

ТЕРАПИЯ К ЮБИЛЕЮ КАФЕДРЫ

КАФЕДРЕ ГОСПИТАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ ХАРЬКОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА — 125 ЛЕТ

А.Я. Цыганенко

Ректор ХГМУ

Развитие здравоохранения, совершенствование специализированной помощи предполагает сохранение лидирующих позиций и дальнейшее развитие терапии как единой базисной медицинской дисциплины. Терапевт остается единственным специалистом, способным взять на себя ответственность за координацию деятельности представителей всех других специальностей, осуществление синтеза профилактической, лечебной и реабилитационной работы, что позволяет ему оставаться в настоящее время и в отдаленной перспективе ведущей фигурой здравоохранения. По данным на 2001 г., в Украине работают 50 567 терапевтов, что составляет 25,1 % от общего количества врачей, имеется 429 247 стационарных коек, из них 22,9 % заняты больными терапевтического профиля.

Ни один врач-специалист не может считать себя подготовленным к практической деятельности, если он не знаком с клиникой внутренних болезней, требующей от врача широкого медицинского мышления. Интернист оценивает заболевание внутреннего органа в неразрывной связи со всем организмом как единым психофизическим целым.

Как подчеркивалось в резолюции I Конгресса Европейской федерации внутренней медицины, прошедшего осенью 1998 года в Маастрихте, «внутренняя медицина будет развиваться не потому, что мы этого хотим. Необходимость ее развития как науки, как части медицины объективно обусловлена фундаментальной потребностью науки и общества в интересах больного во всеобъемлющем подходе к решению медицинских проблем».

Необходимо отметить особую сложность проблем, стоящих перед клиникой внутренних болезней. Терапевты решают задачи разного масштаба, но, по сути, одинаково важные — от разработки научных направлений, концепций практических действий здравоохранения до непосредственной квалифицированной, специализированной, неотложной помощи конкретному больному.

От терапевта требуется широта кругозора, позволяющая ориентироваться во всем диапазоне проблем больного человека; логичность, правильность в постановке диагноза; обоснованность подходов к выбору методов лечения; точность оценок и решений, восприятие человека как целого, а не как суммы органов и систем; отсутствие механистичности; владение методами анализа медицинской информации, умение принимать клинически и экономически обоснованные медицинские решения.

Кафедра госпитальной терапии медицинского факультета Харьковского университета, открытого 17 января 1805 года, начала свою работу в 1877 году. Она имеет большую историю и славные традиции.

Первым заведующим кафедрой госпитальной терапии был профессор **Иван Николаевич Оболенский** (1841–1920), воспитанник Петербургской медико-хирургической академии.

В 1867 г. И.Н. Оболенский защитил докторскую диссертацию на тему «Исследование гнойных форм воспаления мягкой мозговой оболочки у человека и животных в патолого-анатомическом отношении» и в 1877 г. советом факультета был избран заведующим терапевтической клиникой, которую возглавлял до 1984 г. В клинике, руководимой проф. И.Н. Оболенским, было доказано преимущественное значение назначения органических препаратов железа при лечении анемий,



И.Н. Оболенский
(1841–1920)

прижизненно диагностирован тромбоз воротной и селезеночной вен, проводились наблюдения над действием воды Боржомского минерального источника при различных заболеваниях внутренних органов, начато применение желатины как терапевтического средства при кровотечениях. Научные исследования И.Н. Оболенского касались проблем курортологии, инфекционных болезней, фтизиатрии, эндокринологии. Большую известность получили его работы о грудной жабе, гриппе и воспалении легких, о лечении мочекаменного диатеза. Благодаря инициативе И.Н. Оболенского была организована станция скорой медицинской помощи в Харькове. И.Н. Оболенский был удостоен орденов Святого Станислава II ст., Святой Анны II ст., Святого Владимира IV и III ст., чина действительного статского советника.

