краснояружський

Дана порівняльна оцінка методам тотальної багатокомпонентної внутрішньовенної анестезії і ендотрахеального наркозу з застосуванням інгаляційних анестетиків, зокрема севофлюрану (севорану). Зроблено висновок про вірогідність використання інгаляційних анестетиків – севофлюрану (севорану) – з метою досягнення анестезії при операційних втручаннях, зумовлених компресійним синдромом середостіння, зумовленого новоутвореннями.

Ключові слова: компресійний синдром середостіння, методи анестезії, інгаляційні анестетики, севофлюран (севоран).

COMPARATIVE ESTIMATION OF METHODS OF ANESTHESIA AT SURGICAL CORRECTION COMPRESSION SYNDROME OF MEDIASTINUM

V.V. Boyko, A.G. Krasnojaruzhskyi

The comparative estimation of application, total multicomponent intravenous anesthesia and intratracheal narcosis with application inhalation anesthetic, sevofluran (sevoran), are given. The conclusion is drawn on expediency of application inhalation anesthetic – sevofluran (sevoran), for the purpose of anesthesia achievement at operative interventions apropos compression syndrome of mediastinum, caused by new growths.

Key words: compression syndrome of mediastinum, anesthesia methods, inhalation anesthetic, sevofluran (sevoran).

Поступила 07.07.09

РОЛЬ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ВЫБОРЕ ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОЛОСТНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

*И.А. Криворучко, Н.В. Красносельский, С.Н. Балака,
В.А. Стегний, В.Н. Шалдуга*

Харьковский национальный медицинский университет

Проанализированы результаты компьютерной томографии 96 больных с полостными образованиями (ПО) поджелудочной железы, из которых 68 были прооперированы. У всех больных выявлены признаки панкреатита. ПО при КТ выявлены у 98,9 % больных. Наиболее характерным для острых жидкостных скоплений было экстраорганное расположение с локализацией в области сальниковой сумки или хвоста железы, тогда как для острой псевдокисты – меньший размер и интраорганный локализация полостных образований. Капсула псевдокисты выявлена у 85,7 % больных. Увеличение размеров образования с прогрессирующим истончением капсулы было фактором прогноза разрыва кисты. Специфическими КТ-признаками панкреатогенного абсцесса было наличие образования с чередующимися участками сниженной и повышенной плотности с размытыми контурами и пузырьками воздуха в структуре. Определена роль компьютерной томографии в диагностике и выборе программы лечения больных с данной патологией.

Ключевые слова: *полостное образование, острое жидкостное скопление, псевдокиста, абсцесс, поджелудочная железа, диагностика.*

Основными методами диагностики полостных образований при остром и хроническом панкреатите являются ультразвуковое исследование (УЗИ) и компьютерная томография (КТ) [1–4]. Выполнение УЗИ считается обязательным скрининг-исследованием у больных с подозрением на псевдокисту поджелудочной железы в связи с его высокой информативностью. Чувствительность ультрасонографии в диагностике псевдокист достигает 75–90 %, что несколько ниже чувствительности КТ, составляющей 90–100 % [5–7]. Однако КТ, несмотря на высокую информативность, стала уточняющим методом диагностики из-за высокой стоимости и сложности проведения исследования.

В доступной нам литературе информации относительно особенностей КТ в диагностике полостных образований поджелудочной железы при панкреатите недостаточно. В связи со сказанным целью данной работы было определение роли КТ в диагностике полостных образований поджелудочной железы, в дифференциальной диагностике различных осложнений их течения и в выборе программы хирургического лечения.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов КТ 96 больных с полостными образованиями поджелудочной железы, находившихся на лечении в Харьковской областной клинической больнице с 2000 по 2009 г. Мужчин было 77, женщин – 19, средний возраст пациентов составлял (42,4±

0,68) лет. Восьмидесяти семи больным (90,6 %) выполнялась также УЗИ поджелудочной железы.

Из общего количества больных у 10 (10,4 %) были острые жидкостные скопления, у 72 (75 %) – псевдокисты и у 14 (14,6 %) – панкреатогенные абсцессы. Данные КТ сопоставляли с результатами УЗИ, интраоперационной «находкой» и результатами морфологических исследований материала, полученного во время операции.

С 2000 по 2004 г. всем больным выполняли КТ на аппарате СТ МАХ фирмы General Electric (США) в шаговом режиме. Шаг томографа и соответствующая толщина срезов составляли 10 и 5 мм. С 2004 по 2009 г. больные проходили обследование преимущественно на спиральном компьютерном томографе Somatom Emotion фирмы Siemens (ФРГ). Исследование проводили в спиральном режиме с шагом томографа 5 мм. Использовали стандартные настройки приборов, применяемые для исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства, которые частично корректировали в процессе проведения исследования. Контрастирование желудка и кишечника проводили путем перорального приема 300 мл 2% -ного раствора Урографин.

Оперативное вмешательство было выполнено у 68 больных. Из них наружное дренирование в различных его модификациях – у 37 (54,4 % от общего количества оперированных), внутреннее дренирование – у 15 (22,1 %),

различные варианты резекции поджелудочной железы – у 10 (14,7 %), различные симптоматические операции – 6 больным (8,8 %). В 28 случаях (29,2 %) по различным причинам больные оперированы не были.

Результаты и их обсуждение. При проведении КТ больным с полостными образованиями поджелудочной железы обращали внимание на изменение размеров железы, её контуров, структуры паренхимы органа, наличие различного вида включений, а также изменения со стороны главного панкреатического протока. Полученные результаты сравнивали с данными УЗИ.

Было выявлено, что КТ по сравнению с другими методами исследования качественно отличается в плане визуализации паренхимы железы. Так, при УЗИ железа определялась фрагментарно у 25,8 % больных и не определялась вовсе у 8,4 % больных, тогда как при КТ трудности в визуализации поджелудочной железы встретились лишь у трёх больных с полостными образованиями гигантских размеров, что составило 3,1 % от общего количества обследованных пациентов. Наиболее частым изменением размеров железы было её увеличение, которое отмечено у 90 больных (93,8 %). При полостных образованиях на фоне острого панкреатита, как правило, отмечалось диффузное увеличение поджелудочной железы (15 из 18 больных; 83,3 %), в то время как при хроническом панкреатите выявлялось преимущественно сегментарное изменение размеров железы за счёт полостных образований (63 из 72 больных; 87,5 %). Нормальные размеры железы выявлены лишь у четырёх больных (4,2 %), а её уменьшение – у двух (2,0 %), что было несколько реже, чем при УЗИ (5,2 % в обоих случаях).

Нечёткость и неровность контуров поджелудочной железы из-за инфильтрации парапанкреатической клетчатки преимущественно встречали при остром воспалении железы и были выявлены у 97,5 % больных с острым панкреатитом, а хорошая визуализация очертаний органа свидетельствовала о снижении остроты воспалительного процесса, что было отмечено у 72,3 % больных с хроническим панкреатитом (подтверждено клинически и субоперационно).

Изменение структуры паренхимы поджелудочной железы было отмечено у преимущественного большинства больных – в 89 наблюдениях из 96, что составило 92,7 %. Наиболее частым нарушением строения органа при панкреонекрозе было уплотнение и гомогенизация структуры с наличием отдельных очагов сниженной плотности небольшого размера (вероятно, соответствующих зонам некроза), что отмечено у 15 из 16 больных

(93,8 %). Характерным КТ-признаком хронического панкреатита было присутствие в паренхиме железы мелких (до 1–2 мм в диаметре) плотных включений, выявленное у 67 из 75 больных (89,3 %). В то же время такой достоверный признак хронического воспаления поджелудочной железы, как наличие рентгенконтрастных конкрементов [4, 8], был выявлен у 15 из 75 больных с хроническим панкреатитом (20 %), что было практически в два раза чаще, чем при УЗИ (11,4 %). Распирение главного панкреатического протока различной степени выявлено в 17 наблюдениях из 96 (17,7 %), что, однако, было реже, чем при УЗИ (36,8 %), причём при псевдокистах и при абсцессах этот КТ-признак встречался приблизительно с одинаковой частотой (18,3 и 14,3 % наблюдений соответственно).

У двух больных (2,1 %) диагноз полостных образований, установленный при УЗИ, с помощью КТ был исключён, а в одном случае из оставшихся 94 наблюдениях (1,1 %) полостное образование, выявленное интраоперационно, не было распознано. Таким образом, при КТ различные полостные образования визуализированы в 98,9 % наблюдений, то есть значительно чаще, чем при УЗИ (83,9 %).

Характерным КТ-признаком острого жидкостного скопления было наличие нечётко очерченного гиподенсивного участка неправильной или линейной формы с экстраорганным расположением в области сальниковой сумки или хвоста железы, что отмечено в 70 % наблюдений (7 из 10). Стенкой образования при этом являлись смежные органы, а капсула не определялась ни в одном случае (рис. 1).

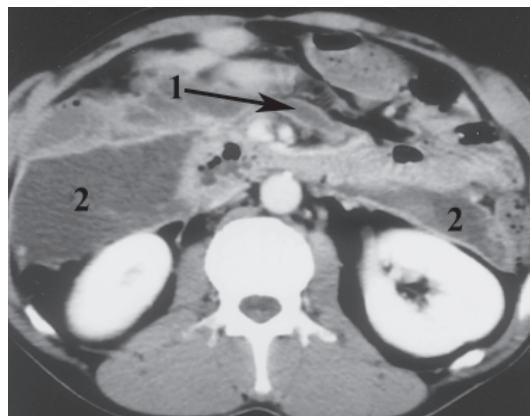


Рис. 1. Спиральная компьютерная томография больного М. с острым панкреатитом с образованием жидкостного скопления в сальниковой сумке (1) и свободной брюшной полости (2)

Особенностью острой псевдокисты поджелудочной железы при КТ был меньший размер и интраорганный или, при кисте больших размеров, частично экстраорганный локализация. При этом наиболее частым местом распо-

ложения кист была головка железы (30,5 % наблюдений).

КТ по сравнению с УЗИ является более точным методом определения размера и количества псевдокист и абсцессов. В наших исследованиях в 11 наблюдениях из 93 (11,8 %) при КТ диагностированы множественные полостные образования, из которых мультифокальный характер поражения не был диагностирован при ультразвукографии в пяти случаях (рис. 2).

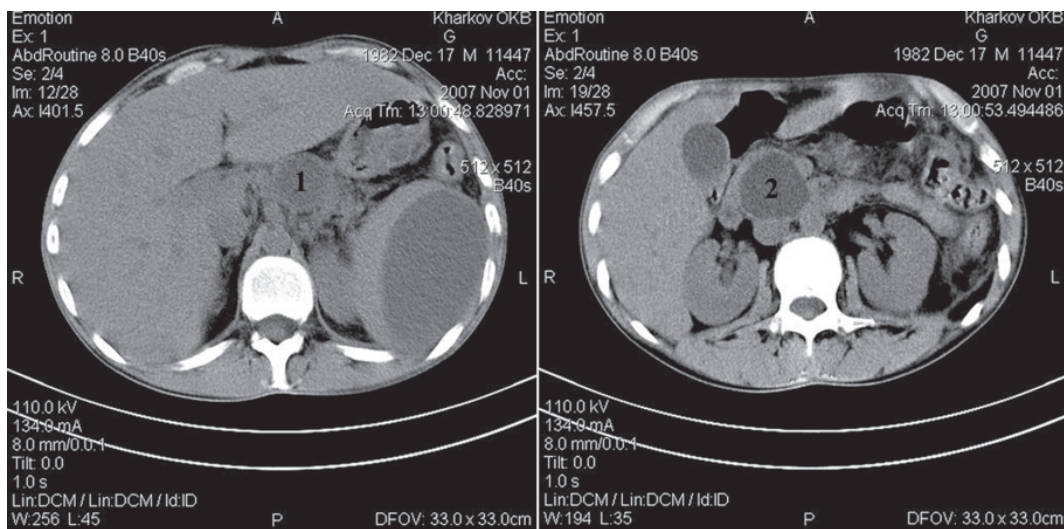


Рис. 2. Спиральная компьютерная томография больного Г. с хроническим панкреатитом, псевдокисты тела (1) и головки (2) поджелудочной железы

Для определения тактики лечения и выбора метода дренирования важное значение имеет определение степени развития стенки кисты. Поскольку у больных с хроническим панкреатитом часто выявляются полостные образования, сроки формирования псевдокисты точно определить не представляется возможным. Поэтому для выбора программы лечения по сравнению с временным фактором, который раньше считался доминирующим, особое значение приобретает факт визуализации капсулы при КТ.

В процессе «созревания» псевдокиста при КТ принимала округлую или овальную форму, контуры её становились ровными, а края – гладкими, с едва различимыми при исследовании тонкими стенками. В процессе развития капсула полостных образований утолщалась, появлялись КТ-признаки в виде гиперденсивного ободка с плотностью 40–60 Ед. Н вокруг гиподенсивного участка. И если при УЗИ визуализация капсулы составила 14,4 %, то при КТ стенка кисты различной толщины выявлена у 85,7 % больных. При оценке контуров оболочки в ряде случаев выявлялась неровность внутреннего контура при гладкости наружного. Наличие участков кальцификации оболочки псевдокисты, выявленных в

наших исследованиях в 6,1 % случаев, по нашему мнению, является признаком длительного существования кисты.

При значительном увеличении полостных образований в размерах отмечалась неравномерность толщины капсулы. Наиболее хорошо стенка псевдокисты была развита в области проекции поджелудочной железы и истончена в области отдалённых от органа участков. Такое увеличение размеров образования с прогрессирующим истончением капсулы мо-

жет рассматриваться как фактор прогноза разрыва кисты (рис. 3).

Содержимое псевдокисты при КТ было представлено однородной массой с плотностью 10–15 Ед. Н, которая повышалась при наличии в полости псевдокисты гиперденсивных включений (рис. 4), что не всегда сопровождалось клиническими признаками инфицирования содержимого. Тем не менее при нагноении в ряде случаев отмечалось повышение оптической плотности жидкостного компонента псевдокисты (у 30,3 % больных).

Связь полостного образования с главным панкреатическим протоком при ультразвукографии не была выявлена ни в одном случае, в то время как при КТ сообщение протока с полостным образованием визуализировалось в двух наблюдениях из 93 (2,2 % от общего количества исследований).

Преимуществом КТ является возможность применения в послеоперационном периоде при наличии дренируемых полостей, когда использование эхосонографии затруднено.

Согласно данным [4], при развитии гнойных осложнений полостных образований в паранкреатической клетчатке последние при КТ описываются как полости, содержащие гной и газ, что является патогномичным

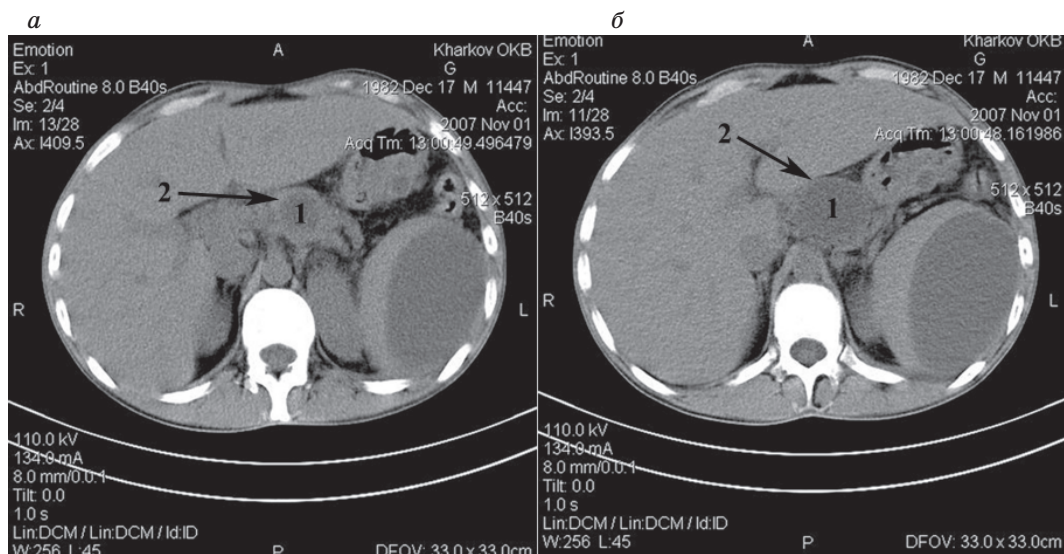


Рис. 3. Спиральная компьютерная томография больного Г. с хроническим панкреатитом. Псевдокиста поджелудочной железы: а – на уровне тела органа; б – экстраорганное расположение: 1 – полость; 2 – стенка

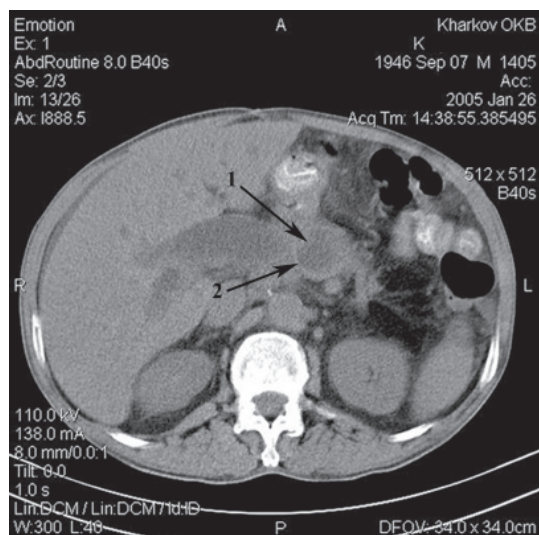


Рис. 4. Спиральная компьютерная томография больного К. с хроническим панкреатитом. Гиперденсивные включения (1) в полости псевдокисты (2)

признаком нагноения псевдокисты или наличия абсцесса поджелудочной железы, выявляемым в 70 % случаев. В наших наблюдениях КТ-признаками формирующегося панкреатогенного абсцесса было наличие образования неоднородной структуры в виде чередующихся участков сниженной и повышенной плотности с размытыми контурами за счёт инфильтрации окружающей клетчатки. При прицельном исследовании в 74,5 % наблюдений были выявлены пузырьки воздуха как в полости самого образования, так и в расположенной рядом клетчатке или сальнике. При

этом в начале формирования часто отсутствовала капсула, а стенками являлись смежные анатомические структуры (рис. 5).

При наличии у больных полостных образований более 100 мм в диаметре, расположенных в области тела или хвоста поджелудочной железы, при КТ определяется сдавливание желудка и оттеснение его кверху и вентрально, что отмечено в 11 из 93 случаев. Кроме того, в одном случае визуализирована компрессия левой доли печени и ещё в одном – правой почки. Данное осложнение во всех случаях клинически ничем не проявлялось (рис. 6).

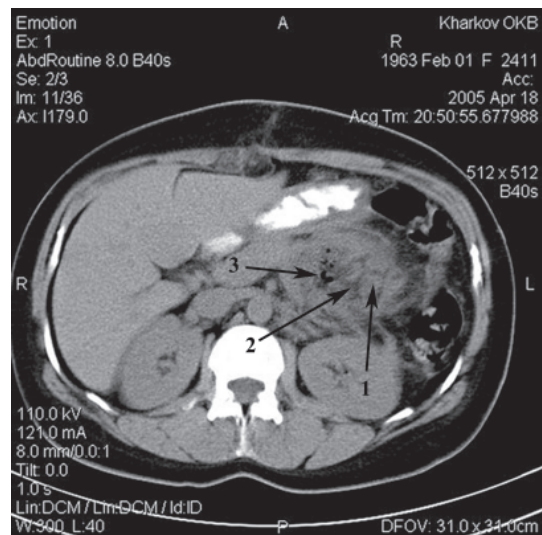


Рис. 5. Спиральная компьютерная томография больной Р. с острым панкреатитом, абсцесс поджелудочной железы: 1 – зона повышенной плотности; 2 – зона пониженной плотности; 3 – пузырьки воздуха

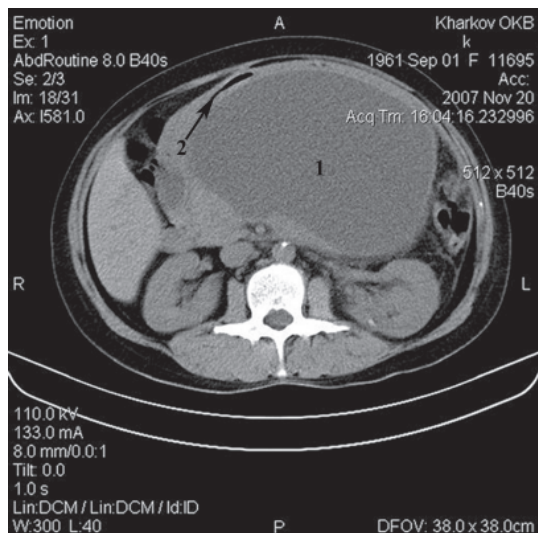


Рис. 6. Спиральная компьютерная томография больной К. с хроническим панкреатитом. Псевдокиста поджелудочной железы (1); просвет желудка (2)

При полостных образованиях небольших размеров (до 70 мм в диаметре), расположенных в области головки поджелудочной железы, в 8 случаях из 93 (8,6 %) при КТ выявлено сдавливание и разворот подковы двенадцатиперстной кишки, клинически сопровождавшиеся явлениями стенозирования выходного отдела желудка во всех случаях, а также клиническими проявлениями механической желтухи в 7 из 8 наблюдений (рис. 7).

Ни в одном случае кровотечения в полость образования данное осложнение при КТ диагностировано не было, а достоверных КТ-признаков геморрагии не выявлено.

В 9 случаях из 93 (9,7 %) при КТ и УЗИ было заподозрено опухолевое поражение поджелудочной железы. Основанием для этого служило преобладание солидного компонента в полостных образованиях, нечёткость его наружных и внутренних контуров стенки, подозрение на инвазию в стенку смежных органов, увеличение регионарных лимфоузлов. Диагноз опухоли интраоперационно, а также с помощью морфологического исследования был исключён у 7 из 9 больных (77,8 %), а подтверждён у 2 больных (22,2 %), которые не были включены в наши исследования.