С 1884 до 1891 г. и с 1903 до 1905 г. кафедрой заведовал воспитанник Харьковского университета профессор **Александр Харитонович Кузнецов (1838–1910)**. После защиты в 1868 г. диссертации на тему «Материалы для истории развития кожи» он был удостоен ученой степени доктора медицинских наук. Научные труды А.Х. Кузнецова касались, главным образом, кожных и инфекционных заболеваний. Как председатель Харьковского медицинского общества (1891–1905), он много внимания уделял противоэпидемической работе среди населения города.

С 1891 по 1903 г. кафедру возглавлял **Федор Мечиславович Опенховский (1853–1914)**, который в 1884 году в Дерптском университете успешно защитил докторскую диссертацию на тему «К учению об окончании сердечных нервов». Предметом научных исследований Ф.М. Опенховского были физиология нервной системы, фармакология и экспериментальная патология. В 1889 г. он был награжден премией Гамбургера за работу «Об иннервации желудка», которая была признана советом Дерптского университета лучшей работой последнего десятилетия по физиологии.

Ф.М. Опенховский изучал эффект назначения препаратов дигиталиса при коронарной недостаточности, описал их побочные действия. В 1909 г. на I съезде российских терапевтов в Москве он выступил с блестящим докладом на тему «К диагностике локализации круглой язвы желудка», в котором доказал тесную связь между локализацией болевых точек в позвоночнике и локализацией язв желудка. В отечественную и мировую литературу болезненность остистых отростков позвоночника при язвенной болезни вошла под названием симптома Опенховского. В 1910 г. ученый впервые в Харькове установил диагноз тромбоза коронарных артерий еще при жизни больного, который был подтвержден при патолого-анатомическом вскрытии.

На собственные деньги, а также пожертвования отдельных лиц и благотворительных организаций Ф.М. Опенховский организовал строительство при больнице аудитории, клинической и биохимической лабораторий, аптеки.

Его перу принадлежит 28 работ, под его руководством подготовлено и защищено 7 диссертаций.

С 1906 до 1921 г. кафедру возглавлял **Константин Николаевич Георгиевский (1867–1933)**. В 1896 г. им была защищена диссертация на степень доктора медицины «К вопросу в действии препаратов щитовидной железы на животный организм».

Главные научные работы К.Н. Георгиевского были посвящены инфекционным, паразитарным заболеваниям, болезням желудочно-кишечного тракта, крови и эндокринной системы, изучению механизма фагоцитоза. При его участии в лаборатории И.И. Мечникова было выявлено наличие хемотаксиса лейкоцитов по отношению к различным бактериям. В начале века К.Н. Георгиевский с помощью методики Борде–Жангу обнаружил появление иммунных тел в конце горячечного периода брюшного тифа.

К.Н. Георгиевский одним из первых в России указал на большую ценность френикус-феномена в диагностике острых холециститов. Опираясь на ранние исследования Мюсси, выделившего френикус-синдром при заболеваниях диафрагмальной плевры, Георгиевский пришел к убеждению, что он является положительным у больных с заболеваниями желчного пузыря и желчных путей. Таким образом, впервые в мире было сделано обоснование данного феномена для диагностики воспалительных заболеваний желчного пузыря, и описанный клинический феномен вошел в мировую литературу под названием симптома Мюсси–Георгиевского. К.Н. Георгиевский доказал роль больших доз препаратов щитовидной железы в возникновении у животных состояния, чрезвычайно схожего с клинической картиной базедовой болезни у человека, успешно применял препараты поджелудочной железы для лечения сахарного диабета, один из первых в России применил атофан для лечения нарушений солевого обмена. В начале 20-х гг. клиника К.Н. Георгиевского одной из первых в Советском Союзе успешно применила для лечения бронхиальной астмы

аутовакцину, полученную из разных кокковых форм микробов, обнаруженных в мокроте больных. Этим было положено начало аутоиммунной терапии бронхиальной астмы.