Выводы

1. Компьютерная томография является наиболее информативным методом исследова-

Литература

1. Бойко В.В., Криворучко И.А., Тищенко А.М. и др. Лечебно-тактические подходы у больных с псевдокистой поджелудочной железы. *Кліні. хірургія* 2004; 6: 16–19.
2. Мамчиц В.И., Шуляренко В.А., Преподобный В.В. и др. Малоинвазивные хирургические вмешательства в диагностике и лечении кист поджелудочной железы. *Хірургія України* 2006; 3: 35–37.
3. Резник І.В. Діагностичні можливості комплексного ультразвукового дослідження підшлункової залози при гострих та хронічних панкреатитах. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2006. 20 с.

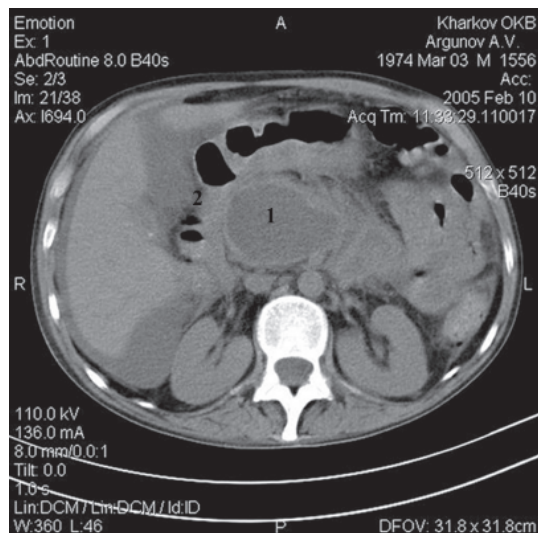


Рис. 7. Спиральная компьютерная томография больного А. с хроническим панкреатитом. Псевдокиста поджелудочной железы (1) и двенадцатиперстная кишка (2)

ния в диагностике полостных образований поджелудочной железы, позволяет определить анатомические особенности локализации полости и характер процесса (острый или хронический), уточнить степень развития стенки кисты, характер содержимого и определить выбор программы хирургического лечения.

2. Стадийность развития полостных образований поджелудочной железы отражается определёнными КТ-признаками, включающими размер образования, его форму, структуру стенки и его содержимого, а также различных включений.

3. Несмотря на высокую точность компьютерной томографии в оценке топографо-анатомической локализации, данный метод исследования «проигрывает» ультразвукографии в оценке содержимого псевдокисты. В то же время неоспоримым преимуществом компьютерной томографии является возможность её использования в условиях пневмоперитонеума.

4. Возможности компьютерной томографии в дифференциальной диагностике характера полостных образований ограничены, что диктует необходимость выполнения дальнейших исследований в плане изучения изменений полостных образований при развитии их осложнений.

4. Шалимов А.А., Грубник В.В., Горовиц Дж. и др. Хронический панкреатит. Современные концепции патогенеза, диагностики и лечения. К.: Здоров'я, 2000. 255 с.
5. Оклей Д.В. Хірургічне лікування хронічного панкреатиту, ускладненого псевдокістою, з застоюванням малоінвазивних методик. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Дніпропетровськ, 2007. 20 с.
6. Goulet R.J., Goodman J., Schaffer R. et al. Multiple pancreatic pseudocyst disease. Ann. Surg. 1984; 199, 1: 6–13.
7. Pitchumoni C.S., Agarwal N. Pancreatic pseudocysts. When and how should drainage be performed? Gastroenterol. Clin. North Am. 1999; 28, 3: 615–639.
8. Коломійцев В.І. Значення ендоскопічного дренажування в комплексному мініінвазивному лікуванні псевдокіст підшлункової залози. Укр. журн. малоінваз. та ендоскоп. хірургії 2004; 8, 1: 9–12.

РОЛЬ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ У ВИБОРІ ТАКТИКИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПОРОЖНИННИХ УТВОРЕНЬ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

І.А. Криворучко, М.В. Красносельський, С.М. Балака, В.О. Стегній, В.М. Шалдуга

Проаналізовано результати комп'ютерної томографії 96 хворих з порожнинними утвореннями підшлункової залози, з них було прооперовано 68 пацієнтів. Всі хворі мали ознаки панкреатиту. Порожнинні утворення було виявлено у 98,9 % хворих. Найбільш характерним для гострих рідинних скупчень було екстраорганне розташування з локалізацією в ділянці сальникової сумки або хвоста залози, тоді як для гострої псевдокісти – менший розмір та інтраорганна локалізація. Капсулу псевдокісти було виявлено у 85,7 % хворих. Збільшення розмірів утворення з прогресуючим стоншенням капсули було фактором прогнозу розриву кісти. Специфічними КТ-ознаками панкреатогенного абсцесу була наявність утворення ділянками зниженої та підвищеної щільності з розмитими контурами та пухирцями повітря у структурі. Визначена роль комп'ютерної томографії в діагностиці і виборі програми лікування хворих з розглянутою патологією.

Ключові слова: порожнинне утворення, гостре рідинне скупчення, псевдокіста, абсцес, підшлункова залоза, діагностика.

ROLE OF COMPUTER TOMOGRAPHY IN THE CHOICE OF TREATMENT PROGRAM OF PANCREATIC CAVERNOUS FORMATIONS

I.A. Krivoruchko, N.V. Krasnoselskiy, S.N. Balaka, V.A. Stegnyy, V.N. Shalduga

The main methods of diagnostic of location and features of formations in acute and chronic pancreatitis are ultrasonography and computer tomography (CT). Were analyzed results of computer tomography of 96 patients, 68 of them were operated subsequently. All of patients had CT signs of pancreatitis. Cavernous formations were discovered during ultrasonography in 98.9 % of patients. The most typical CT sign of acute fluid collections was extraorganic location in the region of tail of pancreas or in the lesser sack. Acute pseudocysts were much smaller and situated inside organ. Capsule was reveal in 85.7 % . Increase of size of formation and thinning of capsule are sings of pseudocyst perforation. Specific CT sings of abscess were formation with areas of increased and decreased density and air bulbs inside. The role of CT in the diagnostics of pancreatic cavernous formations and in the choice of treatment program was defined.

Key words: cavernous formation, acute fluid collection, pseudocyst, abscess, pancreas, diagnostics.

Поступила 02.10.09

УРОЛОГІЯ

АНАЛІЗ ФАКТОРІВ ВИНИКНЕННЯ СИМПТОМІВ
НИЖНІХ СЕЧОВИХ ШЛЯХІВ У ХВОРИХ,
ОПЕРОВАНИХ З ПРИВОДУ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРПЛАЗІЇ
ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ,
Й ДЕЯКИХ УСКЛАДНЕНЬ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ

В.М. Лісовий, І.А. Гарагатий, Т.І. Єрмоленко, Д.О. Ємець

Харківський національний медичний університет

Харківський обласний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала

Проведено анонімне опитування і анкетування 144 пацієнтів, а також аналіз 131 історії хвороби осіб. Встановлено, що частота виявлення іритативної симптоматики в ранньому післяопераційному періоді приблизно в 2 рази вища серед пацієнтів (при відсутності запальних ускладнень), які раніше тривало (від 6 місяців і більше) приймали α_1 -АБ (у якості монотерапії й/або в комбінації з інгібіторами 5- α -редуктази) і припинили прийом препаратів безпосередньо після операції. Цей факт свідчить про те, що при тривалому використанні α_1 -АБ для консервативного лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози у ряді випадків може проявлятися ефект післядії у разі припинення прийому препаратів після операції – так званий «синдром відміни», що, ймовірно, й обумовлює певну інтенсифікацію симптомів накопичення, які призводять до суттєвого дискомфорту, і є додатковим незалежним чинником ризику виникнення симптомів нижніх сечових шляхів у ранньому періоді після операції.

Ключові слова: *доброякісна гіперплазія передміхурової залози, симптоми нижніх сечових шляхів, фактори виникнення.*

Одним з найпоширеніших захворювань у чоловіків старше 40 років є доброякісна гіперплазія передміхурової залози (ДГПЗ), що зустрічається, за різними оцінками, в 11,3–40,0 % осіб до 50 років, у 50 % – до 60 років і в 81,4–100 % – 60–80 років [1, 2]

За останні десятиріччя запропоновано безліч медикаментозних і малоінвазивних способів лікування хворих на ДГПЗ, однак, незважаючи на їх широке впровадження, хірургічне втручання усе ще залишається провідною лікувальною технологією [3, 4]. Примітний факт, що у суттєвої частини хворих (5–35 %) хірургічне втручання (як трансуретральна резекція, так і відкрита аденомектомія) найчастіше не позбавляє деяких симптомів, які спонукають пацієнтів зважитися на операцію, а саме симптомів нижніх сечових шляхів (СНСШ) [4, 5].

Однією з достатньо широко описаних причин невдач оперативного лікування хворих на ДГПЗ є запальні ускладнення, а також сполучення гіперплазії простати із хронічним простатитом, післяопераційне склерозування та

ін. [2, 6–8]. Однак дотепер деякі фактори патогенезу даної патології вивчені недостатньо і не повною мірою пояснюють причину незадовільних клінічних результатів хірургічного втручання.

Разом з тим відомо, що лікарські засоби, які мають адренергічний або адренолітичний механізм дії, при тривалому застосуванні найчастіше проявляють ефект післядії після припинення прийому препарату – так званий «синдром відміни», добре вивчений в кардіології [9, 10]. Беручи до уваги тривалий період консервативного лікування пацієнтів із ДГПЗ α_1 -адреноблокаторами (α_1 -АБ), не можна виключити ефект післядії з переліку потенційних факторів виникнення іритативних симптомів у оперованих хворих при припиненні прийому препаратів після хірургічного втручання. Причому в зазначеному контексті питання зовсім не висвітлено в доступній науковій літературі.

Метою роботи було проведення аналізу факторів виникнення СНСШ у хворих, оперованих з приводу ДГПЗ, з урахуванням спе-

цифіки попереднього консервативного лікування.

Матеріал і методи. Проведено анонімне опитування і анкетування 144 пацієнтів, а також аналіз 131 історії хвороби осіб (відібраних методом випадкової вибірки), що перебували в клініці урології й андрології Харківського національного медичного університету за період з 1998 по 2006 р.

У віковій структурі пацієнтів переважали особи літнього і старечого віку, що характерно для даної нозології. Пенсіонерів було 167 (60,7 %), продовжували працювати 108 (39,3 %). Супутні захворювання були зареєстровані в абсолютній більшості хворих – 97,4 %. Найчастіше зустрічалась серцево-судинна патологія (ішемічна хвороба серця, атеросклероз коронарних артерій, кардіосклероз, гіпертонічна хвороба) – 30,2–50,9 %. Нерідко зустрічались нейроциркуляторна дистонія (НЦД) – 40,7 %, а також остеохондроз і інші дегенеративно-дистрофічні захворювання хребта – 56,4 %. Серед нефроурологічних захворювань, що виникли задовго до моменту виявлення ДГПЗ і анамнестично не були пов'язані з нею, такі: хронічний простатит – 24,7 %; хронічний цистопієлонефрит – 22,5 %, сечокам'яна хвороба – 12,0 %. Більшість осіб була з терміном захворювання від 5 до 10 років – 160 (58,2 %).

Хірургічне лікування проводилося в плановому і екстреному порядку. В екстреному порядку прооперовано 97 (35,3 %) осіб, у плановому – 178 (64,7 %). У 136 (48,7 %) випадках була виконана трансуретральна резекція, в 139 (51,3 %) спостереженнях – відкрита аденомектомія.

Результати. Переважаючою в переліку скарг напередодні була симптоматика обструктивного типу, а саме (у порядку убавання): «слабкий» струмінь сечі – (96,3±1,3) %; утруднене сечовипускання – (84,0±3,4) %; відчуття неповного спорожнення сечового міхура – (63,5±9,2) %; переривчасте сечовипускання – (47,3±5,8) %; парадоксальна ішурия – (15,9±4,4) %. При цьому в (27,1±9,8) % спостережень відзначені епізоди гострої затримки сечі останнім часом й/або в минулому. Серед симптомів накопичення зустрінуті в міру убавання: прискорене сечовипускання, (інтервал менше 2 год) – (56,3±13,1) %; нічна полакіурія – (41,3±10,7) %; нестерпні імперативні позиви – (20,3±8,9) %; імперативне нетримання сечі – (8,3±2,1) % випадків.

Частота основних обструктивних симптомів прямо залежала від величини гіперплазії, а отже, від ступеня виразності інтравезикальної обструкції. Так, при об'ємі простати менше за 5 см³ середнє число скарг на одного пацієнта склало 1,62±0,35, а при об'ємі більше

за 8 см³ вже на порядок вище – 3,77±0,71 (p=0,01248271). Навпаки, інтенсивність основних симптомів накопичення мало залежала від об'єму ДГПЗ, залишаючись досить стабільною величиною з незначною тенденцією до посилення. При об'ємі простати менш 5 см³ середнє число скарг іритативного характеру на одного пацієнта склало 1,14±0,25, а при об'ємі більше 8 см³ – 1,39±0,41 (p>0,05). При величині Q_{max} менш 10 мл/с у хворих було присутнє істотнє число скарг обструктивного характеру – 3,63±0,59, а при Q_{max} від 10 до 14 мл/с їх інтенсивність була вірогідно меншою – 2,11±0,28 у перерахуванні на одного пацієнта (p=0,013583). Виразність основних симптомів накопичення істотно менше залежала від Q_{max} – 1,42±0,30 проти 1,31±0,27 відповідно (p>0,05).

У цілому по вибірці хворих поширеність основних симптомів накопичення мала місце в (30,7±9,52) % (84 пацієнти, у яких було зареєстровано не менше двох сполучень скарг іритативного характеру). З них у (57,1±7,33) % в анамнезі був присутній хронічний простатит проти (10,5±2,55) % із всіх обстежених осіб без іритативної симптоматики (n=191), p=0,003489 або (70,6±9,41) % проти (29,4±5,17) % від всієї когорти із зазначеною патологією (p=0,003512). При хронічному цистопієлонефриті аналогічні співвідношення склали: (44,1±6,14) % проти (13,1±3,85) % (p=0,001864) або (59,7±7,11) % проти (40,3±5,92) % (p=0,001285) відповідно. При гіперактивності сечового міхура (ГАСМ) в анамнезі – (10,7±1,41) % проти (0,52±0,14) % (p=0,005148) або (90,0±9,18) % проти (10,0±1,28) % (p=0,002821) відповідно. При повторних катетеризаціях у зв'язку з ГЗС – (66,7±6,58) % проти (9,4±1,35) % (p=0,002872) або (75,7±8,12) % проти (24,3±4,99) % (p=0,001397) відповідно. При остеохондрозі – (89,3±8,19) % проти (41,9±5,75) % (p=0,000882) або (48,4±5,12) % проти (52,6±5,63) % (p=0,393238) відповідно. По інших супутніх захворюваннях явної закономірності залежності від наявності або відсутності скарг іритативної спрямованості встановлено не було – їх частота виявилася приблизно рівнозначною або навіть меншою, ніж у цілому по когорті хворих з аналізованої нозологічної одиниці [у середньому (28,3±10,15) %]. В цілому у пацієнтів з наявністю іритативної симптоматики в 4,63±1,89 раза частіше були сполучення із зазначеними вище нозологічними формами, чим в осіб з її відсутністю [(53,58±20,94) % проти (15,08±10,72) %, p=0,022692], що можна трактувати як фактори, що сприяють виникненню симптомів накопичення при ДГПЗ.

Виразність обструктивної симптоматики, прямо залежачи від стадії ДГПЗ (об'єм, Q_{max}),

практично не залежала від наявності супутньої патології, залишаючись стабільно високою величиною (при розрахунку сполучень не менше трьох симптомів) з осциляціями в межах 79,1–94,6 %.

До моменту хірургічного втручання більшість пацієнтів [198 (72,0 %)] одержували консервативну терапію із приводу ДГПЗ, включаючи α_1 -адреноблокатори (α_1 -АБ) – 73 (26,5 %); інгібітори 5- α -редуктази (І 5- α Р) – 68 (24,7 %) або їх сполучення (α_1 -АБ + І 5- α Р) – 57 (20,8 %). Не приймали ніякого консервативного лікування 77 (28,0 %) осіб. Тривалість безперервного лікування основного числа обстежених осіб виявилася в діапазоні від 6 до 24 місяців – 138 (69,7 %). Основними препаратами (60,0 %), використаними в клінічній практиці, стали селективні α_1 -АБ (празозин, альфузозин, доксазозин); 30,8 % – суперселективний α_1 -А-АБ – тамсулозин. На частку інших прийшлося 9,2 %. Серед інгібіторів 5- α -редуктази абсолютною переважаючим виявився фінастерид – 96,0 %.

Аналіз частоти й структури СНСШ у хворих із ДГПЗ в залежності від характеру передопераційного консервативного лікування показав, що в усіх осіб превалювали обструктивні симптоми. За цим критерієм вони мало відрізнялися від середньогрупових параметрів. Разом з тим відзначено, що серед хворих на ДГПЗ, що раніше не лікувалися, інтенсивність обструктивних симптомів виявилася трохи більше вираженою – 3,53 скарги в перерахуванні на одного пацієнта проти 2,84–3,05 серед осіб, що одержували консервативну терапію. Навпаки, інтенсивність іритативних проявів мала певні особливості. Так, серед пацієнтів, у лікувальну схему яких входили α_1 -АБ (у якості монотерапії і в комбінації з інгібіторами 5- α -редуктази), сукупна частота основних симптомів накопичення напередодні операції виявилася вірогідно меншою у порівнянні з пацієнтами, які одержували монотерапію І 5- α Р і що раніше не лікувалися – (26,1±10,4) % проти (50,2±12,6) % відповідно ($p=0,002766$). Найбільш інтенсивний характер скарг іритативної спрямованості пред'являли раніше неліковані пацієнти – 1,78 скарги в перерахуванні на одного пацієнта проти 0,84; 1,46 й 0,86 у порівнянні з іншими хворими на ДГПЗ відповідно.

Усім обстеженим пацієнтам, які раніше одержували консервативне лікування з приводу ДГПЗ (198), його було скасовано у зв'язку з хірургічним втручанням і не відновлено в післяопераційному періоді.

У ранньому післяопераційному періоді всі оперовані пацієнти відзначили істотне зменшення ступеня виразності обструктивної симптоматики в порівнянні з доопераційним пе-

ріодом ($p=0,030845$). Зниження у середньому склало (84,3±1,2) % без значної різниці залежно від варіанта лікувальної тактики.

На відміну від динаміки обструктивної симптоматики, що мала досить рівномірний загальний вектор спрямованості у бік зменшення, частота симптомів накопичення виявилася не настільки однозначною. Якщо в цілому поширеність основних симптомів накопичення у середньому склала (30,7±9,52) %, то після операції вона знизилася до (20,5±6,78) % (53 пацієнти, у яких було зареєстровано не менше двох сполучень скарг іритативного характеру). Причому зниження відбулося й серед пацієнтів, яких скарги іритативної спрямованості до операції турбували частіше (ГАСМ в анамнезі, хронічний простатит й/або цистит, епізоди ГЗС, повторні катетеризації; остеохондроз, НЦД тощо), рисунок.

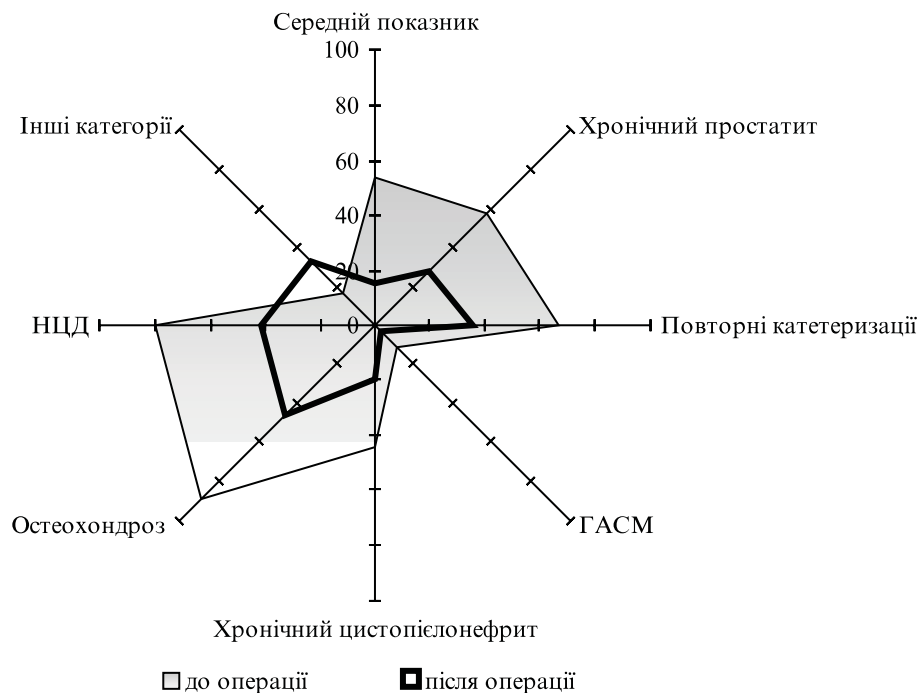
Ускладнення раннього післяопераційного періоду суттєво не різнилися в залежності від виду доопераційного лікування. Частота запальних ускладнень і, в першу чергу, гострого орхоепідиїміту, виявилася в 1,8–3,0 рази вище серед пацієнтів, що раніше не лікувалися – 10,4 % проти 5,5; 5,9 і 3,5 % відповідно, що пояснюється превалюванням кількості оперативних втручань, що виконані за ургентними показаннями, і відповідно більше запущеною вихідною патологією.

Висновки

Виразність симптомів спорожнення переважно залежить від ступеня ІВО ($V_{\text{прост.}}$, Q_{max}) – при об'ємі простати менше за 5 см³ середнє число скарг на одного пацієнта в (2,17±0,45) раза менше, ніж при об'ємі більше за 8 см³. При величині Q_{max} від 10 до 14 мл/с середнє число скарг на одного пацієнта вірогідно менше, ніж при Q_{max} менше 10 мл/с. Інтенсивність основних симптомів накопичення істотно менше залежить від ступеня інтравезикальної обструкції.