К.Н. Георгиевский был одним из организаторов и активным участником редакции журнала «Врачебное дело». Советское правительство в 1920 г. назначило его председателем Научной комиссии по изучению сыпного тифа при Наркомздраве УССР, а в 1921 г. — руководителем Научной комиссии по изучению заразных болезней.

Профессору К.Н. Георгиевскому и руководимому им коллективу кафедры принадлежит более 40 научных работ.

С 1922 по 1930 г. заведующим кафедрой был профессор **Сергей Гаврилович Якушевич** (1865–1932). Он — первый председатель Харьковского медицинского научного общества после Октябрьской революции, редактор раздела «Внутренняя медицина» журнала «Врачебное дело».

Под руководством С.Г. Якушевича коллектив клиники изучал проблемы коллоидной химии, гематологию, нефриты, диагностику врожденных пороков сердца, влияние физического труда на сердечно-сосудистую систему.

С.Г. Якушевич одним из первых в Советском Союзе обратил внимание на влияние профессиональных условий труда на организм работников. В 1926 г. на I Всеукраинском съезде терапевтов он выступает с докладом «Физический труд и сердце», в котором освещает вопросы профессиональных заболеваний рабочих и научной организации труда.

Сергей Гаврилович является автором 29 научных трудов, под его руководством выполнено 3 докторские диссертации.

С 1930 по 1940 г. кафедрой заведовал **Евгений Абрамович Черников** (1882–1946). В 1913 г. он защитил докторскую диссертацию на тему «Клинические и экспериментальные материалы к терапевтическому действию атофана». В 1930 г. вышла его монография «О подагре».

Под руководством Е.А. Черникова коллектив кафедры изучал проблемы кардиологии. Начав с работы «К диагностике и патогенезу врожденных пороков сердца» (1924), он переходит к изучению вопросов приспособления организма к окружающей среде. Не удовлетворяясь обычными методами регистрации работы сердца, он разрабатывает новые функциональные методы изучения деятельности сердца и уже с их помощью решает в ряде работ вопросы ранней диагностики сердечной недостаточности.

Е.А. Черников углубленно изучал проблемы ревматизма и осветил их в научных работах «Стрептококковая аллергия ревматизма» (1936), «Значение кожи для изучения динамики патологических процессов при ревматических суставных заболеваниях» (1932), «Опыт специфической десенсибилизации и лечения ревматизма» (1930, 1937) и др. В 1934 г. публикует работу «О номенклатуре ревматических заболеваний».

Одним из первых в нашей стране Е.А. Черников начинает изучать влияние сероводородных ванн на сердечно-сосудистую систему, кровь и органы дыхания, влияние грязелечения на течение артритов различной этиологии и дает общие показания и противопоказания к курортному лечению и принципы отбора больных на курорт.

Е.А. Черников оставил после себя солидное литературное наследие в виде 70 работ. Под его руководством выполнено 5 докторских и 12 кандидатских диссертаций.

С 1941 по 1947 г. кафедрой заведовал профессор **Самуил Яковлевич Штейнберг** (1891–1967). В первые годы деятельности он изучал обменные процессы в животном организме, результатом чего явилась докторская диссертация на тему «Клиника и патогенез левулезурий» (1927). Затем занимался изучением клиники и разработок методов лечения ботулизма. В период работы на кафедре госпитальной терапии научная деятельность С.Я. Штейнберга касалась изучения вопросов физиологии и патологии сосудистого тонуса. В 1941 г. в госпитальной терапевтической клинике, руководимой ученым, была начата серия работ по изучению взаимоотношений различных органов и систем в человеческом организме. С.Я. Штейнберг показал, что секретин стимулирует секрецию не только поджелудочной железы, но и печени. В этих же исследованиях выяснена реакция поджелудочной железы на действие желчегонных средств.

Перу С.Я. Штейнберга принадлежит 77 научных клинических и экспериментальных работ, в том числе 5 монографий. Под его руководством подготовлены 24 кандидатские и 4 докторские диссертации. В разное время С.Я. Штейнберг был ответственным редактором журналов «Экспериментальная медицина» и «Врачебное дело», членом Президиума Ученого совета Наркомздрава УССР, членом Спецбюро при Наркомздраве УССР.

Профессор **Виктор Моисеевич Коган-Ясный** (1889–1958) заведовал кафедрой с 1947 по 1953 г. Докторскую диссертацию защитил в 1924 г. на тему «Некоторые данные об инсулине: его приготовление, физиологическое действие и применение».

В 1930 г. на базе Украинского института эндокринологии и гормонотерапии была открыта первая в СССР эндокринологическая клиника, которой более 20 лет руководил Виктор Моисе-



Профессор С.Я. Штейнберг среди коллег кафедры. 1947 год

евич. В 1941 г. Президиум Верховного Совета УССР присвоил Когану-Ясному почетное звание «Заслуженный деятель науки».

Под руководством Виктора Моисеевича на кафедре разрабатывались вопросы обменно-эндокринных заболеваний, в первую очередь сахарного диабета и базедовой болезни, язвенной болезни, гипертонической болезни, вегетологии и лечения заболеваний переливанием крови, новокаиновыми блокадами, новыми фармакологическими препаратами.

Изучая гипертоническую болезнь, Виктор Моисеевич приходит к выводу, что совместно с главной ролью центральной нервной системы в ее развитии значительную роль играют гуморальные факторы и в ряде случаев и гормональные.

Под редакцией ученого вышли 9 монографий, 40 учебных пособий, учебников и сборников работ по разным вопросам медицины. Под его руководством подготовлены 15 докторских и 35 кандидатских диссертаций

В.М. Коган-Ясный вел большую общественную работу: был председателем Харьковского медицинского общества, председателем Правления Харьковского эндокринологического общества, членом оргкомитетов многих союзных и республиканских съездов терапевтов, заместителем Председателя Украинского и Всесоюзного терапевтических обществ, членом Ученого совета Минздрава УССР, Главным терапевтом Минздрава УССР.

С 1953 по 1960 г. кафедру возглавлял доктор медицинских наук, профессор, ректор Харьковского медицинского института (1945–1949) **Роман Иванович Шарлай (1898–1960)**.

В годы Великой Отечественной войны Роман Иванович служил в действующей армии в должности армейского терапевта и прошел победный путь от Сталинграда до Берлина, был награжден орденами Отечественной войны I и II степени, орденом Красной Звезды, медалями «За оборону Сталинграда», «За взятие Кенигсберга», «За взятие Берлина», «За победу над Германией в Великой Отечественной войне» и др.

В послевоенный период с именем Р.И. Шарлая связано восстановление Харьковского медицинского института.

Роман Иванович занимался изучением патогенеза язвенной болезни. Результатом работ в этой области явилась докторская диссертация «Нейрогуморальные факторы патогенеза язвенной болезни», которую он успешно защитил в 1948 г.

Научные исследования ученого в последний период его деятельности в основном касались проблем атеросклероза, злокачественных опухолей и роли расстройства высшей нервной деятельности в возникновении заболевания человека. Изучение высшей нервной деятельности при гипертонической болезни дало ему основание считать, что при этом заболевании имеет место глубокое расстройство процессов внутреннего торможения и возникновение доминантного очага возбуждения в подкорковой области головного мозга.