У пацієнтів з наявністю іритативної симптоматики напередодні хірургічного втручання в (4,63±1,89) раза частіше, ніж в осіб з її відсутністю, виявляються сполучення із сечовою інфекцією й запальними захворюваннями органів сечовидільної системи (хронічний простатит, цистит, пієлонефрит, повторні катетеризації); гіперрефлекторним станом детрузору (ГАСМ не пов'язаний етіологічно із ДГПЗ й інфекцією); екстравезикальним дисбалансом нервової регуляції (остеохондроз, НЦД), що можна трактувати як фактори, що сприяють виникненню симптомів накопичення при ДГПЗ.

Хірургічне лікування ефективно нівелює виразність обструктивної симптоматики при ДГПЗ, поза залежністю від виду оперативного втручання (як після трансуретральної резек-



Частота іритативних симптомів у пацієнтів, оперованих з приводу доброякісної гіперплазії передміхурової залози в залежності від виду супутнього захворювання і ускладнення в анамнезі

ції, так й аденомектомії). У $(20,48 \pm 6,78)$ % пацієнтів у ранньому післяопераційному періоді виникають скарги іритативної спрямованості, у тому числі у хворих, яких напередодні операції симптоми накопичення не турбували і у яких фактори ризику не були виявлені, а також серед яких відбулося зростання в $(2,1 \pm 0,4)$ раза частоти симптомів накопичення. Це вказує на наявність додаткового фактора, здатного вплинути на частоту виникнення іритативної симптоматики в післяопераційному періоді.

Частота виявлення іритативної симптоматики в ранньому післяопераційному періоді в $(2,03 \pm 0,42)$ раза вище серед пацієнтів (при відсутності запальних ускладнень), які раніше

тривало (від 6 місяців і більше) приймали α_1 -АБ (у якості монотерапії й/або в комбінації з інгібіторами 5- α -редуктази) і припинили прийом препаратів безпосередньо після операції.

Викладене свідчить, що при тривалому використанні α_1 -АБ для консервативного лікування ДГПЗ у ряді випадків, очевидно, може проявлятися ефект післядії за умови припинення прийому препаратів після операції («синдром відміни»), що, ймовірно, й обумовлює певну інтенсифікацію симптомів накопичення, які викликають суттєвий дискомфорт, і є додатковим незалежним чинником ризику виникнення симптомів нижніх сечових шляхів у ранньому періоді після операцій з приводу ДГПЗ.

Література

1. *Возіанов О.Ф., Пасечніков С.П., Сайдакова Н.О.* Десятирічний аналіз діяльності і перспективи розвитку урологічної служби України. Урологія: Наук.-практ. журн. урологів, нефрологів та андрологів України 2006; 1: 5–7.
2. *Лісовий В.М., Хареба Г.Г., Єрмоленко Т.І.* Застосування канефрону в післяопераційному періоді у пацієнтів з доброякісною гіперплазією передміхурової залози. Актуальні питання медичної науки та практики: Зб.наук. праць ЗМАПО. Запоріжжя: Дике поле, 2004; 67, 2: 36–38.
3. *Ароміре О.К., Лесовой В.Н., Арнольди Э.К., Терещук С.И.* Доброкачественная гиперплазия простаты и половая функция. Ростов-на-Дону: Феникс, 2001. 352 с.
4. *Мазо Е.Б., Чепуров А.К., Школьников М.Е., Буланцев Д.Ю.* Клиническая картина доброкачественной гиперплазии простаты с позиции выбора оперативного лечения. Рус. мед. журн. 2006; 14, 28: 2024–26.
5. *Thomas A.W., Cannon A., Bartlett E. et al.* The natural history of lower urinary tract dysfunction in men: the influence of detrusor underactivity on the outcome after TURP with a minimum 10-year urodynamic follow-up. Br. J. Urol. 2004; 93: 745–750.
6. *Возіанов О.Ф., Возіанов С.О., Вініченко В.І., Байло О.В.* Ендоскопічні методи лікування звужень сечівника у чоловіків. Клін. хірургія 2003; 7: 50–52.

7. Сивков А.В. Диагностика и лечение доброкачественной гиперплазии предстательной железы. *Consilium medicum* 2003; 1, 5: 510–531.
8. Школьников М.Е., Якушкин В.Р. Ноктурия у больных доброкачественной гиперплазией простаты (обзор литературы). *Фарматека* 2008; 1 (Спецвыпуск: Урология): 11–16.
9. Гаевый М.Д., Галенко-Ярошевский П.А., Петров В.И. и др. Фармакотерапия с основами клинической фармакологии. Под ред. В.И. Петрова. Волгоград, 1998. 451 с.
10. Марцевич С.Ю. Бета-адреноблокаторы: современные подходы к применению. *Терап. архив* 2002; 1: 67–70.

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ ВОЗНИКНОВЕНИЯ СИМПТОМОВ НИЖНИХ МОЧЕВЫХ ПУТЕЙ У БОЛЬНЫХ, ОПЕРИРОВАННЫХ ПО ПОВОДУ ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРПЛАЗИИ ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ, И НЕКОТОРЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

В.Н. Лесовой, И.А. Гарагатый, Т.И. Ермоленко, Д.А. Емец

Проведены анонимный опрос и анкетирование 144 пациентов, а также анализ 131 истории болезни и медицинских карт лиц (отобранных методом случайной выборки). Установлено, что частота возникновения ирритативной симптоматики в 2 раза выше среди пациентов (при отсутствии воспалительных осложнений), которые ранее длительно (от 6 месяцев и более) принимали α_1 -АБ (в качестве монотерапии и/или в комбинации с ингибиторами 5- α -редуктазы) и прекратили приём препаратов непосредственно после операции. Этот факт свидетельствует о том, что при длительном применении α_1 -АБ для консервативного лечения доброкачественной гиперплазии предстательной железы в ряде случаев может проявляться эффект последствия при условии прекращения приёма препаратов после операции – так назыв. «синдром отмены», что, вероятно, и обуславливает определённую интенсификацию симптомов накопления, вызывающих наибольший дискомфорт, и является дополнительным независимым фактором риска возникновения симптомов нижних мочевых путей в раннем послеоперационном периоде

Ключевые слова: доброкачественная гиперплазия предстательной железы, симптомы нижних мочевых путей, факторы возникновения.

ANALYSIS OF FACTORS OF DEVELOPMENT OF LOWER URINARY TRACT SYMPTOMS AND COMPLICATIONS AFTER SURGICAL TREATMENT OF BENIGN PROSTATIC HYPERPLASIA

V.N. Lesovoy, I.A. Garagatiy, T.I. Yermolenko, D.A. Yemets

The anonymous interrogation of 144 patients and analysis of 131 case reports were performed. It was found, that frequency of irritative symptoms in postoperative period times greater in patients who were previously treated with α_1 -adrenoblocators (as a monotherapy or in combination with inhibitors of 5- α -reductase) and discontinued the treatment after operation. The obtained data testifies that prolonged application of α_1 -adrenoblocators for the conservative treatment of benign prostatic hyperplasia may cause the «syndrome of cancellation» in case of discontinuation treatment with these drugs. This probably causes the intensification of storage symptoms and discomfort which is an independent factor of the development of lower urinary tract symptoms in early postoperative period after surgical treatment of benign prostatic hyperplasia.

Key words: benign prostatic hyperplasia, lower urinary tract symptoms, factors of development.

Поступила 26.05.09

МОНИТОРИНГ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО ЗВЕНА СИСТЕМЫ КРОВООБРАЩЕНИЯ ПРИ РЕГИОНАРНОЙ АНЕСТЕЗИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

М.А. Лесовая, И.И. Красий, Г.Г. Хареба

Харьковский национальный медицинский университет

Харьковский областной клинический центр урологии и нефрологии им. В.И. Шановала

Определены показатели периферической гемодинамики во время проведения анестезии у пациентов с необходимым и требуемым объёмом информации. В зависимости от клинической ситуации и аппаратного оснащения возможно определение ряда различных показателей, несущих широкую информационную нагрузку относительно состояния микроциркуляторного звена системы кровообращения.

Ключевые слова: периферическое кровообращение, микроциркуляторный кровоток, регионарная анестезия.

Изменения периферического кровообращения во время регионарной анестезии, вызванные искусственной симпатэктомией, проявляются вазоплегией с сопровождающим её замедлением микроциркуляторного кровотока. Симпатолитическое действие развивается вследствие блокады паравертебральных симпатических стволов: улучшается микроциркуляция, снижается общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), увеличивается венозный возврат к сердцу, уменьшается пред- и постаннагрузка, миокард работает в более комфортных условиях (тип кровообращения при регионарной анестезии нормодинамический, в отличие от эндотрахеальных наркозов, где тип кровообращения, как правило, гипердинамический) [1, 2]. За счёт этого улучшаются почечный кровоток, мозговая перфузия, лёгочный газообмен. Противоболевой и антистрессовый эффект из-за прерывания афферентной импульсации на уровне задних рогов спинного мозга приводит к снижению гиперкатехоламинемии, блокирует увеличение уровня глюкагона, пролактина, кортизола, действие инсулина не подавляется, и из-за отсутствия повышения кортизола не угнетается иммунная система [3]. Кроме того, степень и глубина изменений микроциркуляторного звена системной гемодинамики в значительной степени взаимосвязаны с уровнем выполнения регионарной анестезии и непосредственно местным анестетиком, используемым для её выполнения. Так, в работах [2, 4] сравнивается анестетическое действие лидокаина, бупивакаина, ропивакаина. Указывается, что анестезирующее действие лидокаина гидрохлорида в 2–6 раз сильнее, чем новокаина. Препарат блокирует ток ионов натрия в клетках миокарда и подавляет автома-

тизм эктопических очагов, действует быстрее и продолжительнее, уменьшает эффективный рефрактерный период, существенно уменьшает амплитуду потенциала действия клеток миокарда. Препарат мало влияет на гемодинамику, только в больших дозах угнетает сократимость миокарда и внутрисердечную проводимость. Бупивакаин, как и другие местные анестетики, обратимо блокирует проведение импульсов по нервному волокну в результате блокирования прохождения ионов натрия через клеточную мембрану нервного волокна. Установлено, что ропивакаин в низких концентрациях (0,5–1,0 мг/кг) вызывает преимущественную блокаду А-дельта и С-волокон, при этом С-волокна он блокирует быстрее [2, 4]. Снижение концентрации анестетика увеличивает селективность сенсорной блокады. В более высоких концентрациях (1–2 мг/кг) бупивакаин и ропивакаин проявляют сходное действие на моторные и сенсорные волокна. Способность ропивакаина вызывать дифференцированный сенсомоторный блок является его клиническим преимуществом перед бупивакаином.

Прерывание симпатической импульсации вызывает гемодинамические сдвиги в сердечно-сосудистой системе, выраженность которых прямо пропорциональна степени медикаментозной симпатэктомии. Симпатический ствол связан с торакоабдоминальным отделом спинного мозга. Волокна, иннервирующие гладкие мышцы артерий и вен, отходят от спинного мозга на уровне сегментов T_V-L_I . При медикаментозной симпатэктомии с помощью местного анестетика артериальный тонус преимущественно сохраняется (благодаря воздействию локальных медиаторов), в то время как венозный значительно снижается. То-

тальная медикаментозная симпатэктомия вызывает увеличение ёмкости сосудистого русла с последующим снижением венозного возврата и артериальной гипотонией. Гемодинамические изменения при частичной симпатэктомии (блокада до уровня TV_{III}) обычно компенсируются вазоконстрикцией, опосредованной симпатическими волокнами выше уровня блокады. У людей со светлой кожей вазоконстрикцию можно видеть невооружённым глазом. Симпатические волокна, идущие в составе грудных сердечных нервов (T_1-T_4), несут импульсы, ускоряющие сердечные сокращения. При высокой центральной блокаде тоническая активность блуждающего нерва становится несбалансированной, что вызывает брадикардию. Коррекция данных нарушений возможна путём опускания головного конца тела и превентивной инфузии кристаллоидных и коллоидных растворов, вследствие чего происходит увеличение преднагрузки, венозный возврат возрастает, и сердечный выброс нормализуется. При стремительно развивающейся артериальной гипотонии назначаются вазоконстрикторы. Назначение холиноблокаторов устраняет брадикардию.

Выраженность артериальной гипотонии, наблюдаемой при регионарной анестезии, определяет выбор названных лечебных мероприятий. Наиболее чувствительные органы-мишени – это сердце и головной мозг. Ауторегуляция мозгового кровообращения представляет собой механизм, посредством которого мозг в значительной степени защищён от артериальной гипотонии. У здоровых людей мозговой кровоток остаётся неизменным, пока среднее артериальное давление не снижается <60 мм рт. ст. [5]. Регистрируемые изменения показателей центральной гемодинамики при регионарной анестезии, такие как ударный объём (УО), минутный объём кровообращения (МОК), а также ОПСС, в сторону снижения их абсолютных величин приводят к умеренному снижению доставки кислорода к тканям. Таким образом, наблюдаемое при регионарной анестезии умеренное снижение доставки кислорода к сердцу компенсируется снижением работы миокарда и потребления им кислорода. Значительно уменьшается постнагрузка, и работа сердца, связанная с преодолением ОПСС, также снижается.

Показатели, характеризующие работу сердца, циркуляцию крови по магистральным и периферическим сосудам, в первую очередь свидетельствуют о макродвигах в гемодинамике, изменении гомеостаза в целом [6]. В свою очередь, тщательная оценка параметров микроциркуляции имеет существенное значение при выполнении регионарной анестезии. Существует ряд методик оценки состояния

микроциркуляторного звена системной гемодинамики. Об удовлетворительном состоянии микроциркуляции свидетельствует быстрое исчезновение «бледного пятна» при надавливании на ногтевые ложа, а также тот факт, что амплитуда пульсоплетизмограммы превосходит исходный уровень [7, 8]. Сохранение показателей УО, МОК на исходном уровне соответствует адекватной доставке кислорода, а оптимальное снабжение всех тканей и органов кислородом эквивалентно функциональной активности сердечно-сосудистой системы. Показатель доставки кислорода (DO_2), как результирующий показатель эффективности работы сердечно-сосудистой системы, прямо пропорционален МОК, но никак, например, не связан с давлением крови в сосудах.

Известно, что в пульсирующей системе, какой является сердечно-сосудистая система человека, варибельность какого-либо гемодинамического параметра количественно отражает уровень и вид его регуляции, а также энергетические затраты на обеспечение регуляторных процессов [1]. Существует мнение, что варибельность гемодинамических параметров отражает уровень адаптации организма к стрессу [1, 9]. Не вызывает сомнений, что исследование характеристик микроциркуляции является необходимым методом изучения как процессов ауторегуляции гемодинамики, так и её адаптивных реакций, в частности в ответ на воздействие хирургической агрессии, а также регионарной анестезии при различных операциях.

Арсенал аппаратного и расчётного мониторинга периферического кровообращения, доступного в настоящее время, включает следующие методы: доплерографию, лазерную доплеровскую флоуметрию, реографию, фотоплетизмографию, вариационные изменения параметров гемодинамики.

Метод доплерографии позволяет исследовать такие параметры, как V_{max} – максимальная систолическая (или пиковая) скорость – реальная максимальная линейная скорость кровотока вдоль оси сосуда; V_{min} – минимальная диастолическая линейная скорость кровотока вдоль сосуда; V_{mean} – скоростной интеграл под кривой, огибающей спектр кровотока в сосуде. С помощью этого метода можно рассчитать следующие показатели: DO_2 , RI и PI. $2D\% stenosis - \% STA = (Stenosis\ Area / Blood\ Vessel\ Area) \times 100\%$, он характеризует реальное уменьшение площади гемодинамически эффективного сечения сосуда в результате стенозирования, выраженное в процентах. Показатель RI (Resistivity Index, индекс Пурсело) – индекс сосудистого сопротивления, рассчитывается, как $RI = (V_{syst} - V_{diast}) / V_{syst}$, отражает состояние сопротивления кро-

вотоку дистальнее места измерения. Показатель PI (Pulsatility Index, индекс Гослинга) – индекс пульсации, косвенно отражает состояние сопротивления кровотоку $PI = (V_{syst} - V_{diast}) / V_{mean}$. PI является более чувствительным показателем, чем RI, так как в расчётах используется V_{mean} , которая реагирует на изменение просвета и тонуса сосуда раньше, чем V_{syst} . PI, RI важно использовать вместе, так как они отражают разные свойства кровотока в артерии. Использование одного из них без учёта другого может быть причиной диагностических ошибок. Кроме того, использование доплерографии во время операции ограничивает расчёт скоростных характеристик потоков в режиме импульсной доплерографии и возможен при скорости потока не более 1,0–1,5 мм/с. Для получения более точного представления о распределении скоростей необходимо установить контрольный объём не менее 2/3 просвета исследуемого сосуда. Для уточнения характера кровотока в изменённом сосуде с помощью доплерографии измеряют региональное давление. Для этого манжету тонометра накладывают сначала на верхнюю часть изучаемой области и измеряют систолическое АД, затем на нижнюю. Критерием систолического АД является появление кровотока при доплерографии основной артерии. Вычисляют индекс регионального давления на уровне локального кровотока: $ИРД = АД_{сисст\ бедра} / АД_{сисст\ плеча}$, который в норме должен быть больше 1 [10–13].

Одним из перспективных методов изучения микроциркуляторного звена гемодинамики на сегодняшний день является лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ), основанная на использовании красного монохромного гелийнеонового оптического источника. Показатель микроциркуляции, определённый этим методом, функционально связан со средней скоростью движения эритроцитов в капиллярах исследуемого объёма. Особенностью ЛДФ является высокая чувствительность к внешним и внутренним факторам воздействия на регионарный кровоток. ЛДФ-сигнал регистрируется от объёма ткани около 1 мм³, где содержится примерно 200 микрососудов, в которых одновременно находится около 10 тыс. эритроцитов. Поэтому ЛДФ-сигнал отражает совокупные процессы, одновременно протекающие в микрососудах, находящихся в зоне измерения. Диагностическую информацию содержат такие показатели, как частота и амплитуда колебаний ЛДФ-сигнала, отражающих ритмические процессы в микроциркуляторном звене системной гемодинамики. Метод позволяет получить динамические характеристики кровотока, выявить ритмические колебания объёмной скорости и связать

их с известными механизмами продвижения крови по капиллярам – ритмической работой мышечного аппарата микроциркуляторного русла (диапазон низких частот – LF), ритмом дыхания (диапазон высоких, или дыхательных, частот – HF) и частотой сердечных сокращений (диапазон кардиочастот – CF).

Низкочастотные колебания (LF) от 4 до 12 в минуту обусловлены активностью гладких миоцитов в стенке микрососудов и прекапиллярных сфинктеров. Как механизм активного изменения микроциркуляции LF-колебания (вазомоции) могут быть использованы при изучении микроциркуляторного кровотока во время оперативного вмешательства и при проведении регионарной анестезии. Спектральный анализ позволяет выявить достаточность или недостаточность собственных микрососудистых, так называемых «активных» механизмов гемомикроциркуляции – это анализ амплитуд колебаний в диапазоне низких частот (LF) и его поддиапазонах (a, b, g); при их недостаточности – возможность определить компенсаторный механизм (кардиальный или респираторный), зафиксировать декомпенсацию – стойкое снижение перфузии ткани кровью сначала на фоне компенсаторных гемодинамических механизмов, а затем и при исчезновении всяких ритмических колебаний кровотока. Представленная схема по сути описывает степени недостаточности микроциркуляции. Высокочастотные колебания кровотока (HF) от 13 до 30 в минуту обусловлены периодическими изменениями давления в венозном отделе сосудистого русла, вызываемого дыхательными экскурсиями. Этот компенсаторный механизм обычно наблюдается при ишемических расстройствах кожного кровотока. Пульсовые колебания кровотока (CF), или диапазон кардиочастот, формируются далеко за пределами микроциркуляторного русла, поэтому сам ритм CF следует рассматривать как основной, хотя и пассивный механизм микроциркуляции. В клинических исследованиях используется также ортостатическая проба, которая заключается в анализе изменений базального кровотока на пальцах и стопе при переходе пациента из горизонтального положения в вертикальное, с последующим расчётом веноартериального ответа (BAO) по формуле G. Velcago [14]:

$$BAO = \frac{(BK_{верт.} - BK_{гориз.})}{BK_{гориз.}} \times 100 \%,$$

где $BK_{верт.}$ – базальный кровоток в вертикальном положении пациента; $BK_{гориз.}$ – в горизонтальном.

BAO – это вазомоторная реакция, возникающая при переходе из горизонтального положения в вертикальное, которая предотвра-

щает появление венозной гипертензии и увеличение капиллярной проницаемости вследствие ограничения количества работающих капилляров [15–18].

Следующий метод оценки микроциркуляции – метод интегральной реографии, основанный на измерении базового импеданса различных тканей организма. Данный метод существенно увеличивает возможности диагностики сдвигов микроциркуляторного звена гемодинамики, так как исследуется большое количество параметров, важнейшие из которых ударный объём (УО-SV) и минутный объём (МОК-СО) крови, сердечный индекс (СИ-СИ), амплитуды пульсаций центральных (АТ_{гх}) и периферических сосудов (АТ_{ое}), фракция выброса (ФВ-ЕФ), диастолическая волна наполнения (Fw), индекс доставки кислорода к тканям (D_{O₂I}). Исследуя эти показатели, можно контролировать как центральные, так и периферические показатели гемодинамики [1, 18, 19].