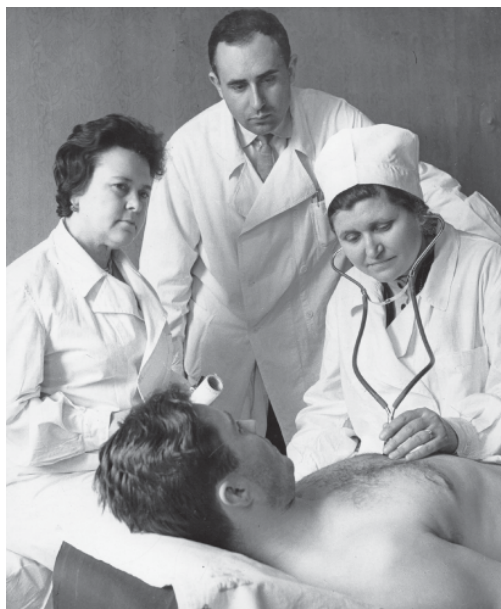
Профессору Р.И. Шарлаю принадлежит 60 научных работ, в том числе 2 монографии. За время заведования кафедрой под его руководством выполнено 2 докторских и 13 кандидатских диссертаций.

Роман Иванович являлся членом Ученого совета Минздрава Украины, членом Правления Всеукраинского общества терапевтов, заместителем председателя Правления Областного общества терапевтов (1945–1960), Главным терапевтом Харьковской области (1945–1960), членом Общесоюзного координационного комитета по раку (1955–1960), членом редакционной коллегии журнала «Врачебное дело» (1949–1960).

С 25 августа 1961 г. по 4 апреля 2003 г. во главе кафедры стояла академик **Любовь Трофимовна Малая**.

С первых дней Великой Отечественной войны Любовь Трофимовна находилась в рядах Советской Армии, работала заместителем начальника сортировочного госпиталя по административно-медицинской части, ряда эвакуогоспиталей. С ноября 1943 г. работала заместителем начальника лечебного отдела Харьковского военного округа.

В 1946 г. Любовь Трофимовна поступила в клиническую ординатуру на кафедру госпитальной терапии Харьковского медицинского института. Ее учителем был профессор С.Я. Штейнберг. В 1950 г. Любовь Трофимовна защитила кандидатскую диссертацию на тему «Туберкулино-диагностика в клинике внутренних болезней», в 1954 г. — докторскую диссертацию на тему «Об изменениях сердечно-сосудистой системы при туберкулезе». В 1954 г. ей присвоено ученое звание профессора. В 1955 г. она стала заведующей кафедрой факультетско-госпитальной терапии педиатрического и санитарно-гигиенического факультета. С 1956 до 1958 г. была деканом лечебного факультета. С 1961 г. и до последнего дня своей жизни Л.Т. Малая была заведующей кафедрой госпитальной терапии и клинической фармакологии. В 1962 г. она возглавила открытую при кафедре проблемную кардиологическую лабораторию по изучению артериальной гипертонии, атеросклероза и ишемической болезни сердца.



Академик Л.Т. Малая с сотрудниками кафедры проводит исследование больного

Научно-исследовательская деятельность Л.Т. Малой была направлена на исследование наиболее актуальных проблем клинической кардиологии, в частности изучение причины возникновения, механизмов развития, ранней диагностики и лечения гипертонической болезни, атеросклероза, ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда и особенно хронической недостаточности кровообращения. Изучалась система ренин–ангиотензин–альдостерон, калликреин-кининовая система, гормоны коры надпочечников, эпифиза и гипофиза при гипертонической болезни, симптоматических артериальных гипертензиях, ишемической болезни сердца и недостаточности кровообращения. Большое внимание уделялось исследованию атеросклероза на уровне липидного спектра, нейрогуморальных, генетических, иммунологических факторов атерогенеза. Современные методы функциональной диагностики и результаты биохимических исследований позволили определить оптимальные показатели для лечения гипертонической болезни, стенокардии, инфаркта миокарда, нарушений сердечного ритма, сердечной недостаточности.

В 1967 г. Л.Т. Малая была избрана членом-корреспондентом, а в 1974 г. — действительным членом Академии медицинских наук СССР, в 1991 г. — действительным членом Российской академии медицинских наук, в 1992 г. — действительным членом Национальной академии наук Украины и в 1993 г. — действительным членом Академии медицинских наук Украины.