Фотоплетизмография – один из методов фиксации изменений объёма органа или его части в связи с динамикой кровенаполнения в течение сердечного цикла как в крупных сосудах и венах, так и в периферических сосудах и капиллярах. Если в обычной плетизмограмме изменения объёма органа отражались за счёт изменений объёма манжеты, наполненной газом или жидкостью, и чисто механическим путем передавались на самописец, то фотоплетизмограмма имеет в своей физической основе изменения освещённости тканей исследуемого органа при изменении его кровенаполнения. Эти изменения освещённости фиксируются фотодиодом, а электрический сигнал от последнего выводится на дисплей в виде соответствующей кривой, которую можно назвать пульсовой. Аналогичная кривая может быть получена и с помощью реоплетизмографии, где вместо изменений освещённости фиксируются изменения сопротивления электрическому току в связи с изменениями кровенаполнения органа. Таким образом, фотоплетизмограф позволяет вести неинвазивную запись пульсаций кровенаполнения сосудов. Форма пульсовой кривой, регистрируемой с определённого участка тела (мочка уха, конечности, лоб и др.), определяется мощностью сердечного выброса, величиной АД, ОПСС, упругостью стенок сосудов и зависит от физиологического состояния пациента.

Контур периферической пульсовой волны на мониторе фотоплетизмографа представляет собой слияние двух пиков. Первый пик – систолическая или прямая волна, второй пик – отражённая волна, формируемая давлением, передающимся по аорте и крупным магистральным артериям к нижним конечностям, где отражается и направляется обратно

в восходящую аорту. Расстояние между пиками – время, необходимое для прохождения пульсовой волны вниз и отражения её обратно, определяется скоростью распространения волны и расстоянием. Скорость пульсовой волны зависит от жёсткости артерий. Поэтому у лиц с растяжимыми артериями скорость пульсовой волны низкая, и отражённая волна возвращается в восходящую аорту в период диастолы. При ригидных артериях скорость пульсовой волны возрастает, и отражённая волна возвращается раньше, во время систолы, тем самым принимая участие в увеличении систолического и пульсового давления и постнагрузки левого желудочка. Основными характеристиками объёмной пульсовой волны являются амплитуда прямой волны (А1), амплитуда отражённой волны (А2), по которым оценивается тонус резистивных сосудов, процентное соотношение амплитуд – индекс отражения (ИО = А2/А1) и время задержки отражённой волны, по которой оценивается тонус магистральных сосудов, а значит и демпфирующие свойства компрессионной камеры.

Динамика фотоплетизмограммы претерпевает некоторые изменения уже в предоперационном периоде. Как правило, после введения транквилизаторов, используемых для угнетения «эффекта присутствия» в операционной, амплитуда пульсовой волны увеличивается и достигает максимума к началу анестезии. В этот момент амплитуда может быть принята за максимальную (100 %), а дальнейшая её динамика отразит состояние микроциркуляторного кровотока. Следует обратить внимание на тот факт, что в современных устройствах, регистрирующих фотоплетизмографическую кривую, используют программу, которая позволяет представить амплитуду пульсовой волны каждого момента операции и наркоза в цифровом выражении, отражающем процент от максимальной амплитуды. Цифровое отражение сосудистого тонуса значительно увеличивает информативную ценность фотоплетизмограммы.

Изменения амплитуды пульсовой волны позволяют оценить болевую импульсацию, гиповолемию, гипотермию, гипоканию. Снижение амплитуды пульсовой волны может быть обусловлено и уменьшением сердечного выброса. В результате воздействия каждого из этих факторов в отдельности или при их сочетании происходит усиление «симпатического сигнала», увеличение ОПСС и снижение амплитуды пульсовой волны на фотоплетизмограмме [4, 5, 19, 20].

В основе исследования вариабельности параметров гемодинамики лежит определение адаптационных и компенсаторных возможностей системы кровообращения при воз-

действии местных анестетиков и регионарной анестезии на организм пациента. Так, доказано, что вариабельность сердечного ритма является прогностически более точным маркером течения постинфарктного периода, чем ФВ [1, 9, 20, 21]. Во время проведения анестезиологического пособия фиксируются не только статичные значения параметров, но и происходит анализ функциональных возможностей системы кровообращения, её регулирующих систем, что позволяет предсказать возможные изменения, вызванные анестезией либо другими активными внешними воздействиями. Регистрируются спектрограммы параметров гемодинамики: АД–ВР, ЧСС–НР, УО–SV, ФВ–ЕФ, Fw левого желудочка, пульсация аорты АТгх и АТое за 500 ударов сердца [1] с применением биоимпедансного мониторинга. Изменение показателя и её частотные составляющие выражаются в процентном отношении от общей плотности спектра: 1) ультранизкочастотный диапазон (ULF %) – волны с частотой 0–0,025 Гц (метаболическая регуляция); 2) очень низкочастотный диапазон (VLF %) – волны 0,025–0,075 Гц (гуморальная, симпатическая регуляция); 3) низкочастотный диапазон (LF %) – волны 0,075–0,150 Гц (барорегуляция); 4) высокочастотный диапазон (HF %) – волны 0,15–0,40 Гц

(объёмная, дыхательная регуляция). Недостатком этих методов является то, что необходимо определённое время для снятия информации, которая обычно оценивается за 250–500 ударов сердца, а также отсутствие единых принятых во всём мире критериев оценки полученных данных [1, 9, 21]. Также в клинических исследованиях возможен расчёт вариабельности УО и ПД по формулам: $VУО = (УО_{\max} - УО_{\min}) / УО_{\text{ср}}$; $ВПД = (ПД_{\max} - ПД_{\min}) / ПД_{\text{ср}}$. Показатели УО и ПД снимаются за 30 с. В норме ВУО и ВПД равняются 10 %.

Таким образом, динамический контроль показателей доплерографии V_{\max} , V_{\min} , V_{mean} , RI, PI, показателей реографии CO, CI, АТгх, АТое, SV, EF, Fw, DO_2I показателей ЛДФ – BK, ВАО, фотоплетизмографии; А1, А2, ИО, Та; ВУО, ВПД позволяют оценить изменения микроциркуляторного звена системной гемодинамики и заблаговременно провести профилактические мероприятия, направленные на их коррекцию. Следует указать, что непосредственно выполнение оперативного вмешательства существенно влияет на динамику изучаемых показателей. В этой связи перспективным является изучение микроциркуляторного кровотока, определяющего изолированное влияние регионарной анестезии, а также сочетанное с хирургической агрессией.

Литература

1. Астахов А.А., Кирьянов И.В., Рогозин А.И., Болдырев Р.Н. Современные возможности неинвазивного мониторинга кровообращения в анестезиологии и реаниматологии. Челябинск, 1995: 17–19.
2. Корячкин В.А., Страшнов В.И. Спинномозговая и перидуральная анестезия. М.: Медицина, 1998. 196 с.
3. Roizen M.F. Should we all have a sympathectomy at birth? Or at least preoperatively? *Anesthesiology* 2007; 68: 482–488.
4. Гельфанд Б.Р., Кириченко П.А., Гриненко Г.Ф., Гурьянов В.А. Анестезиология и интенсивная терапия: Практическое руководство. М.: Литтерра, 2006. 576 с.
5. Морган Дж.Э., Мэзид М.С. Клиническая анестезиология. М.: Бином, 1998. Т. 1. 189 с.
6. Антонов А.А. Гемодинамика для клинициста. М., 2004. 124 с.
7. Стрелец Б.М., Петин Г.И. Некоторые особенности длительной эпидуральной анестезии в хирургии магистральных сосудов. *Анестезиол. и реаниматол.* 1991; 6: 48–50.
8. Сухарев И.И., Жане А.К. Регионарная гемодинамика и её хирургическая коррекция при комбинированных атеросклеротических поражениях подвздошных и бедренных артерий. *Хирургия* 1990; 11: 24–28.
9. Михайлов В.М. Вариабельность ритма сердца: опыт практического применения метода. Иваново: Ивановск. гос. академия, 2002. 84 с.
10. Лелюк С.Э., Лелюк В.Г. Основные принципы дуплексного сканирования магистральных артерий. *Ультразвуковая диагностика* 1995; 3: 10–15.
11. Зубарев А.Р., Григорян Р.А. Ультразвуковое ангиосканирование. М.: Медицина, 1991. 183 с.
12. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. Под ред. В.В. Митюкова. М.: Видар, 1997. 110 с.
13. Клиническая ультразвуковая диагностика. Под ред. Н.М. Мухарлямова. М.: Медицина, 1987. 121 с.
14. Гавериленко А.В., Косенков А.Н., Скрылев С.И., Зуев С.Б. Хирургическое лечение больных с окклюзирующим поражением артерий нижних конечностей и сопутствующим сахарным диабетом. *Анналы хирургии* 1999; 2: 65–68.
15. Козлов В.И., Морсков В.Ф., Кишко В.И. и др. Лазерно-доплеровский метод исследования капиллярного кровотока. *Изв. РАН* 1995; 59, 6: 179–182.
16. Козлов В.И. Современные тенденции развития лазерной доплеровской флоуметрии в оценке микроциркуляции крови. *Матер. I Всерос. симпозиума.* М., 1996: 3–12.
17. Кротовский Г.С., Зудин А.М., Мир-Касимов М.Р. Изучение параметров микроциркуляции методом лазерной доплерфлоуметрии у больных с хронической ишемией на фоне нереконструируе-

мого хронического окклюзионного заболевания артерий нижних конечностей. Методология флоуметрии 1999; 3: 47–61.

18. *Покровский А.П., Чупин А.В.* Определение степени нарушения регионарной микроциркуляции нижних конечностей. Врач 1994; 1: 28–29.

19. *Савельев В.С., Затевахин И.И., Степанов Н.В.* Острая непроходимость бифуркации аорты и магистральных артерий конечностей. М.: Медицина, 1987. 189 с.

20. *Страшнов В.И., Забродин О.Н., Мирошкина В.М., Страшнов А.В.* Актуальные проблемы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии. Матер. научн. конф. СПб., 2001: 28–38.

21. *Рогозин А.Н.* Классический спектральный анализ, когерентный спектральный анализ, нелинейно-динамический подход (метод фазовых портретов) в оценке структуры колебаний сердечного ритма. Физиология 2002; 4: 282–293.

МОНІТОРИНГ МІКРОЦИРКУЛЯТОРНОЇ СИСТЕМИ КРОВООБІГУ ПРИ РЕГІОНАРНІЙ АНЕСТЕЗІЇ.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

М.А. Лисова, І.І. Красій, Г.Г. Хареба

Визначено показники периферичної гемодинаміки під час проведення анестезії у пацієнтів з необхідним і можливим об'ємом інформації. В залежності від клінічної ситуації та апаратного обладнання можливе визначення ланки різних показників, які несуть широке інформаційне навантаження щодо стану мікроциркуляторної ланки системи кровообігу.

Ключові слова: *периферична гемодинаміка, мікроциркуляторний кровообіг, регіонарна анестезія.*

MONITORING MICROCIRCULATION COMPONENT OF HEMODYNAMICS SYSTEM AT REGION ANAESTHESIA

М.А. Lesovaya, I.I. Krasiy, G.G. Khareba

In the review the parameters peripheral hemodynamics are determined during realization anesthesia at the patients with necessary and required volume of the information. Depending on a clinical situation the definition both standard haemodynamics of parameters and extended is possible.

Key words: *microcirculation component of hemodynamics system, region anesthesia.*

Поступила 06.08.09

СТОМАТОЛОГІЯ

ПОРІВНЯЛЬНА ОЦІНКА ТОЧНОСТІ ПЛАСТИНКОВИХ ПРОТЕЗІВ
ІЗ ПЛАСТМАСИ ЕТАКРИЛ,
ПОЛІМЕРИЗОВАНИЙ НА ВОДЯНІЙ БАНІ І В СЕРЕДОВИЩІ
НА МЕЖІ З НАДЛИШКОВИМ ТИСКОМ ПОВІТРЯ*Г.Г. Гришанін, Н.В. Кричка, М.В. Кажоцина**Харківський національний медичний університет*

За результатами клінічних і експериментальних досліджень визначено базисно-ложевий ефект, який дає змогу попереджати виникнення, визначати та усувати вади стабілізації протезів на етапах їх виготовлення, що в кінцевому результаті поліпшує якість лікування хворих, що страждають на повну адентію.

Ключові слова: базисно-ложевий ефект, стабілізація, пластинковий протез.

Результати досліджень індивідуальних анатомо-топографічних особливостей жувального апарату у хворих, що страждають на повну адентію, і спостереження за використанням ними повних знімних протезів (ПЗП) вказують на те, що найчастіше недостатня стабілізація протезів спостерігається у таких випадках: по-перше, незвичайних індивідуальних анатомо-топографічних і функціональних особливостей жувального апарату [1–6]; по-друге, невідповідності орієнтації оклюзійної площини протеза до висоти альвеолярних відростків у ділянках губ, ступеня та локалізації атрофії альвеолярних відростків і їх співвідношення в сагітальній, трансверсальній і вертикальній площинах при центральному співвідношенні [7–12]; по-третє, незадовільної адгезії пластинкового протеза слизової оболонки протезного ложа внаслідок полімеризаційної усадки та виникнення напруг базису протеза і його короблення під час полімеризації [13–15].

В результаті відбуваються зрушення протезів з протезного ложа беззубої щелепи під час наступних функцій: відкушування грудки їжі, жування, змикання штучних зубів з множинним їх контактом у центральній і функціональній оклюзіях, при спілкуванні.

У зв'язку з цим метою дослідження було вивчення точності базисів протезів, що полімеризовані за загальноприйнятою та запропонованою технологією, причини зрушення з протезного ложа знімного протеза, що приводить до його незадовільної стабілізації.

Матеріал і методи. Об'єктом дослідження були:

- базиси протезів на верхню беззубу щелепу та відбиток, за яким виготовлені ці базиси;

- гіпсові прес-форми для полімеризації пластмасових протезів за інструкцією заводувиробника та на межі спрямованого надлишкового повітря, які виготовляють одночасно за допомогою кювети зуботехнічної та пристрою для полімеризації поліметилметаакрилату (ПММА) в середовищі стиснутого повітря;

- відбиток щелепи – пластмасовий, оздоблений маркерними точками для юстирування та визначення ліній дослідження з орієнтацією за осями *x-y-z*. Пластмаса «Етакрил» (АКР-15) однієї серії, гіпс медичний (однієї упаковки), вода водопровідна ($t=+20\dots+22\text{ }^{\circ}\text{C}$). Термін використання моделі щелепи, при якій полімеризується протез, з часу її відливання до початку полімеризації – 24 год.

Пресування проводилось після заповнення пластмасовим тістом прес-форм з одного і того ж замісу пластмаси для полімеризації на водяній бані та в середовищі на межі надлишкового тиску повітря (405 кПа).

З метою моделювання ідентичних умов для порівняльної оцінки точності виготовлення базисів ПЗП, що полімеризовані за різними способами, були визначені лінії – осі дослідження: вісь *y* проходить через різцевий сосочок і поміж сліпими отворами на піднебінні; вісь *x* проходить через бугри верхньої щелепи і сліпі отвори на піднебінні і є перпендикуляром до осі *y*.

З метою визначення зміни розмірів поверхні базису, що контактує з мікро- і макрорельєфом протезного ложа, котрі виникають при полімеризації ПММА, був запропонований

спосіб полімеризації базисних пластмас. Координатно-вимірвальний пристрій складається з індикатора часового типу (ГЧТ), механізму переміщення ГЧТ у горизонтальній площині за двома координатами (x і y) і столу станини. ГЧТ має рухомий щуп з тупою голкою на кінці, котрий встановлюється перпендикулярно столу-станини, і дві шкали з величиною поділки 1 і 0,01 мм. Утримувач ГЧТ дає змогу переміщати ГЧТ у вертикальній площині і, таким чином, виставляти нулі на шкалах, тобто початок підрахунку при вимірах. Механізм переміщення ГЧТ дає змогу встановити щуп за допомогою обертання штурвалів у задану точку в горизонтальній площині вздовж столу-станини (вісь x) і подовж нього (вісь y). При вимірах положення кінця щупа визначається відносно точки, яка вибрана за початок координат, за кількістю повних обертів штурвала і за стрілкою на шкалі з величини поділки 0,05 мм. Координатно-вимірвальний пристрій дає змогу здійснювати дискретне вимірювання поверхні відбитка і протеза. Для цього необхідно, обертаючи штурвал, переміщати ГЧТ вздовж осі x або з вибраним кроком дисперсності опускати щуп ГЧТ до контакту з поверхнею відбитка і протеза та записувати показання ГЧТ. При проведенні досліджень крок переміщення за осями x , y вибирався рівним 0,25 мм. Точність виготовлення базису протеза оцінювали шляхом визначення величини зазору між поверхнею відбитка і поверхнею базису протеза та при їх поєднанні за графіками ліній перетину (профілів) цих поверхонь вертикальними площинами, тобто графіків побудови за даними вимірювань при скануванні вздовж осей x , y .

Результати. Величину зазору між поверхнею відбитка і поверхнею базису протеза (базисно-ложевого ефекту) у пацієнтів, що страждали на повну адентію, і його вплив на стабілізацію знімних протезів визначали у 48 хворих; 18 хворих мали нові протези, якими зовсім не користувалися, 30 хворим протези виготовляли за класичною технологією, із них 9 – по дві пари протезів за класичною і запропонованою технологіями. Таким чином, загальна кількість протезів, у яких визначали базисно-ложевий ефект, становила 114. Точність виготовлення базисів протезів є однією із найважливіших характеристик при порівнянні загальноприйнятої та запропонованої технології. Процеси, що перебігають при полімеризації акрилової пластмаси та при охолодженні кювети, призводять до трьохмірної зміни базису знімного протеза. Оцінка якості виготовлення базисів протезів проводилась шляхом визначення точності прилягання базису протеза до тканин протезного ложа у системі трьох координат. Точність виготовлення базису протеза оцінювали шляхом визначення величини зазору між поверхнями відбитка і базису протеза при їх поєднанні, яке проводилось за графіками ліній перетину (профілів) цих поверхонь вертикальними площинами, тобто графіків, побудованих за даними вимірювань при скануванні вздовж осей x , y , z . Результати вимірів вводились у комп'ютер, який на екрані дисплея відтворював графік мікро- і макрорельєфу відбитка і базису протеза за цим відбитком, а також розмірну стабільність рельєфу в трансверсальній (рис. 1) та сагітальній (рис. 2) площині. В трансверсальній площині розмірна

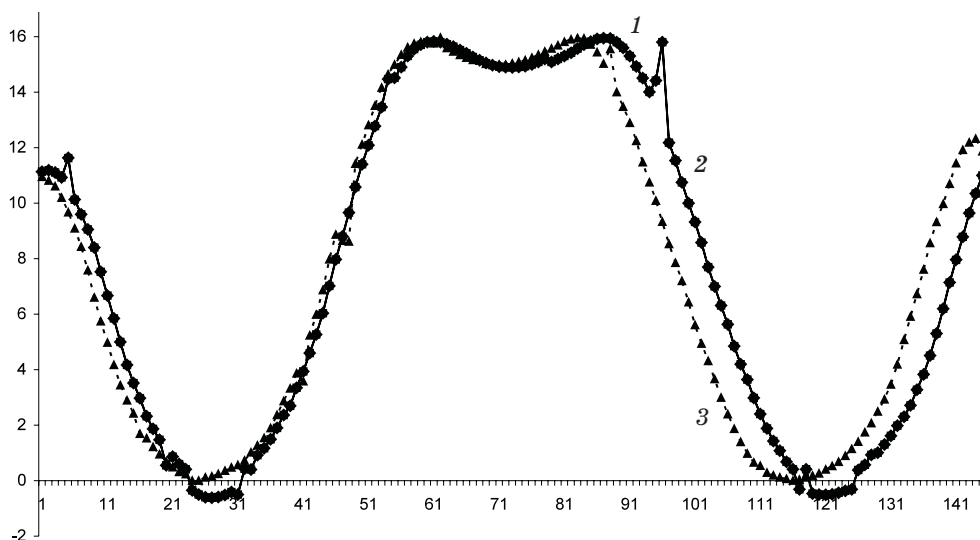


Рис. 1. Графік вимірів рельєфу в трансверсальній площині за віссю x по лінії, яка проходить через горби верхньої щелепи і сліпі отвори піднебіння:
1 – відбиток верхньої щелепи; 2 – базис, що полімеризований у середовищі з надмірним тиском;
3 – базис, що полімеризований на водяній бані

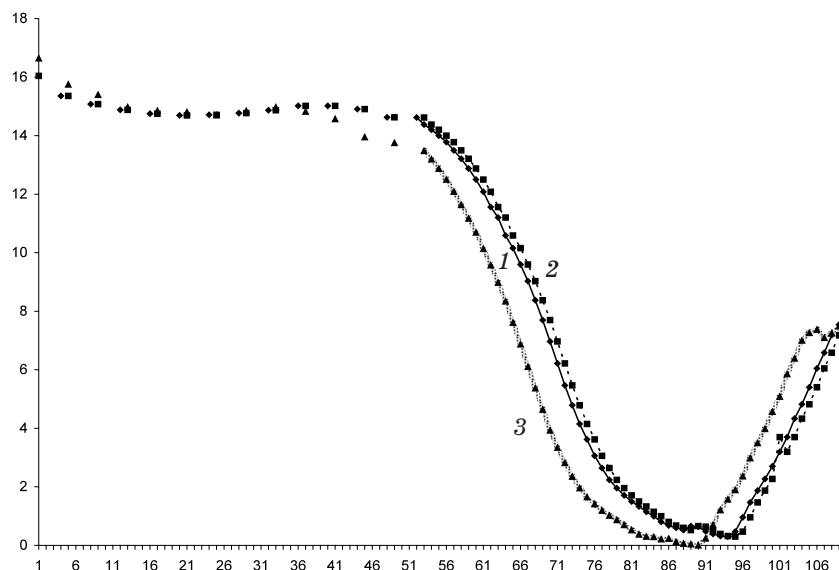


Рис. 2. Графік вимірів рельєфу в сагітальній площині за віссю y по лінії, котра проходить через різцевий сосочок і поміж сліпими отворами піднебіння:
 1 – відбиток верхньої щелепи; 2 – базис, що полімеризований у середовищі з надмірним тиском;
 3 – базис, що полімеризований на водяній бані

стабільність рельєфу базису, що полімеризований на межі надлишкового тиску повітря, складає 99,56 %, базису, що полімеризований за інструкцією заводу-виробника пластмаси, – 94,23 %. У сагітальній площині ці цифри складають відповідно 99,93 і 93,22 %.

Порівняльна оцінка даних графіків і їх розмірна стабільність свідчать про те, що мікро- і макрорельєф базисів протезів, які полімеризовані за запропонованою методикою, точно співпадають з мікро- і макрорельєфом відбитка, і, навпаки, мікро- і макрорельєф базисів протезів, що полімеризовані за інструкцією заводу-виробника пластмаси, не співпадають з мікро- і макрорельєфом відбитка. При цьому величина зазору між поверхнями відбитка і базисів при їх поєднанні в різних ділянках не однакова.

Результати спостережень показали, що товщина відбитка на базисі протеза, полімеризованого з направленою полімеризаційною усадкою, практично однакова по всій поверхні протезного ложа, а при полімеризації за загальноприйнятою технологією – різна. В одних місцях вона майже відсутня, в інших досягає 2,5 мм. Це свідчить про те, що внаслідок полімеризаційної усадки та деформації базису протеза настає невідповідність мікро- і макрорельєфу на базисі протеза поверхні СОПЛ. У результаті при зімкненні зубів у центральній або функціональній оклюзії протез зрушується з місця протезного ложа. Отже, недостатня фіксація протеза на беззубій щелепі, травма протезного ложа та інше закладені

у самій класичній технології полімеризації базисної пластмаси. Уникнути їх можна, тільки створивши умови для спрямованої полімеризаційної усадки та попередивши деформацію базису. Такі умови створені, коли полімеризація базисів здійснюється за допомогою спрямованого тиску повітря. Отже, поліпшення фіксації пластмасових протезів можливе і досягається шляхом створення на базисі протеза точної копії мікро- і макрорельєфу протезного ложа.

Дослідження фізико-механічних властивостей базисного акрилату Етакрил (АКР-15) показало, що зразки із цього матеріалу, що полімеризовані в гіпсових прес-формах на межі середовища стиснутого повітря, кращі, ніж зразки із цього ж матеріалу, які виготовлені на водяній бані: ударна в'язкість вища на 15 %, руйнуюча напруга при статистичному вигині на 10 %, розтягу на 26 %, стискання на 15,6 %, мікротвердість на 35 %, абразивна зносостійкість на 33 %, водопоглинання знизилася на 5 %, лінійна усадка зменшилася на 44 %. Очевидно, поліпшення фізико-механічних властивостей пов'язане з відсутністю контакту полімер-мономерної композиції з парами води і полімеризацією під тиском стиснутого повітря (405 кПа) протягом усього терміну термічної обробки.

Таким чином, здійснюється пролонговане пневмоформування, що забезпечує цілеспрямовану лінійну і об'ємну усадку пластмасових протезів. Поверхня базису, що прилягає до слизової оболонки протезного ложа, усадці не піддається.

Література

1. *Евменова Н.Н., Сорокин Е.Н.* Роль щечно-альвеолярных пространств в улучшении фиксации протезов при полном отсутствии зубов на верхней челюсти. *Зубоврач. вестник* 1993; 2; 27–28.
2. *Назаров Д.* Анатомо-клинические особенности беззубой верхней челюсти и их значение в протезировании. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Тбилиси, 1985. 14 с.
3. *Калинина Н.В., Загорский В.А.* Протезирование при полной потере зубов. М.: Медицина, 1990, 223 с.
4. End E. Biologische prothetik. Teil 1. Die physiologische okklusion und artikulation – das konzept nach dem vorbild der natur. *Quintessenz Zahntech.* 1999; 9: 869–877.
5. *Jagger D.C., Harrison A., Jandt K.D.* Review: The reinforcement of dentures. *J. Oral. Rehabil.* 1999; 26, 3: 185.
6. *Ueshige M., Abe Y., Sato Y. et al.* Dynamic viscoelastic properties of antimicrobial tissue conditioners containing silver-zeolite. *J. Dentistry* 1999; 27. 7: 517.
7. *Кричка Н.В.* Результаты дослідження індивідуальних особливостей жуваального апарату у хворих з повною відсутністю зубів. *Медицина сьогодні і завтра* 1999; 2; 87–89.
8. *Варес Э.Я.* Восстановление полной утраты зубов. Донецк: Медицина, 1993. 240 с.
9. *Воронов А.П., Лебедеко И.Ю., Воронов И.А.* Ортопедическое лечение больных с полным отсутствием зубов. М.: МЕДпресс-информ, 2006. 320 с.
10. *Каливраджиян Э.С., Голубев Н.А., Лещева Е.А. и др.* Проблемы ортопедической стоматологии на современном этапе развития и пути совершенствования зубного протезирования при полной потере зубов. *Совр. ортопед. стоматол.* 2005; 3: 2–25.
11. *Лебедеко И.Ю.* Сравнение базисных стоматологических пластмасс по их влиянию на микроциркуляцию тканей протезного ложа верхней челюсти: Сб. матер. научн.-практ. конф. «Одонтопротезирование». М., 2003: 21–22.
12. *Лебедеко И.Ю.* Микроциркуляция слизистой протезного ложа при применении различных базисных пластмасс: Сб. научн. тр. «Новое в теории и практике стоматологии». Ставрополь, 2003: 243–247.
13. *Уразаева Н.Н.* Повышение эффективности фиксации полных пластиночных протезов при неблагоприятных анатомо-физиологических условиях. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1987. 11 с.
14. *McCabe J.F.* A polyvinylsiloxane denture soft lining material. *J. Dentistry* 1998; 26, 5–6: 521.
15. *Skinner E.W.* Science of dental materials. Philadelphia–London–Toronto, 1973. 682 p.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ТОЧНОСТИ ПЛАСТИНОЧНЫХ ПРОТЕЗОВ ИЗ ПЛАСТМАССЫ ЭТАКРИЛ, ПОЛИМЕРИЗОВАННОЙ НА ВОДЯНОЙ БАНЕ И В СРЕДЕ НА ГРАНИЦЕ С ИЗБЫТОЧНЫМ ДАВЛЕНИЕМ СЖАТОГО ВОЗДУХА

Г.Г. Гришанин, Н.В. Кричка, М.В. Кажоцина

По результатам клинических и экспериментальных исследований определён базисно-ложевый эффект, который позволяет предупреждать возникновение, определять и устранять ошибки стабилизации протезов на этапах их изготовления, что в конечном итоге улучшает качество лечения больных с полной адентией.

Ключевые слова: *базисно-ложевый эффект, стабилизация, пластиночный протез.*

COMPARATIVE ACCURACY OF PLATE PLASTIC PROTHESIS (MATERIAL ETACRIL), POLYMERIZED IN WATER VESSEL IN HIGH PRESSURE OF COMPRESSED AIR

G.G. Grishanin, N.V. Krichka, M.V. Kazhotzina

The following elaborations are suggested on the results of clinical and experimental researches which are directed, of the basis alveolar effect is investigated for the first time, of the methods allow preventing, to determine and to eliminate the defects of the false tooth's at the phases of making, as a result – the improvement of the treatment quality of patients with the absolute absence of tooth's.

Key words: *basis alveolar effect, fixation, stabilization, false tooth.*

Поступила 15.05.09

ГІГІЕНА ПРАЦІ

АНАЛИЗ ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ В СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ И МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО СТАТУСА У БОЛЬНЫХ ВИБРАЦИОННОЙ БОЛЕЗНЬЮ В СОЧЕТАНИИ С ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЁГКИХ

В.А. Капустник, О.Л. Архипкина

Харьковский национальный медицинский университет

Приведены данные статистического анализа результатов исследования соединительной ткани и микроэлементного статуса у больных вибрационной болезнью, а также вибрационной болезнью в сочетании с хроническими обструктивными заболеваниями лёгких. Показано, что во втором случае наблюдаемые изменения носили более выраженный характер.

Ключевые слова: *вибрационная болезнь, хроническая обструктивная болезнь лёгких, соединительная ткань, микроэлементы, статистический анализ.*

Во многих отраслях промышленности ведущим вредным фактором является вибрация. Её воздействие на организм рабочего приводит к разнообразным нарушениям со стороны всех органов и систем, а значит и к развитию комплекса компенсаторно-приспособительных механизмов. Наличие сопутствующей патологии, такой как хроническая обструктивная болезнь лёгких (ХОБЛ), у больных вибрационной болезнью (ВБ) позволяет рассматривать её в роли фактора, негативно влияющего на течение заболевания и приводящего к ранней инвалидизации. По прогнозам ВОЗ, к 2020 г. распространенность ХОБЛ среди населения сместится с 12-го на 5-е место, а смертность – с 5-го на 3-е [1].

По данным [2] и результатам собственных исследований [3], у данной категории больных имеет место активация процессов обмена в соединительной ткани с последующим развитием склеротических изменений.

Высокая разносторонняя биологическая активность микроэлементов в организме обусловлена входением их в состав основных биохимических систем – ферментов, гормонов, витаминов [4]. Вследствие этого сравнительная оценка неспецифических и специфических изменений фонда микроэлементов у больных ВБ и ВБ+ХОЗЛ представляет интерес в плане изучения механизмов формирования данных патологий.

Целью работы явилось исследование динамики показателей соединительной ткани и микроэлементного состава у больных ВБ и ВБ с сопутствующей ХОБЛ.

Материал и методы. Обследовано 60 больных, подвергавшихся локальной вибрации, которые находились на лечении в НИИ гигиены труда и профзаболеваний ХНМУ. Все больные – лица мужского пола в возрасте 45–55 лет, в среднем ($52,3 \pm 0,81$) лет, имели II стадию ВБ со стажем вибрационного воздействия ($19,13 \pm 0,61$) лет. Верификацию диагноза ХОБЛ проводили в соответствии с инструкциями МОЗ Украины [5, 6]. Первую группу наблюдения составили 30 больных ВБ, 2-ю – 30 больных ВБ в сочетании с ХОБЛ I–II стадии. Больные в фазе обострения были исключены из исследования. Контрольная группа состояла из 20 практически здоровых добровольцев – мужчин этого же возраста. Каждого больного обследовали при поступлении и при выписке из клиники. О состоянии соединительной ткани судили путём определения уровня суммарных гликозаминогликанов (ГАГ), свободного и пептидно-связанного оксипролина (СОП и ПСОП) и коллагенолитической активности плазмы, которые определяли по методикам П.Н. Шараева с соавт. [7–9]. Уровень эластазы определяли иммуноферментным методом при помощи набора реактивов PMN Elastase Human ELISA фирмы BioVendor (Чехия). Содер-

жание микроэлементов в сыворотке крови определяли атомно-адсорбционным методом на спектрофотометре «Сагурн-4» (Россия). Также определяли концентрацию следующих элементов: кальция (Ca^{2+}), магния (Mg^{2+}), меди (Cu^{2+}) и неорганического фосфора ($\text{P}_{\text{неорг.}}$), то есть тех, которые являются неотъемлемой частью таких ферментов, как Ca^{2+} - и Mg^{2+} -АТФаза, цитохромоксидаза и т. д., свидетельствующих о состоянии биоэнергетических процессов в организме.

Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием методов параметрической, непараметрической статистики, дисперсионного анализа [10, 11]. Оценивали законы распределения исследуемых переменных. Вывод о виде закона распределения основывался на численных тестах Колмогорова–Смирнова (K-S d), Шапиро–Уилка (Sh-W w), вероятностях Лиллифорса (L) и их уровней значимости (p).

Результаты и их обсуждение. Результаты соответствия нормальных законов распреде-

ления показателей соединительной ткани у больных ВБ до и после лечения, как пример, представлены в табл. 1.

Установлено, что у больных ВБ нормальному закону распределения подчиняются величины ГАГ и СОП до и после лечения, остальные показатели соединительной ткани (эластаза, КА, ПСОП) и концентрации всех исследованных микроэлементов имеют закон распределения, отличный от нормального. В группе больных с сочетанной патологией до и после лечения все показатели соединительной ткани и концентрации микроэлементов распределены по законам, отличным от нормального.

Для описания центральных тенденций вариант с нормальным распределением использовали среднее \pm ошибка среднего, а для остальных вариант определяли медиану, разброс оценивали верхним (75% -ный) и нижним (25% -ный) перцентилем. Описательные статистики исследуемых показателей больных ВБ до и после лечения приведены в табл. 2, а для больных ВБ с сопутствующей ХОБЛ до и

Таблица 1. Таблица соответствия нормальности законов распределения показателей соединительной ткани у больных ВБ до и после лечения

Показатель	Контроль (n=20)		Больные ВБ до лечения (n=30)		Больные ВБ после лечения (n=30)	
Эластаза, нг/мл	Ненорм.	K-S d=0,17469 p>0,20	Ненорм.	K-S d=0,15195 p>0,20	Ненорм.	K-S d=0,13769 p>0,20
		L p>0,20		L p<0,10		L p<0,15
		Sh-W w=0,87344 p=0,03690		Sh-W w=0,89761 p=0,00734		Sh-W w=0,91565 p=0,02072
КА, кмоль/(л·ч)	Ненорм.	K-S d=0,19989 p<0,20	Ненорм.	K-S d=0,28101 p<0,05	Ненорм.	K-S d=0,21157 p<0,15
		L p<0,01		L p<0,01		L p<0,01
		Sh-W w=0,88219 p=0,00316		Sh-W w=0,80880 p=0,00010		Sh-W w=0,86197 p=0,00112
ГАГ, мкмоль/л	Норм.	K-S d=0,15666 p>0,20	Норм.	K-S d=0,11826 p>0,20	Норм.	K-S d=0,15277 p>0,20
		L p>0,20		L p>0,20		L p<0,10
		Sh-W w=0,91890 p=0,18534		Sh-W w=0,95270 p=0,19962		Sh-W w=0,95486 p=0,22769
СОП, мкмоль/л	Норм.	K-S d=0,18406 p>0,20	Норм.	K-S d=0,16265 p>0,20	Норм.	K-S d=0,12636 p>0,20
		L p>0,20		L p<0,05		L p>0,20
		Sh-W w=0,91972 p=0,19075		Sh-W w=0,93144 p=0,05364		Sh-W w=0,94903 p=0,15923
ПСОП, мкмоль/л	Ненорм.	K-S d=0,13833 p>0,20	Ненорм.	K-S d=0,21479 p<0,15	Норм.	K-S d=0,18607 p>0,20
		L p<0,15		L p<0,01		L p<0,05
		Sh-W w=0,90475 p=0,01099		Sh-W w=0,92063 p=0,02784		Sh-W w=0,94284 p=0,10848

Таблица 2. Описательные статистики исследуемых показателей в группе больных вибрационной болезнью до и после лечения

Показатель	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	S	\min мед $^{\max}$	мед $^{\text{кВ}}$
<i>До лечения</i>				
Эластаза	155,20±8,70	47,63	^{99,78} 155,33 ^{259,11}	^{105,43} 155,33 ^{169,28}
ГАГ	96,02±3,43	18,77	^{63,65} 94,65 ^{130,22}	^{87,15} 94,65 ^{109,78}
КА	38,37±3,22	17,61	^{21,74} 33,25 ^{74,18}	^{23,02} 33,25 ^{51,16}
СОП	16,28±0,18	0,97	^{14,60} 16,02 ^{18,90}	^{15,73} 16,02 ^{16,84}
ПСОП	35,20±0,44	2,41	^{31,70} 34,87 ^{42,01}	^{32,86} 34,87 ^{36,85}
Mg	0,68±0,01	0,04	^{0,61} 0,66 ^{0,79}	^{0,65} 0,66 ^{0,71}
Ca	2,60±0,02	0,08	^{2,48} 2,58 ^{2,75}	^{2,57} 2,58 ^{2,64}
P _{неорг.}	13,33±0,39	2,15	^{10,29} 13,45 ^{16,08}	^{11,22} 13,45 ^{15,70}
Cu	2,41±0,08	0,44	^{1,50} 2,27 ^{3,44}	^{2,10} 2,27 ^{2,59}
<i>После лечения</i>				
Эластаза	151,12±8,47	46,38	^{94,59} 149,17 ^{259,11}	^{102,48} 149,17 ^{169,28}
ГАГ	93,67±3,25	17,77	^{62,36} 93,67 ^{130,22}	^{85,73} 93,67 ^{103,69}
КА	34,91±2,68	14,68	^{19,67} 29,95 ^{74,18}	^{23,02} 29,95 ^{47,92}
СОП	15,94±0,20	1,09	^{12,70} 15,90 ^{18,60}	^{15,31} 15,90 ^{16,69}
ПСОП	34,76±0,56	3,07	^{29,21} 34,68 ^{42,37}	^{32,67} 34,68 ^{36,83}
Mg	0,72±0,01	0,05	^{0,61} 0,73 ^{0,82}	^{0,69} 0,73 ^{0,75}
Ca	11,01±8,45	46,27	^{2,32} 2,57 ^{256,00}	^{2,50} 2,57 ^{2,66}
P _{неорг.}	13,12±0,38	2,08	^{10,29} 13,42 ^{16,12}	^{11,20} 13,42 ^{14,90}
Cu	2,52±0,08	0,42	^{1,50} 2,56 ^{3,44}	^{2,24} 2,56 ^{2,73}

после лечения – в табл. 3, где \bar{x} – среднее значение показателя; $S_{\bar{x}}$ – ошибка среднего; S – стандартное отклонение; мед – медиана; кВ – квантили (нижний и верхний); min и max – минимальное и максимальное значение.

Полученные результаты показателей соединительной ткани свидетельствуют о глубоких метаболических сдвигах в данной структуре больных обеих клинических групп. Так, наблюдается значительное повышение уровня ГАГ у больных до лечения как при ВВ, так и при ВВ с сопутствующей ХОБЛ по сравнению с контролем: в 1-й группе – в 2,6 раза, во 2-й – в 2,82 раза, что указывает на нарушение структурно-метаболических процессов в соединительной ткани. Вероятно, действие локальной вибрации приводит к максимальным изменениям в основном веществе соединительной ткани, что и объясняет отсутствие достоверного различия уровня ГАГ в обеих группах.

Нами также установлены высокие уровни другого маркера соединительной ткани – оксипролина. Уровень СОП в сыворотке крови больных ВВ до лечения превышал его значения у лиц контрольной группы и составлял (16,28±0,18) мкмоль/л против (13,77±0,25) мкмоль/л в контрольной ($p < 0,05$), а при сочетанной пато-

логии был еще выше – (18,46±0,27) мкмоль/л ($p < 0,05$). Высокий уровень свободного оксипролина в крови позволяет говорить об интенсивном распаде коллагена в тканях обследуемых пациентов. Изменения концентрации ПСОП, который указывает одновременно на синтез и распад коллагена, имели более выраженный характер: по сравнению с контролем у больных ВВ она была больше в 1,60 раза, у больных ВВ+ХОБЛ – в 2,65 раза.

Изучение уровней ПСОП и СОП выявило повышение соотношения этих белков, что наиболее выражено при сочетанном течении ВХ и ХОБЛ: 1-я группа – 2,18; 2-я – 3,17; контроль – 1,58. Увеличение показателя ПСОП/СОП у пациентов обеих клинических групп по сравнению с контролем позволяет говорить об активации коллагенового синтеза и его превалировании над распадом. Полученные результаты свидетельствуют об активно идущем фиброзно-склерозирующем процессе у обследуемых пациентов, что наиболее выражено при наличии сопутствующей патологии.

Изучение уровня коллагенолитической активности плазмы выявило её повышение у обследуемых обеих клинических групп: сравнения – в 3,69 раза; основной – в 3,83 раза

Таблица 3. Описательные статистики исследуемых показателей в группе больных вибрационной болезнью в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких до и после лечения

Показатель	$\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$	S	Мед _{min} ^{max}	Мед _{кв} ^{кВ}
<i>До лечения</i>				
Эластаза	184,76±11,61	63,57	60,34 ^{196,22} ^{305,16}	134,79 ^{196,22} ^{228,43}
ГАГ	104,03±3,33	18,26	51,18 ^{105,49} ^{135,28}	96,11 ^{105,49} ^{116,47}
КА	35,20±1,67	9,17	16,63 ^{4,45} ^{61,39}	29,60 ^{34,45} ^{39,50}
СОП	18,46±0,27	1,49	15,95 ^{18,26} ^{21,50}	17,38 ^{18,26} ^{19,52}
ПСОП	59,11±0,91	4,99	48,10 ^{57,91} ^{71,52}	56,82 ^{57,91} ^{62,38}
Mg	0,72±0,02	0,09	0,59 ^{0,74} ^{0,84}	0,65 ^{0,74} ^{0,81}
Ca	2,68±0,02	0,08	2,37 ^{2,68} ^{2,83}	2,64 ^{2,68} ^{2,73}
P _{неорг.}	15,53±0,75	4,08	9,65 ^{14,48} ^{22,74}	11,25 ^{14,48} ^{19,37}
Cu	2,67±0,08	0,44	2,09 ^{2,73} ^{3,23}	2,24 ^{2,73} ^{3,13}
<i>После лечения</i>				
Эластаза	180,54±11,62	63,64	60,34 ^{191,81} ^{303,65}	130,40 ^{191,81} ^{226,49}
ГАГ	104,03±3,33	18,26	51,18 ^{105,49} ^{135,28}	96,11 ^{105,49} ^{116,47}
КА	35,20±1,67	9,17	16,63 ^{34,45} ^{61,39}	29,60 ^{34,45} ^{39,50}
СОП	18,11±0,26	1,43	15,95 ^{17,92} ^{21,17}	17,04 ^{17,92} ^{19,04}
ПСОП	58,05±1,02	5,58	43,60 ^{57,28} ^{71,52}	54,91 ^{57,28} ^{61,48}
Mg	0,74±0,02	0,09	0,59 ^{0,75} ^{0,90}	0,67 ^{0,75} ^{0,80}
Ca	2,64±0,04	0,20	1,70 ^{2,68} ^{2,83}	2,64 ^{2,68} ^{2,73}
P _{неорг.}	15,24±0,68	3,72	10,69 ^{14,31} ^{22,00}	11,25 ^{14,31} ^{18,54}
Cu	2,77±0,08	0,46	2,09 ^{2,74} ^{3,73}	2,33 ^{2,74} ^{3,19}

относительно контроля. В данном случае повышение коллагенолитической активности плазмы крови обусловлено в большей степени действием локальной вибрации и свидетельствует о срыве компенсаторных механизмов.

При анализе полученных описательных статистик обращает на себя внимание факт резкого увеличения содержания эластазы у больных ВБ (_{105,43}^{155,33}^{169,28}) и ВБ+ХОБЛ (_{134,79}^{196,22}^{228,43}) до лечения соответственно в 4,06 и 5,13 раз по сравнению с контрольной группой (_{30,22}^{38,20}^{41,28}). Причём наличие сопутствующей патологии сопровождается повышением на 26,3 % уровня эластазы по сравнению с группой больных ВБ. Увеличение количества эластазы у больных обеих клинических групп свидетельствует о развитии деструкции соединительной ткани, в которой данный протеолитический фермент проявляет активность не только по отношению к эластазе, но и к другим компонентам экстрацеллюлярного матрикса [11]. Вероятно, наиболее значимые изменения уровня эластазы (26,3 %) у больных с сочетанным течением ВБ и ХОБЛ обусловлены наличием хронического воспаления в лёгочной системе этих пациентов. Дегрануляция нейтрофилов, накапливающихся

в лёгких у больных ХОБЛ, приводит к выбросу большого количества эластазы. Таким образом, длительный воспалительный процесс приводит к деструктивным изменениям в тканях.

Результаты проведённого исследования свидетельствуют о задействованности соединительной ткани в развитии патологического процесса при ВБ, а особенно при присоединении ХОБЛ. Выявленные изменения активности ферментов указывают на идущие процессы деструкции. Повышение уровня ГАГ, а также свободной и пептидно-связанной фракций оксипролина свидетельствует о начатых процессах склерозирования.

При изучении фонда микроэлементов в сыворотке крови больных изолированной ВБ, а также ВБ в сочетании с ХОБЛ до лечения установлено, что по сравнению с контролем уровень содержания магния в 1-й группе снижен в 1,54 раза (на 35,3 %), а во 2-й – в 1,38 раза (27,5 %). На наш взгляд, это связано с нарушением структурно-метаболических процессов белков-ферментов, обеспечивающих их метаболический гомеостаз.

Концентрация Ca²⁺ у больных ВБ по сравнению с контролем несколько повышена (на 10,46 %), в группе ВБ+ХОЗЛ наблюдается

более заметное её увеличение – на 16,02 %, что может свидетельствовать о мобилизации Ca^{2+} из костных депо при нарушении баланса уровней гормонов паратирин–кальцитонин.

Уровни содержания меди и фосфора у больных ВБ до лечения по сравнению с контролем практически не различались, а у больных ВБ+ХОЗЛ до лечения были выше на 11,25 и 8,07 % соответственно по сравнению с контролем, хотя все показания находились в пределах физиологической нормы.

Повышенное содержание Cu^{2+} в сыворотке крови у больных ВБ и ХОЗЛ, по-видимому, связано с активацией окислительно-восстановительных процессов, а также с повышенным использованием меди окислительными ферментами.

При сравнении показателей до и после лечения в случае их нормального распределения использовали параметрический критерий центральных тенденций (Т-тест для связанных выборок), а в случае ненормального закона распределения – его непараметрический аналог – критерий Вилкоксона.

Результаты проведённого статистического анализа свидетельствуют, что в группе больных ВБ до и после лечения значимо различаются следующие показатели метаболических изменений в соединительной ткани: ГАГ, СОП, эластазы и коллагенолитической активности. Причём уровни содержания ГАГ и СОП уменьшаются, что может свидетельствовать о торможении деструктивных процессов в соединительной ткани под влиянием патогенетической терапии. Гистограммы размаха их значений приведены на рис. 1.

При использовании непараметрического теста выявления парных различий для зависимых выборок – критерия Вилкоксона были получены следующие результаты. Значимо до и после лечения различаются показатели эластазы ($p < 0,000738$), коллагенолитическая активность ($p < 0,000438$) уменьшается. Уровни содержания всех микроэлементов (Ca^{2+} ,

Mg^{2+} , Cu^{2+} и $\text{P}_{\text{неорг.}}$) после лечения значимо изменяются ($p < 0,05$): концентрация магния, кальция, меди увеличивается, а фосфора – немного уменьшается. На рис. 2 представлена гистограмма размаха значений содержания магния до и после лечения у больных ВБ. Содержание магния после лечения ($0,69_{0,73}$) поднимается до нижнего уровня физиологической нормы.

Выяснение достоверности различия показателей в группе больных ВБ в сочетании с ХОБЛ до и после лечения показало, что в результате лечения значимо изменяются (уменьшаются) только показатели СОП ($p < 0,000041$) и ПСОП ($p < 0,000939$). Полученные изменения в уровнях СОП и ПСОП до и после лечения невелики, они больше указывают на тенденцию к улучшению ситуации. Значимо изменяется содержание магния ($p < 0,018675$), меди ($p < 0,033184$) – увеличивается, фосфора неорганического ($p < 0,000342$) – несколько уменьшается, содержание кальция после лечения остаётся неизменным.

На следующем этапе статистического анализа выясняли достоверность различия показателей между группой больных ВБ после лечения и контрольной группой и аналогично для больных ВБ в сочетании с ХОБЛ. Соответственно виду закона распределения (он выявлен отличным от нормального для всех исследуемых показателей), для оценки значимости различий между данными тремя группами использовали непараметрическую процедуру дисперсионного анализа – ANOVA Крускала–Уоллиса и непараметрический парный тест Манна–Уитни.

Анализ полученных результатов относительно соединительной ткани показал следующее. Содержание эластазы различается значимо между контрольной группой и группой больных ВБ после лечения, аналогично для группы больных ВБ+ХОЗЛ ($p = 0,0000$). На рис. 3 представлена гистограмма размаха значений эластазы для сравниваемых групп.

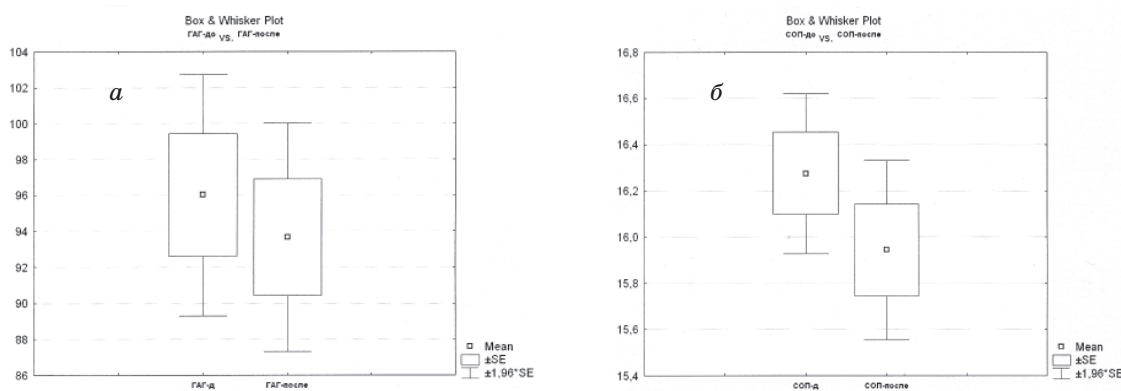


Рис. 1. Гистограммы размаха значений показателей гликозаминогликанов (а) и свободного оксипролина (б) у больных вибрационной болезнью до и после лечения

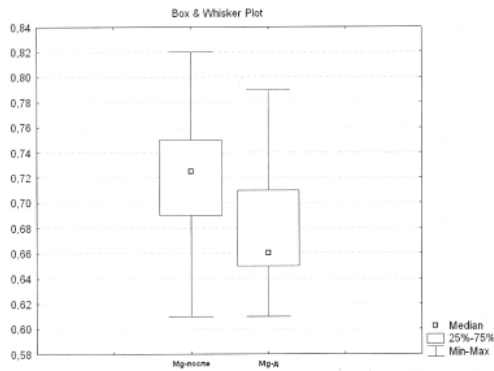


Рис. 2. Гистограмма размаха значений концентрации магния у больных вибрационной болезнью до и после лечения

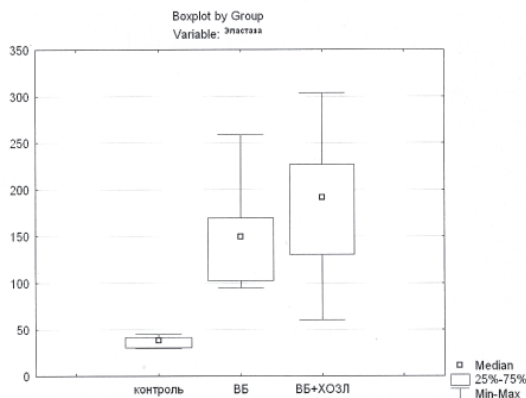


Рис. 3. Гистограмма размаха значений эластазы для контрольной группы и группы больных вибрационной болезнью и вибрационной болезнью в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких после лечения

Уровень эластазы заметно ниже в контрольной группе, чем в группе с диагнозом ВВ ($p < 0,000000$), а самые высокие показатели – в группе с диагнозом ВВ+ХОЗЛ ($p < 0,039871$).

Концентрации ГАГ различаются тоже значимо для изучаемых данных пар групп ($p = 0,0000$). Как и для эластазы, ГАГ заметно ниже в контрольной группе, чем в группе с ВВ ($p = 0,0000$), а в группе с ВВ этот показатель несколько ниже, чем в группе с ВВ+ХОЗЛ ($p = 0,008483$). Тест Манна–Уитни подтверждает значимость обоих парных различий.

Коллагенолитическая активность в контрольной группе значимо ниже, чем в двух других группах, в то же время в группе с ВВ и в группе с ВВ+ХОЗЛ она различается незначимо.

Для показателей СОП и ПСОП справедливо следующее: в контрольной группе их значения значимо ниже, чем в группе с ВВ, а в группе с ВВ значимо ниже, чем в группе с ВВ+ХОЗЛ (рис. 4).

Парные сравнения показателей микроэлементного фонда показали, что различия в концентрациях магния у больных ВВ так же, как

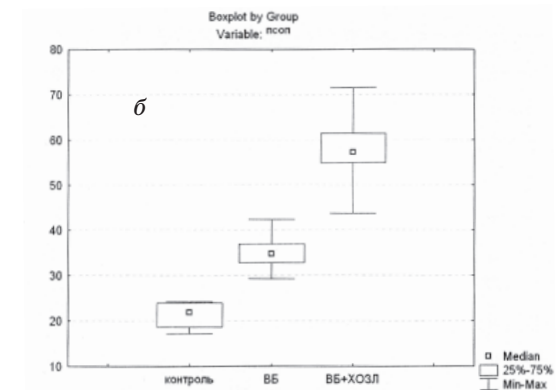
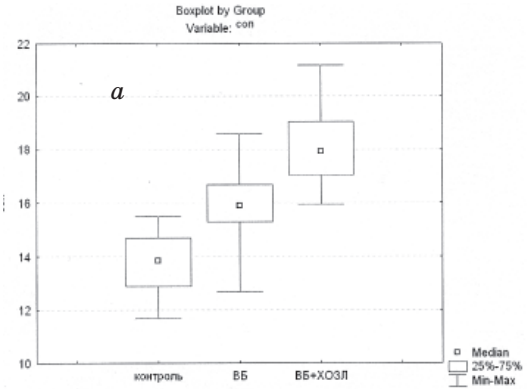


Рис. 4. Гистограммы размаха значений свободного (а) и пептидно-связанного (б) оксипролина для контрольной группы и группы больных вибрационной болезнью и вибрационной болезнью в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких после лечения

и у больных ВВ+ХОЗЛ, после лечения и в контрольной группе высоко достоверны ($p = 0,0000$), рис. 5. Как видим, содержание магния у больных 1-й и 2-й клинических групп после лечения остаётся по-прежнему значительно меньше, чем в контрольной группе. Содержание кальция и меди в контрольной группе значи-

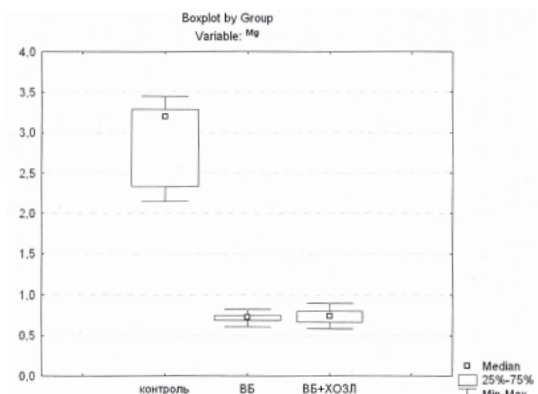


Рис. 5. Гистограмма размаха значений концентраций магния для контрольной группы и групп больных вибрационной болезнью и вибрационной болезнью в сочетании с хронической обструктивной болезнью лёгких после лечения

мо ниже, чем в группе с ВБ после лечения, а в группе с ВБ, в свою очередь, уровень кальция и меди значимо ниже, чем в группе с ВБ+ХОБЛ (после лечения). Некоторое уменьшение уровня неорганического фосфора у больных ВБ и ВБ+ХОЗЛ в процессе лечения может свидетельствовать о включении его в процессы регенерации повреждённых тканей.

Полученная после лечения коррекция метаболических показателей соединительной ткани на фоне изменения баланса микроэлементного состава свидетельствует об их патогенетической роли в механизмах развития ВБ и ВБ+ХОБЛ.

Выводы

Выраженность патологического процесса при вибрационной болезни значительно отягощается наличием сопутствующей хрониче-

ской обструктивной болезни лёгких. Проведённый статистический анализ позволил выделить среди показателей соединительной ткани следующие маркёры развития степени тяжести болезни: содержание в сыворотке крови гликозаминогликанов, эластазы, коллагенолитическую активность. Судить о динамике и степени структурно-метаболических нарушений возможно и по уровню микроэлементного состава (Ca, Mg, Cu, P_{неорг.}). Динамика показателей метаболических изменений в соединительной ткани, а также минерального обмена подтверждает их значимую роль в обеспечении структурно-функциональной целостности соединительной ткани. Оптимизация патогенетической терапии больных ВБ в сочетании с ХОБЛ диктует необходимость учёта коррекции данных мониторинговых показателей.

Литература

1. Barnes P.J. Chronic obstructive pulmonary disease. N. Engl. J. Med. 2000; 343: 269–280.
2. Русова Т.В., Никифорова Н.Г., Потеряева Е.Л., Ерзин Д.А. Особенности метаболизма протеогликанов у больных вибрационной болезнью. Медицина труда и пром. экология 2001; 9: 40–42.
3. Капустник В.А., Архипкіна О.Л. Стан сполучної тканини при вібраційній хворобі. Патологія 2009; 2: 60–62.
4. Дереча Л.М., М'ясоєдов В.В. Макро- і мікроелементи: сучасні уявлення про їх функціональне значення в теплокровному організмі. Експерим. і клініч. медицина 2007; 4: 21–27.
5. Наказ МОЗ України № 499 від 28.10.2003 «Про затвердження інструкцій щодо надання допомоги хворим на туберкульоз і неспецифічні захворювання легень». К., 2003. 100 с.
6. Наказ МОЗ України № 128 від 19.03.2007 «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю “Пульмонологія”». К., 2007. 146 с.
7. Шараєв П.Н. Метод определения свободного и связанного оксипролина в сыворотке крови. Лаб. дело 1981; 5: 284–286.
8. Шараєв П.Н., Пишков В.Н., Зворыгина Н.Г. и др. Определение коллагенолитической активности плазмы крови. Лаб. дело 1987; 1: 60–62.
9. Шараєв П.Н., Пишков В.Н., Соловьёва Н.И. и др. Метод определения гликозаминогликанов в биологических жидкостях. Лаб. дело 1987; 5: 330–332.
10. Ким Дж.-О., Мюллер Ч.У., Клекка У.Р. Факторный, дискриминантный и кластерный анализ. М.: Финансы и статистика, 1989. 215 с.
11. Халафян А.А. Статистический анализ данных. 3-е изд. М.: Бинум-Пресс, 2007. 512 с.

АНАЛІЗ ДИНАМІКИ ПОКАЗНИКІВ МЕТАБОЛІЧНИХ ЗМІН У СПОЛУЧНІЙ ТКАНИНІ ТА МІКРОЕЛЕМЕНТНОМУ СТАТУСУ У ХВОРИХ НА ВІБРАЦІЙНУ ХВОРОБУ, ПОЄДНАНУ З ХРОНІЧНИМИ ОБСТРУКТИВНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ЛЕГЕНЬ

В.А. Капустник, О.Л. Архипкіна

Наведені дані статистичного аналізу результатів дослідження сполучної тканини та мікроелементного складу у хворих на вібраційну хворобу, а також на вібраційну хворобу, поєднану з хронічними обструктивними захворюваннями легень. У другому випадку зміни, що спостерігалися, були виразнішими.

Ключові слова: вібраційна хвороба, хронічне обструктивне захворювання легень, сполучна тканина, мікроелементи, статистичний аналіз.

ANALYSIS DYNAMICS OF THE METABOLIC CHANGES IN CONNECTIVE TISSUES AND MICROELEMENTS STATUS IN PATIENTS WITH VIBRATION DISEASE AND ACCOMPANYING CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASES

V.A. Kapustnik, O.L. Arkhipkina

The data of statistical analysis the results of investigation connective tissues metabolism and microelements status in patients with both vibration disease and vibration disease in combination with chronic obstructive pulmonary disease is submitted. The present study showed that in the second case observed changes were more expressed character.

Key words: vibration disease, chronic obstructive pulmonary diseases, connective tissue, microelements status, statistical analysis.

Поступила 07.09.09

ВЫЯВЛЕНИЕ ИНФОРМАТИВНЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ИММУННОГО СТАТУСА И МЕТАБОЛИЗМА У РАБОЧИХ ПЫЛЕВЫХ ПРОФЕССИЙ ОТДЕЛЬНЫХ ЦЕХОВ ЛИТЕЙНОГО ПРОИЗВОДСТВА. (ФОРМИРОВАНИЕ ГРУПП РИСКА)

О.Н. Чернышёва, И.В. Завгородний, О.В. Марюха

НИИ гигиены труда и профзаболеваний

Харьковского национального медицинского университета

Обследовано 85 работающих пылевых профессий различных цехов литейного производства машиностроения и 21 больной силикозом. Определены особенности донозологических нарушений в системах гомеостаза и на этой основе сформирован комплекс информативных показателей, необходимых для выявления групп риска среди рабочих и прогноза развития патологии бронхолегочной системы. Установлено, что выраженные сдвиги наблюдались у рабочих чугунолитейных и сталелитейного цехов. Наиболее значимые различия касались выраженности дисбаланса в системах перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты, напряжённости кислородзависимого и кислороднезависимого метаболизма нейтрофилов, а также степени снижения проницаемости мембран эритроцитов. Полученные результаты позволили обосновать комплекс патогенетически неблагоприятных показателей для формирования групп риска и проведения профилактики заболеваний бронхолегочной системы у рабочих.

Ключевые слова: пылевые профессии, группы риска, перекисное окисление липидов, активность нейтрофилов, проницаемость эритроцитов.

Рабочие пылеобразующих производств, в частности литейного, подвергаются воздействию, кроме промышленных аэрозолей, большого числа вредных факторов, в целом представляющих угрозу для здоровья. Первое место среди патологии профессионального генеза занимают заболевания бронхолегочной системы (БЛС) [1, 2]. Важным и определяющим моментом в этом случае может быть вид литья, которому соответствуют специфические технологические процессы и характерный для каждого из них комплекс вредных факторов и условий труда. К настоящему времени известно, что патогенетические механизмы при формировании пылевой патологии БЛС тесно связаны с перенапряжением систем утилизации активных форм кислорода (АФК), а также степенью нарушений в системах перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ). Триггерным же моментом более глубоких – морфологических сдвигов являются изменения в состоянии фагоцитирующих клеток (макрофагов, полиморфноядерных лейкоцитов), вслед за которыми подключаются и другие звенья патогенеза БЛС [2–6]. При этом фагоцитирующие клетки периферической крови – нейтрофилы – являются наименее изученным звеном, однако именно им в последнее время отводит-

ся основная роль в повреждении соединительной ткани БЛС при накоплении в лёгких частиц кварца [6]. Отсутствуют сведения о состоянии красных клеток крови – эритроцитов, имеющих определяющее значение в развитии у больных состояний, связанных с гипоксией. Исследования такого плана в большинстве случаев касается больных профессиональными заболеваниями БЛС, и значительно меньше работ, в которых представлен анализ показателей иммунного статуса и метаболизма у практически здоровых рабочих [7–9]. Можно предположить, что освещение этих вопросов позволит составить спектр показателей, по выраженности изменений которых можно будет судить о степени риска развития патологии профессионального генеза, а также формировать группы риска.

Целью настоящей работы явилось исследование состояния фагоцитарной системы нейтрофилов периферической крови, их способности генерировать АФК, процессов ПОЛ–АОЗ в сыворотке крови и степени нарушений проницаемости эритроцитарных мембран у рабочих различных цехов литейного производства для выявления специфических, патогенетически неблагоприятных показателей и возможности формирования на этой основе групп риска.

Матеріал и методи. Обследовано 85 рабочих пылевых профессий литейного производства одного из заводов машиностроения, а также 21 больной пневмоконниозом (ПК, в основном силикоз I стадии), находившихся на лечении в клинике института. Группу контроля составили 52 человека без патологии дыхательной системы в анамнезе. Из контингента рабочих в зависимости от цеха, где они работали, были составлены три основные группы: 1-я – рабочие цехов цветного и фасонного литья (ЦЛЦ+ФЛЦ), 2-я – составлена из рабочих двух чугунолитейных цехов (ЧЛЦ), в 3-ю вошли рабочие сталелитейного цеха (СЛЦ).

Параметры основных вредных факторов, присутствующих на рабочих местах литейщиков, таких как пыль, шум и вибрация, описаны ранее [10]. Следует только отметить, что превышение предельно допустимых концентраций пыли, преимущественно фиброгенного действия, регистрировалось на всех рабочих местах и составило от 3,1 до 17,7 раз, чаще – от 5 до 8 раз. В то же время эквивалентные скорректированные уровни локальной вибрации (виброскорость) на рабочих местах виброопасных профессий превышали предельно допустимые на 2–5 дБ по оси Oz, а в октавных полосах со среднегеометрическими частотами 31,5–125,0 Гц – на 1–4 дБ. Особенностью технологического процесса данного производства является то, что виброинструмент также является источником шума.

Фагоцитарную активность нейтрофилов (ФАН) оценивали микроскопически путём подсчёта количества активных Н, интенсивности захвата бактерий *St. aureus* (музейный штамм 209), поглотительную функцию – фагоцитарное число (ФЧ – среднее число фаго-

цитированных микробов на каждый активный Н) и фагоцитарный индекс (ФИ – среднее число фагоцитированных микробов на 100 Н), завершённость фагоцитоза – по интегральному показателю переваривающей активности (ИППА – число убитых микробов на один активный Н). Продукцию АФК Н изучали с помощью спонтанного НСТ-теста.

О состоянии процессов ПОЛ и АОЗ судили по уровню диеновых конъюгат (ДК), малонового диальдегида (МДА) и церулоплазмينا (ЦП) в сыворотке крови, а также хемилуминесценции (ХЛ) спонтанной (СХЛ) и индуцируемой Fe^{2+} или H_2O_2 . Измерения проводили на отечественном хемилуминометре типа ХЛМ1Ц-01. Параллельно изучали проницаемость эритроцитов при возрастающих концентрациях мочевины (одновалентные анионы) как интегральный показатель состояния клеточных мембран. Все методы выполнены, как описано ранее [10].

Результаты и их обсуждение. Анализ данных по системам ПОЛ–АОЗ в целом отражает интенсивность метаболических процессов (табл. 1). Как видно из данных табл. 1, у рабочих всех цехов повышается интенсивность СХЛ, которая и определяет скорость процессов, носящих свободнорадикальный характер, сопровождающийся обычно сверхслабым свечением (ХЛ) вследствие рекомбинации свободных перекисных радикалов ненасыщенных жирных кислот. Повышается скорость процессов ПОЛ начиная с группы рабочих ФЛЦ+ЦЛЦ, где сдвиг ещё не достигает достоверных границ. Достоверно выше сигнал СХЛ у рабочих ЧЛЦ, и наиболее высокий – у рабочих СЛЦ. Однако выраженность и вклад различных стадий ПОЛ были различными у ра-

Таблица 1. Показатели системы ПОЛ–АОЗ у работающих в отдельных цехах литейного производства и больных пневмоконниозом ($M \pm m$)

Показатель	Группа контроля, n=52	1-я группа (ЦФЛ+ЦЛЦ), n=19	2-я группа (ЧЛЦ), n=41	3-я группа (СЛЦ), n=25	Больные пневмоконниозом, n=21
ЦП, мг %	13,80±0,64	11,06±1,06	11,41±0,63	16,75±1,30	15,95±1,81
ДК, мкМ/л	4,78±0,11	6,83±1,51	8,06±1,14*	2,07±0,45*	5,24±0,79
МДА, мкМ/л	8,11±0,32	10,65±1,65	10,74±2,43	18,87±6,30	10,68±2,25
ХЛ (имп/с)/СХЛ	56,9±10,5	73,06±12,07	84,00±7,35*	112,01±14,52*	63,2±8,0
Вспышка, индуцируемая Fe^{2+}	152,0±10,8	366,6±48,7*	439,9±64,9*	312,3±51,4*	154,4±23,37
Сумма свечения, индуцируемая Fe^{2+}	126,90±10,30	214,6±35,2*	247,7±25,7*	216,6±37,9*	79,00±11,37*
Вспышка, индуцируемая H_2O_2	2760±149	3167±379	2591±434	4530±433*	3772,1±511,0
Сумма свечения, индуцируемая H_2O_2	2088±48	2801,6±333,0*	1643,4±269,0	2795±203*	2606,0±280,7

Примечание. * $p < 0,05$; сдвиг достоверен относительно группы контроля.

бочих каждого из цехов. В частности, скорость начальных этапов ПОЛ, о чём можно судить по направленности сдвигов уровня ДК, наиболее высокая у рабочих ЧЛЦ и замедляется, по-видимому, у рабочих СЛЦ, тогда как в 1-й группе (ФЛЦ+ЦЛЦ) содержание ДК в крови наиболее близко к таковому в контрольной группе (табл. 1). Конечные же этапы ПОЛ, напротив, наиболее интенсивно протекают у рабочих СЛЦ, что обычно сопровождается накоплением в крови тиобарбитуратактивных продуктов ПОЛ, таких как МДА, и чревато неблагоприятными последствиями для структурных компонентов клетки. В то же время у рабочих 1-й и 2-й групп (соответственно ФЛЦ+ЦЛЦ и ЧЛЦ) этот показатель не подвержен значимым отклонениям по сравнению с контролем.

Особо следует отметить различия в интенсивности протекания промежуточных этапов ПОЛ – ХЛ, индуцируемой ионами двухвалентного железа (Fe^{2+}). Именно они могут отражать скорость обмена фосфолипидов клеточных мембран и, следовательно, восстановления их структурных компонентов [10]. Вспышка и сумма свечения при нагрузке сыворотки крови Fe^{2+} наиболее высоки у рабочих ЧЛЦ, и в то же время наиболее низкие цифры у рабочих СЛЦ (табл. 1). Следует учесть, что интенсификация промежуточных этапов ПОЛ также может сопровождаться повышенной продукцией и накоплением в крови реакционно активных продуктов – гидроперекисей липидов. Однако у рабочих ЧЛЦ это, по-видимому, не происходит благодаря достаточно стойкой системе АОЗ. На это указывают результаты исследования ХЛ, индуцируемой перекисью водорода.

Так, согласно данным табл. 1, у рабочих ЧЛЦ из всех обследованных групп регистрируются самые низкие цифры как вспышки, индуцируемой H_2O_2 , так и суммы свечения, что указывает на достаточно стойкую систему антирадикальной и антиоксидантной защиты. У рабочих же СЛЦ регистрируется наиболее высокое, достоверно значимое увеличение сигнала ХЛ, индуцируемого H_2O_2 , что может свидетельствовать о замедлении утилизации веществ радикальной природы. У лиц 1-й группы достоверно повышена только сумма свечения, то есть об определённой степени недостаточности АОЗ можно говорить и в этом случае. Подтверждает такое заключение и снижение уровня ЦП, одного из наиболее ёмких антиоксидантов сыворотки крови, отмечающееся у лиц 1-й группы и рабочих ЧЛЦ.

В целом следует заключить, что из всех принятых к изучению групп обследуемых в лучшем состоянии система ПОЛ–АОЗ сохранена у рабочих ЧЛЦ, где не регистрируются

значительные отклонения в протекании процессов ПОЛ, кроме чрезмерной нагрузки на промежуточные звенья, а система антирадикальной и антиоксидантной защиты практически близка по показателям к таковой контрольной группы. В то же время результаты, полученные по группе рабочих, где происходит значительное накопление МДА на фоне признаков ослабления факторов системы АОЗ, указывают на дисбаланс и более неблагоприятный спектр сдвигов в системе ПОЛ–АОЗ. И именно с этой точки зрения повышение ЦП в крови, регистрируемое у рабочих СЛЦ (табл. 1), скорее всего, может быть связано с наличием воспалительного процесса в организме [11] и дополнительно свидетельствовать о большем риске развития патологии в определённых системах организма. В отличие от рабочих, у больных ПК, как следует из данных табл. 1, значимых сдвигов в системе ПОЛ–АОЗ не выявлено, и это несколько не соответствует сложившемуся мнению о первичных механизмах действия пылевой частицы кварца при формировании ПК [2].

Каким образом выявленные сдвиги в системе ПОЛ–АОЗ могли сказаться на состоянии клеточных мембран и функциональной активности клеток у рабочих, следует в первую очередь судить по отклонениям в состоянии клеточных мембран форменных элементов периферической крови, таких как нейтрофилы и эритроциты.

Как уже было сказано, важная роль с точки зрения механизмов патогенеза заболеваний БЛС профессионального генеза отводится степени изменений фагоцитирующих клеток, наступающих под воздействием комплекса неблагоприятных факторов пылеобразующих производств [2]. Результаты исследования неспецифической резистентности представлены в табл. 2.

Прежде всего обращает на себя внимание разнонаправленность сдвигов в отдельных группах рабочих и в этом случае. Как следует из данных табл. 2, первые две группы (рабочие ЦФЛ+ЦЛЦ и ЧЛЦ) в целом отличаются низкими показателями фагоцитарной активности. У них достоверно снижено количество активно фагоцитирующих клеток (ФАН), число поглощённых микробов как в расчёте на каждый активный нейтрофил, так и на 100 клеток (ФЧ и ФИ), а также способность к лизису бактерий – ИППА. И напротив, для рабочих СЛЦ характерны наиболее высокие величины этих показателей фагоцитарной системы нейтрофилов, близкие, а иногда и выше таковых контрольной группы. И только сдвиги интегрального показателя активности системы комплемента имеют вид убывающей прогрессии, и наиболее существенное снижение из

Таблиця 2. Показатели неспецифической резистентности периферической крови работающих в отдельных цехах литейного производства ($M \pm t$)

Показатель	Группа контроля, n=52	1-я группа (ЦФЛ+ЦЛЦ), n=19	2-я группа (ЧЛЦ), n=41	3-я группа (СЛЦ), n=25	Больные пневмококиозом, n=21
ФАН, % акт. нейтр.	68,15±1,50	58,14±3,24*	58,21±1,84*	66,65±3,12	61,87±3,56
ФЧ	6,30±0,17	4,32±0,35*	3,16±0,12*	6,68±0,56	4,95±0,40*
ФИ	4,37±0,15	2,71±0,33*	1,90±0,11*	4,53±0,41	3,13±0,32*
ИППА	2,99±0,11	2,24±0,13*	1,97±0,08*	3,27±0,30	2,83±0,17
НСТ-тест, %	21,90±1,74	50,57±3,46*	53,27±1,89*	30,92±2,82*	29,77±3,16*
Комплемент, титр	25,0±1,5	23,2±1,7	20,7±1,3*	18,20±1,86*	21,9±1,8

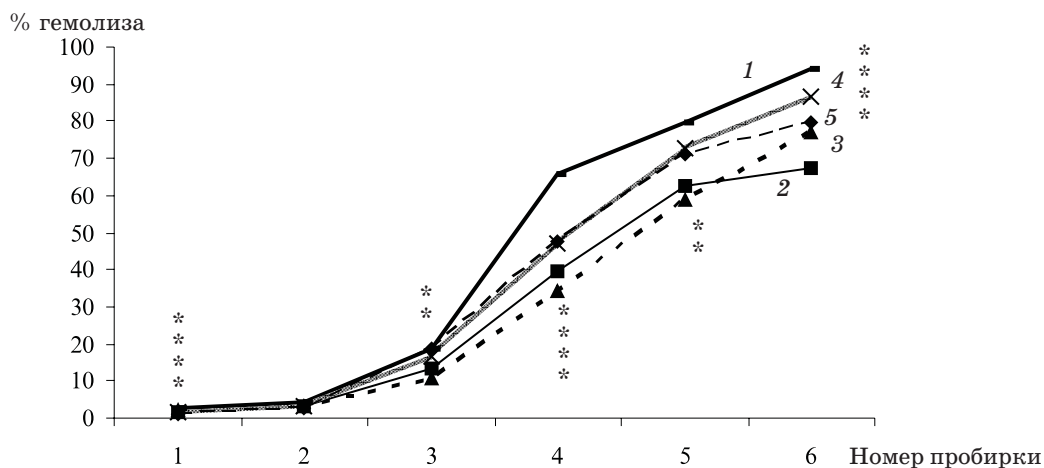
Примечание. * $p < 0,05$; сдвиг достоверен относительно группы контроля.

всех групп претерпевают рабочие СЛЦ, указывая на неблагоприятный характер отклонений. Кроме того, одной из основных особенностей приведенных данных являются противоположной направленности сдвиги в соотношении показателей фагоцитоза, то есть кислороднезависимого (довольно относительное понятие) и НСТ-теста (кислородзависимого метаболизма). В этом случае, согласно данным табл. 2, у лиц группы СЛЦ отмечались самые низкие показатели НСТ-теста из всего обследованного контингента, тогда как в группе рабочих ЧЛЦ имели место наиболее высокие его величины, отражая, возможно, активную реакцию нейтрофилов (продукция АФК) на воздействие кварцсодержащей пыли [1]. Следует предположить, что между анализируемыми показателями существует антагонизм и что активными могут быть или фагоцитарные функции или продукция кислородных радикалов. В данном случае более благополучное сочетание, по-видимому, характерно для рабочих ЧЛЦ, нежели СЛЦ, поскольку столь активная ферментативная система нейтрофилов, регистрируемая у последних, может быть чревата морфологическими изменениями в тканях лёгких.

Убедительность такого заключения подтверждается представленными данными о состоянии нейтрофилов у лиц с выявленной патологией БЛС – ПК, где исследованные показатели фагоцитоза превышают таковые, регистрировавшиеся в 1-й и 2-й группах рабочих, то есть у практически здоровых лиц. Сказанное относится к таким показателям, как ФАН, а также ФЧ, ФИ и ИППА. В то же время показатель НСТ-тест в группе больных наиболее низкий. И поскольку у рабочих СЛЦ выявляется аналогичный спектр сдвигов, можно заключить, что они относятся к группе риска не только по состоянию процессов ПОЛ и системе АОЗ, но и показателям неспецифической резистентности.

Важны для подтверждения полученных результатов по системе ПОЛ–АОЗ и данные исследования состояния клеточных мембран, проведённого на примере эритроцитов периферической крови. Как известно, интенсивность протекания метаболизма тесно связана с имеющимся фондом кислорода в клетках и тканях, обеспечивающего их энергетические ресурсы, доставка же его осуществляется в первую очередь хорошо функционирующими эритроцитами. Отклонения по одному из параметров клеток красной крови у рабочих, их проницаемости, приведены на рисунке, где они сопоставлены с таковыми больных ПК. Как следует из рисунка, в этом случае наблюдаются довольно чёткие результаты, свидетельствующие также о различной динамике сдвигов в зависимости от цеха или наличия патологии.

Следует отметить, что как у рабочих, так и больных ПК показатели проницаемости во всех измеренных точках кривой достоверно (за некоторым исключением) снижены. Наиболее выражено снижение у рабочих ЧЛЦ. Ближе всего к контрольным величинам показатели проницаемости у рабочих СЛЦ и больных ПК. Рабочие 1-й группы занимают промежуточное положение среди всех обследованных групп. Очевидно, сама реакция снижения проницаемости мембран (возможно, не только эритроцитов) необходима и обоснована стремлением сохранить морфологическую целостность клетки в условиях столь значительного натиска на неё повреждающих агентов. В этом случае приближение к цифрам контроля является показателем срыва процессов адаптации. Видимо поэтому столь похожи и практически слились кривые гемолиза рабочих СЛЦ и лиц с выявленной патологией БЛС. Следует заключить, что активно протекающие процессы метаболизма у рабочих ЧЛЦ, отсутствие дисбаланса в системе ПОЛ–АОЗ и особенно интенсификация промежуточных этапов ПОЛ, очевидно, способны обеспечить струк-



Проницаемость эритроцитарных мембран у рабочих различных цехов литейного производства и больных силикозом. Точки 1–6 – содержание мочевины в растворе, соответственно 120, 135, 150, 165, 180 и 195 мМ/л. * Сдвиг достоверен относительно показателей группы контроля: 1 – контроль; 2 – ЦФЛ+ЦЛЦ; 3 – ЧЛЦ; 4 – СЛЦ; 5 – силикоз

турную полноценность мембран и необходимый уровень как функции доставки кислорода к тканям, так и сохранения морфологической целостности клетки в целом. И напротив, у рабочих СЛЦ отмечен неблагоприятный спектр сдвигов показателей метаболизма, который не в состоянии жёстко удерживать проницаемость на достаточно низком уровне.

Таким образом, по характеру метаболизма, состоянию клеточных мембран и неспецифической резистентности наиболее выраженные сдвиги отмечаются у лиц, работающих в ЧЛЦ и СЛЦ, и в меньшей мере информативны эти показатели у рабочих ФЛЦ и ЦЛЦ. Исходя из этого, группу рабочих СЛЦ можно отнести к наиболее неблагоприятной, поскольку большая часть выявленных сдвигов находится за пределами процессов адаптации. Имеются также данные, в которых указывается, что сталелитейное производство является одним из наиболее неблагоприятных отраслей машиностроения [12]. В то же время комплекс выявленных сдвигов у рабочих ЧЛЦ можно принять за более ранний, не выходящий за пределы адаптации и использовать как модель первичных механизмов нарушений в основных системах гомеостаза при пылевой нагрузке на организм. Интенсификация процессов ПОЛ у них происходит в большей степени за счёт промежуточных этапов, когда резервы АОЗ ещё достаточно сохранены. Нейтрофилы активно продуцируют АФК, следовательно, они обладают более мощной бактерицидной системой инактивации инфекционных агентов; проницаемость эритроцитов находится на достаточно низком уровне. У рабочих СЛЦ характер сдвигов иной, они зачастую приобретают противоположную направленность, свойственную таковой больным с выявленной патоло-

гией БЛС, поэтому их можно характеризовать как срыв процессов адаптации. Активно протекают конечные этапы ПОЛ, вследствие чего накапливается МДА, резервы АОЗ уже достаточно ослаблены, нейтрофилы не способны к «метаболическому взрыву», что свидетельствует об их истощении, эритроциты не способны сдерживать проницаемость на достаточно низком уровне, что чревато усилением их гемолиза и проблемами с доставкой кислорода к тканям.

Из всего спектра исследованных показателей гомеостаза крови проведённые исследования позволили выделить наиболее информативные. Это прежде всего характеризующие состояние прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза (МДА и ХЛ, индуцированной Fe^{2+}), а также неспецифической резистентности (ИППА и НСТ-тест) и функционального состояния эритроцитов периферической крови. Выявленный комплекс показателей, выраженность и направленность их отклонений могут быть использованы в качестве биомаркёров для характеристики как ранних, так и более глубоких изменений в организме работников пылеобразующих производств. Это позволит с достаточно высокой степенью вероятности прогнозировать наличие риска развития патологических изменений БЛС у рабочих пылевых профессий, в целом способствующее профилактике и снижению заболеваемости профессионального генеза.

Выводы

1. Установлено, что наиболее значительные изменения в изученных системах гомеостаза отмечаются у рабочих чугунолитейных и сталелитейном цехов, но они различаются как по характеру, так и по степени выраженности сдвигов.

2. У рабочих чугунолитейных цехов имели место отдельные отклонения в системе ПОЛ–АОЗ, без признаков дисбаланса в них, что сочеталось с высокой активностью кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов и снижением на этом фоне фагоцитарных функций клеток, а также значимым снижением проницаемости эритроцитов. Эти изменения следует рассматривать как не выходящие за пределы адаптационного характера и можно принять за модель первичных механизмов нарушений в основных системах гомеостаза при пылевой нагрузке.

3. Спектр сдвигов у рабочих сталелитейного цеха более глубокий – дисбаланс в системе ПОЛ–АОЗ, снижение способности нейтрофилов

к продукции активных форм кислорода на фоне повышения активности внутриклеточных ферментативных систем, а эритроцитов – удерживать проницаемость мембран на достаточно низком уровне. В целом эти сдвиги свойственны и для больных с патологией бронхолегочной системы, поэтому являются показателем срыва процессов адаптации и высокой степени риска развития бронхолегочных заболеваний.

4. Предложен комплекс информативных, патогенетически значимых показателей, который позволяет использовать их для биомониторинга, определения групп риска и принятия целенаправленных мер профилактики профессиональных заболеваний дыхательной системы у рабочих пылевых профессий.

Литература

1. Милюшикова В.В. Критерии диагностики и решение экспертных вопросов при профессиональном бронхите. Мед. труда и пром. экол. 2004; 1: 16–21.
2. Величковский Б.Т. Молекулярные и клеточные основы экологической пульмонологии. Пульмонология 2000; 3: 10–18.
3. Гусев В.А. Роль мононуклеарных и полиморфно-нуклеарных фагоцитов в патогенезе пылевой патологии легких: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. М., 1994. 41 с.
4. Hetland G., Namork E., Sctiwarze P.E. et al. Mechanism for uptake of silica particles by monocytic U937 cells. Hum. and Exp. Toxicol. 2000; 19, 7: 412
5. Nadtf R., Bourgkard E., Dusch M. et al. Relations between occupational exposure to coal mine dusts, erythrocyte catalase and Cu⁺⁺/Zn⁺⁺ superoxide dismutase activities and the severity of coal workers pneumoconiosis. Occup. and Environ. Med. 1998; 55, 8: 533–540.
6. Zay K., Loo S., Xie C. et al. Role of neutrophils and α_1 -antitrypsin in coal- and silica-induced connective tissue breakdown. Am. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol. 1999; 276, 2: L269–L279.
7. Ценоков А.С. Клинико-функциональные и патогенетические подходы к формированию групп пульмонологического риска у электросварщиков низколегированных сталей и деревообрабочников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Пермь, 2004. 24 с.
8. Cougerot-Pocidallo M.A., Benna J.El., Elbim C. et al. Regulation de explosion oxidative des polynucleaires neutrophiles humains par les cytokmes pro- et anti-inflammatoires. J. Soc. Biol. 2002; 196, 1: 37–46.
9. Kuempel E.D., Attfield M.D., Vallyathan V. et al. Pulmonary inflammation and crystalline silica in respirable coal mine dust: Dose-response. Biosci. 2003; 28, 1: 61–69.
10. Чернышева О.Н., Багмут В.В., Боровик И.Г. и др. Виброопасные и пылевые профессии литейного производства, особенности метаболизма и состояния клеточных мембран. Вестник гигиены и эпидемиол. 2006; 10, 1: 46–52.
11. Ушатикова О.Н., Горблянский Ю.Ю., Пиктушанская И.Н. Изменение липидного обмена, процессов перекисидации и антиоксидантной защиты при профессиональных заболеваниях органов дыхания: Мед.-экол. проблемы работающих: Бюл. научн. совета. М., 2005; 2: 50–53.
12. Gromazinska J., Wasowszc W. Oxidative stress-inducing workplace agents. Comments Toxicol. 2003; 9, 1: 23–37.

ВИЯВЛЕННЯ ІНФОРМАТИВНИХ ПОКАЗНИКІВ ІМУННОГО СТАТУСУ І МЕТАБОЛІЗМУ В РОБІТНИКІВ ПИЛОВИХ ПРОФЕСІЙ ОКРЕМИХ ЦЕХІВ ЛИВАРНОГО ВИРОБНИЦТВА. (ФОРМУВАННЯ ГРУП РИЗИКУ) О.М. Чернишова, І.В. Завгородній, О.В. Марюха

Обстежено 85 робітників пилових професій різних цехів ливарного виробництва машинобудування і 21 хворий на силікоз. Визначені особливості донозологічних порушень у системах гомеостазу, на цій основі сформований комплекс інформативних показників, необхідних для виявлення груп ризику серед робітників і прогнозу розвитку патології бронхолегеневої системи (БЛС). Установлено, що виражені зрушення спостерігалися у робітників чавуноливарних і сталеливарних цехів. Найбільш значущі розходження стосувалися виразності дисбалансу у системах перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту, напруженості киснезалежного і киснезалежного метаболізму нейтрофілів, а також ступеня зниження проникності мембран еритроцитів. Отримані результати дозволили обґрунтувати комплекс патогенетично несприятливих показників для формування груп ризику і проведення профілактики захворювань БЛС у робітників.

Ключові слова: перекисне окиснення ліпідів, активність нейтрофілів, проникність еритроцитів, робітники пилових професій, групи ризику.

REVEALING OF INFORMATIVE PARAMETERS OF THE IMMUNE STATUS AND METABOLISM AT WORKING DUST TRADES OF SOME FOUNDRY MANUFACTURE SHOPS. (FORMATION OF GROUP OF RISK)***O.N. Chernysheva, I.V. Zavgorodny, O.V. Maryukha***

It is surveyed 85 workers dust trades of foundry manufacture and 21 patients with silicosis. The purpose of work is to reveal character prenosology infringements in the main system of a homeostasis, to generate on this basis a complex of the informative parameters necessary for revealing of groups of risk among workers and the forecast of development of bronchitis-lung pathology (BLP). It was revealed that the most expressed shifts were observed in shops with the high contents of quarts. The most significant distinctions concerned expressiveness disorders in systems peroxide oxidation of lipids and antioxidant protection, intensity of oxygen-dependent or oxygen-independent metabolism neutrophiles and decrease of erythrocytes membranes permeability. The received results allow to prove a complex of pathogenetically adverse parameters for formation of groups of risk and carrying out of preventive maintenance of disease (BLP) at workers.

Key words: peroxide oxidation of lipids, activity of neutrophiles, erythrocytes' permeability, working dust content, groups of risk.

Поступила 28.04.09

ЮВІЛЕЇ

70-РІЧЧЯ ЧЛЕНА-КОРЕСПОНДЕНТА НАН УКРАЇНИ В.П. ЧЕРНИХ



5 січня 2010 року виповнюється 70 років ректорові Національного фармацевтичного університету Валентину Петровичу Черних, члену-кореспонденту Національної академії наук України, лауреату Державної премії України, доктору фармацевтичних наук, доктору хімічних наук, професору, який понад 50 років свого життя віддав служінню благородній справі – підготовці фахівців для фармацевтичної галузі, наукових і науково-педагогічних кадрів, розбудові та реорганізації Національного фармацевтичного університету – головного фармацевтичного вищого навчального закладу України з 200-літньою історією, реформуванню вищої фармацевтичної освіти та фармацевтичної галузі України.

Валентин Петрович пройшов шлях від студента, аспіранта, асистента, доцента, професора, завідувача кафедри, декана, проректора з навчальної роботи до ректора фармацевтичного університету, який він очолює протягом 30 років.

Під його керівництвом фармацевтичний інститут, в якому навчалось 1,6 тисяч студентів за однією спеціальністю – «Фармація» та працювало 6 докторів наук і 73 кандидати наук, виріс в унікальний науково-освітній комплекс – Національний фармацевтичний університет (НФаУ), в якому сьогодні навчаються 17,5 тисяч студентів за 14 спеціальностями та виконують науково-педагогічну роботу 110 докторів наук і 500 кандидатів наук. У 1991 р. Харківський фармацевтичний інститут одним із перших серед ВНЗ країни отримав статус акредитованого на союзному рівні, в 1999 р. у першій п'ятірці ВНЗ України набув статусу національного, став другим національним ВНЗ у м. Харкові.

За рейтингом ЮНЕСКО, серед 200 кращих університетів держави НФаУ має один з найвищих показників якості науково-педагогічного потенціалу – 83 %. У НФаУ відкриті Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації, коледж. Впродовж усього періоду керування університетом В.П. Черних забезпечив стабільний фінансовий стан закладу, створив ефективну систему соціального захисту співробітників, студентів.

Протягом останніх десятиріч НФаУ посідає лідерські позиції: є флагманом фармацевтичної освіти серед навчальних закладів країн СНД, у національному рейтингу є другим серед 18 медичних ВНЗ та третім серед харківських університетів. Це університет європейського рівня, визнаний у світі спеціалізований ВНЗ, що забезпечує комплексну підготовку фахівців високої якості за всіма напрямками фармацевтичної галузі, в якому отримали освіту понад 50 тисяч фахівців, серед яких понад 6 тисяч магістрів фармації для 82 країн світу. Підготовка фахівців для зарубіжжя є вагомим фактором піднесення іміджу нашої держави та освіти.

З метою реалізації державної політики кадрового забезпечення галузі В.П. Черних запропонована система підготовки фахівців «на місцях» шляхом відкриття мережі з 20 фармацевтичних факультетів при медичних ВНЗ, забезпечення їх науково-педагогічними кадрами, навчально-методичною літературою. В університеті здійснюється підготовка науково-педагогічних кадрів для фармацевтичних факультетів ВНЗ, практичної фармації України та зарубіжних країн. Тут вперше у системі фармацевтичної освіти України створені навчально-методичні комплекси літератури з усіх дисциплін – понад 2 тис. найменувань. Навчальний процес на 100 % забезпечено навчально-методичною літературою державною та іноземними мовами. Нею користуються всі фармацевтичні факультети ВНЗ України та деяких країн СНД. До наукової спадщини університету входить понад 490 підручників і навчальних посібників, 300 монографій, понад 1100 патентів, розроблений та впроваджений у виробництво 261 новий лікарський препарат. В НФаУ створено і плідно працює 16 наукових шкіл. Під керівництвом В.П. Черних з 1980 р. підготовлено понад 130 докторів наук і майже 650 кандидатів наук.

В.П. Черних є ініціатором та одним із авторів розробки Концепції розвитку фармацевтичної галузі та освіти України, розширення спектра спеціальностей для фармацевтичної галузі, засновником новітнього напрямку у фармації: фармацевтичної опіки хворих, системи контролю якості ліків, у тому числі впровадження біоеквівалентності на засадах належної клінічної практики відповідно до світових вимог.

Для піднесення авторитету та визнання на державному рівні фармацевтичної галузі за ініціативою та безпосередньою участю В.П. Черних в Україні встановлено професійне свято – День фармацевтичного працівника, запроваджено нову державну нагороду – почесне звання «Заслужений працівник фармації України». Завдяки В.П. Черних культурна скарбниця Харківщини збагачена унікальною скульптурною композицією «Фармація у віках», першим у світі пам'ятником фармацевтові. В.П. Черних став ідеологом зміцнення галузі та організатором проведення на базі університету V і VI національних з'їздів фармацевтів України, створення Фармацевтичної асоціації України.

Видатний вчений в галузі органічної хімії, праці якого широко відомі науковій спільноті України і зарубіжжя, В.П. Черних є автором 1156 наукових праць, серед яких підручник «Органічна хімія» у 3-х томах, за створення якого він удостоєний Державної премії України в галузі науки і техніки у 2000 р., перший підручник для вищої фармацевтичної освіти України. Новизну і пріоритетність наукових досліджень вченого підтверджують 108 патентів і 348 авторських свідоцтв. В.П. Черних створена вітчизняна школа хіміків-синтетиків, у рамках якої вченим підготовлено понад 60 докторів і кандидатів наук і створено 16 нових лікарських препаратів. За результатами багатолітніх наукових досліджень в галузі синтезу біологічно активних речовин у 1997 р. його обрано членом-кореспондентом НАН України. В історії фармації України це було першим представництвом галузі в академічній науці.

В.П. Черних – відомий державний і громадський діяч, ініціатор видання 7 наукових журналів ВАК України. Протягом 30 років працював у експертних радах ВАК СРСР та України. Зараз очолює Проблемну комісію «Фармація» МОЗ України, є головою науково-методичної комісії з фармації Міністерства освіти і науки України, членом Вченої ради ДП «Державний фармакологічний центр» МОЗ України, членом Президії Фармакопейного комітету МОЗ України, членом Вченої медичної ради МОЗ України, членом бюро Державного фармакологічного центру з реєстрації лікарських заходів і лікарських препаратів, членом секції хімії та хімічної технології Комітету з державних премій в галузі науки і техніки, членом колегії Держінспекції з контролю якості лікарських препаратів МОЗ України. Він – віце-президент Фармацевтичної асоціації України, президент Фармацевтичної асоціації Харківщини. Обирався депутатом Київської районної ради народних депутатів м. Харкова (1986) та міської ради народних депутатів (1985–1987). У 1999 р. Міжнародний біографічний центр та Американський біографічний інститут визнали В.П. Черних одним із найбільш впливових і видатних вчених світу. Він здійснює активну міжнародну та провітницьку діяльність.

Сумлінна праця та видатні заслуги відомого вченого, педагога, організатора, державного і громадського діяча були неодноразово вшановані державою, він нагороджений орденами «Знак Пошани», Трудового Червоного Прапора, «За заслуги» I, II, III ступеня, «орденом князя Ярослава Мудрого» V ступеня, Почесною грамотою Верховної Ради України, почесними грамотами та відзнаками МОЗ та МОН України: «Відмінник охорони здоров'я», «Відмінник освіти України», «Винахідник СРСР», «Петро Могила», відзнакою Харківської облдержадміністрації «Слобожанська слава», йому присвоєно почесні звання «Заслужений винахідник УРСР», «Заслужений діяч науки і техніки УРСР».

Науково-педагогічна й академічна громадськість, колектив і студенти Національного фармацевтичного університету, колеги, друзі, учні від щирого серця вітають відомого вченого, талановитого педагога, знаного організатора і реформатора вищої фармацевтичної освіти, невтомного ентузіаста і патріота фармації, життя якого є яскравим прикладом відданого служіння інтересам держави, науки, освіти, здоров'я людей.

Нових Вам, Валентине Петровичу, звершень і злетів, невичерпного творчого натхнення, наснаги і довголіття на науково-освітній ниві України.

ПАРАЩУК ЮРІЙ СТЕПАНОВИЧ

До 60-річчя з дня народження



9 грудня 2009 року відзначив 60-річний ювілей Паращук Юрій Степанович – талановитий вчений, видатний педагог, визнаний лікар акушер-гінеколог, організатор, громадський діяч.

Юрій Степанович у 1972 р. закінчив Івано-Франківський державний медичний інститут за фахом «Лікувальна справа», і з тих пір його життя нерозривно зв'язане з Харківським національним медичним університетом. Тут він працював клінічним ординатором (1975–1977 рр.), асистентом, професором, з 1999 р. і до сьогодні – завідувач кафедри акушерства та гінекології, з 1999 по 2006 р. обіймав посаду проректора з наукової роботи. У стінах ХНМУ він сформувався як вчений, клініцист, педагог, організатор вищої медичної освіти і науки.

Харківська школа акушерів-гінекологів – одна з найстаріших та відома в країні, і Ю.С. Паращук гідно продовжує славні традиції цієї школи, розпочаті талановитими вченими І.П. Лазаревичем, М.П. Толочиним, П.Х. Хажинським, І.І. Грищенком, М.Г. Богданкіним, В.І. Грищенком. Ю.С. Паращук зробив значний внесок у розвиток вітчизняної та світової медицини, збереження репродуктивного здоров'я населення України. Він веде велику науково-дослідницьку роботу, плідно працює над проблемами плацентарної дисфункції, перинатології, впливу екстрагенітальної патології на вагітність, ранньої діагностики та лікування вагітних з материнсько-плодовою інфекцією, оперативної гінекології, реконструктивно-пластичної хірургії. Результати фундаментальних досліджень вченого стали основою для вивчення проблеми штучного запліднення, кріоконсервації гамет, імунології репродуктивної системи. Ним створено в Україні службу штучної інсемінації репродуктивними клітинами.

Багато зроблено професором Ю.С. Паращуком для удосконалення підготовки медичних і науково-педагогічних кадрів у сучасних умовах у вищих навчальних закладах. Він приділяє велику увагу розвитку педагогічної науки, питанням біоетики, удосконаленню викладання акушерства та гінекології, організації наукових досліджень в медицині. Педагогічну діяльність поєднує з виховною роботою як невід'ємною частиною підготовки медичних кадрів. Постійно на науковій основі Ю.С. Паращук розробляє та впроваджує новітні технології, прогресивні форми та методи навчання. Вирішує питання підвищення кваліфікації науково-педагогічних працівників, ролі вчителя як фахівця, вченого, громадянина, як людини у становленні молодих спеціалістів. Постійно навчає спеціалістів з фаху «Акушерство та гінекологія», «Дитяча гінекологія», «Сестринська справа» освітньо-кваліфікаційного рівня «Бакалавр». Підготував висококваліфікованих лікарів для інших країн – Марокко, Палестини, Ізраїлю, Йорданії тощо.

Ю.С. Паращук виконує великий обсяг лікувальної роботи з надання допомоги вагітним і хворим жінкам. Бездоганно володіє технікою найскладніших операцій в акушерстві та гінекології. Удосконалив і впровадив в практику різноманітні методики хірургічного лікування, реконструктивно-пластичних операцій, екстраперитонеального кесарева розтину, методику емболізації маткових артерій для лікування хворих на лейоміому.

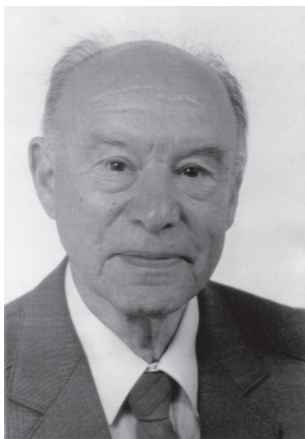
Він є автором і співавтором 400 наукових праць, 4 підручників, 8 навчально-методичних посібників, 6 монографій, 7 методичних рекомендацій. Загальноновизнаним є навчальний посібник «Репродуктивне здоров'я дівчаток-підлітків». Результати наукових досліджень Ю.С. Паращук доповідав на конгресах, симпозіумах у Словенії, Австрії, Франції, Італії та інших країнах. Під його керівництвом захищено 15 кандидатських і одна докторська дисертація, 9 дисертацій на здобуття вченого ступеня магістра медичних наук.

Професор Ю.С. Паращук обраний академіком Української академії наук, академіком Академії наук вищої освіти України. Він є членом Президії Асоціації акушерів-гінекологів України та Харківської області, членом Європейської асоціації акушерів-гінекологів, членом Міжнародного товариства імунологів репродукції, членом редакційної колегії п'яти наукових журналів.

За досягнуті успіхи та значний особистий внесок у підготовку лікарських кадрів для практичної охорони здоров'я, науково-педагогічних кадрів для вищих медичних закладів і розвиток

науки професор Ю.С. Паращук удостоєний державної нагороди «Заслужений працівник освіти України», двічі нагороджений Почесною грамотою МОЗ України, медаллю Академії наук вищої освіти України «За успіхи в науково-педагогічній діяльності». Він – лауреат рейтингу «Харків'янин року – 2002».

Колектив Харківського національного медичного університету, Асоціація акушерів-гінекологів України, колективи Харківської обласної клінічної лікарні та клінічного пологового будинку № 1 м. Харкова щиро вітають Юрія Степановича зі славним ювілеєм та бажають йому міцного здоров'я, сповненого плідної праці життя, творчої наснаги та подальших здобутків на ниві медичної науки та збереження здоров'я людей.

БОБІН ВОЛОДИМИР ВІКТОРОВИЧ***85 років з дня народження***

17 жовтня 2009 року виповнилося 85 років з дня народження та 60 років науково-педагогічній діяльності відомого вченого-анатома України професора, академіка Міжнародної академії інтегративної антропології та Української академії наук, Почесного члена Харківського медичного товариства, Українського та Білоруського товариств АГЕТ, професора кафедри анатомії людини Харківського національного медичного університету Володимира Вікторовича Бобіна.

В.В. Бобін народився в м. Харкові в родині лікарів. У 1947 р. він з відзнакою закінчив Кримський медичний інститут і почав трудову діяльність в якості лікаря-невропатолога. У 1951 р. він захистив у кандидатську дисертацію, присвячену анатомічному дослідженню довгих гілок плечового сплетення. З цього ж року й до сьогоднішнього часу життя Володимира Вікторовича пов'язане з Харківським медичним інститутом (нині – національний медичний університет) та кафедрою анатомії людини. Тут він пройшов славетний шлях від асистента, доцента, професора до завідувача кафедри. Вже близько 20 років проф. В.В. Бобін викладає в Харківському художньо-промисловому університеті курс пластичної анатомії. Він підготував та надрукував підручник «Пластична анатомія» в 2 томах (2007–2008).

У 1966 р. під керівництвом проф. Р.Д. Синельнікова він захистив докторську дисертацію «Лицьовий нерв людини та деяких тварин». За часи завідування кафедрою під редагуванням проф. В.В. Бобіна вийшло 9 збірників наукових праць «Матеріали до макромікроскопічної анатомії» (у подальшому – «Макромікроскопічна анатомія нервової системи»). Під його керівництвом захищені 21 кандидатська та 2 докторські дисертації (С.Ю. Масловський, В.М. Лупир). Проф. В.В. Бобін – автор більше 300 наукових праць, у тому числі 6 монографій та 20 навчально-методичних посібників. Його учні очолюють кафедри анатомії, топографічної анатомії, гістології, судової медицини в Харкові, Запоріжжі, Баку, Алматі.

Своє 85-річчя старійшина анатомів України професор Володимир Вікторович Бобін зустрічає у плідній праці, повній творчих задумів та в колі вдячних йому учнів.

Колектив Харківського національного медичного університету щиро бажає Володимирі Вікторовичу доброго здоров'я, невичерпної енергії, подальших творчих успіхів.

Авторам журнала

Требования к оформлению статей

1. Журнал принимает к публикации оригинальные и обзорные статьи по различным проблемам клинической и экспериментальной медицины.

2. Объем оригинальной статьи — не менее 5 и до 12 страниц текста, обзорных — до 15 страниц.

3. Статья подается в редакцию в двух распечатанных экземплярах и на диске в виде текстового файла.

4. Текстовый файл на диске должен иметь формат редактора Word или .rtf. Имя файла (латинскими буквами) должно соответствовать фамилии первого автора. Весь материал статьи должен содержаться в одном файле.

5. Текст статьи должен быть распечатан шрифтом Times New Roman (или другим), кегль 14, межстрочный интервал — полуторный. Одна страница распечатанного текста должна вмещать 60–65 знаков в строке, 28–30 строк на странице.

6. Рукопись подписывается всеми авторами.

7. На титульном листе работы должна находиться отметка руководителя учреждения, в котором выполнена работа, о разрешении на публикацию (заверяется печатью). К статье прилагается официальное направление от руководителя учреждения.

8. Оригинальные статьи пишутся по следующей схеме:

Название статьи

Авторы (И.О. Фамилия)

Университет (институт, академия)

Вступление (заголовком не выделяется)

Материал и методы исследований

Результаты исследований

Обсуждение результатов исследований

Выводы

Перспективность исследования

Список литературы — не менее 7 источников (в порядке упоминания в тексте; если авторов более четырех — указываются три фамилии, а потом «и др.», если четыре — то все четыре фамилии; обязательно дается название журнальной статьи)

Резюме с названием и фамилией автора, а также ключевые слова обязательно на **трех** языках — украинском, русском, английском.

9. Статья может быть написана на украинском или русском языке.

10. Текст статьи может быть иллюстрирован таблицами, графиками, схемами, диаграммами любой степени сложности, фотографиями микропрепаратов. Таблицы должны иметь вертикальную ориентацию и создаваться с помощью мастера таблиц (опция «Таблица — вставить таблицу» редактора Word), заголовок и номер (если их не менее двух). Формулы создаются с помощью редактора формул MS Equation, графики и диаграммы — с помощью MS Graph, MS Excel). Фотографии и другие растровые изображения представлять в оригинале и/или отдельными файлами TIFF, Photoshop EPS с разрешением не менее 300 dpi.

11. Текст статьи и все относящиеся к статье материалы должны быть тщательно выверены; цитаты, таблицы, иллюстрации, формулы, сведения о дозировках должны быть завизированы авторами на полях.

12. Дополнительно авторам необходимо сообщить о себе следующие сведения: фамилию, имя, отчество, место работы, должность, научную степень, ученое звание, тему выполненной (выполняемой) научной работы, домашний адрес и контактные телефоны, e-mail (распечатываются на отдельном листе и вносятся в файл).

Все статьи, представленные в редакцию, проходят редактирование и рецензирование. Редакция оставляет за собой право сокращать и корректировать текст статьи в части, не затрагивающей содержания работы. При необходимости статья может быть возвращена авторам для доработки или ответов на возникшие вопросы.

Журнал не принимает материалы, ранее опубликованные или поданные для публикации в другие печатные издания.

Адрес редакции: Украина, 61022, г. Харьков, пр. Ленина, 4, ХГМУ, учебно-лабораторный корпус, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, к. 48.

Тел.: (057) 707-73-00.

e-mail: ekm.kharkiv@mail.ru