По инициативе Л.Т. Малой в 27-й клинической больнице г. Харькова впервые в Украине было открыто специализированное отделение для лечения больных инфарктом миокарда с блоком интенсивной терапии. За выдающиеся успехи в развитии отечественной медицинской науки Любовь Трофимовне Малой было присвоено почетное звание «Заслуженный деятель науки УССР» (1968). За разработки и внедрение в медицинскую практику современных методов диагностики начальных стадий сердечной недостаточности, механизмов ее развития, профилактики и лечения — почетное звание «Лауреат Государственной премии СССР» (1980). Благодаря усилиям Любови Трофимовны в 1981 г. в Харькове был открыт филиал Киевского НИИ кардиологии имени академика Н.Д. Стражеско, директором которого она стала. В 1986 г. на основе филиала был создан единственный в Украине Научно-исследовательский институт терапии, основателем и бессменным директором которого была Любовь Трофимовна Малая.

Большие организаторские способности, научная дальновидность позволили Л.Т. Малой в Харькове, впервые в Украине, создать систему этапного лечения больных инфарктом миокарда, включая сеть специализированных отделов с блоком интенсивной терапии, отделением реабилитации и санаторно-курортную службу реабилитации.

Под руководством академика Л.Т. Малой были разработаны новые схемы дифференцированного лечения больных острым инфарктом миокарда на основе различий в характере ответа на тромболитическую терапию с целью профилактики рецидивов и осложнений инфаркта миокарда, снижения временной и стойкой утраты трудоспособности.

Со времени создания Института терапии АМН Украины под руководством Л.Т. Малой в дополнение к исследованиям по кардиологии стали активно разрабатываться проблемы пульмонологии (затяжных пневмоний, бронхиальной астмы), гастроэнтерологии (язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки, хронических гепатитов и циррозов печени), нефрологии (гломерулонефритов, почечной недостаточности), вопросы клинической фармакологии, профилактики сердечно-сосудистых заболеваний и др.

Важной частью научных исследований стало изучение эпидемиологии и возможностей предупреждения заболеваний внутренних органов. В связи с этим кафедра стала первой в Украине базой, которая сотрудничает со Всемирной организацией здравоохранения.

Следует особо отметить включение кафедры госпитальной терапии и Института терапии в Международные многоцентровые исследования лекарственных средств.

На кафедре постоянно совершенствуется многогранный учебно-методический процесс: лекции, практические занятия, издание методических указаний, компьютерные программы, рабочие планы и программы, работа студенческого научного кружка.

Л.Т. Малая — активный участник всех съездов терапевтов и кардиологов Украины и СССР, была председателем X съезда терапевтов Украины, президентом Национального конгресса кардиологов Украины (2000) и многократно (39 раз) выступала с научными докладами на Европейских и Международных конгрессах интернистов и кардиологов. Перу Л.Т. Малой принадлежат 27 монографий, среди них такие фундаментальные труды, как «Рак легких», «Микроциркуляция в кардиологии», «Ишемическая болезнь сердца у молодых», «Инфаркт миокарда», «Хроническая недостаточность кровообращения», «Ритмы сердца». Л.Т. Малая опубликовала более 500 работ в отечественной и зарубежной периодической печати. Монография «Изменения сердечно-сосудистой системы при туберкулезе» была удостоена диплома 1-й степени Министерства здравоохранения СССР. Любовь Трофимовна дважды награждена Премией имени академика Н.Д. Стражеско за монографию «Инфаркт миокарда» и за монографию «Сердечные гликозиды».

За выдающиеся достижения в науке американский Биографический институт в 1996 г. удостоивает Л.Т. Малую звания «Человек года». С сентября 1997 г. она заместитель Генерального директора Международного европейского биографического центра (Кембридж, Великобритания). 5 октября 1998 года Международным европейским биографическим центром (Кембридж, Англия) Любовь Трофимовна была включена в издание «2000 выдающихся ученых XX столетия».

Л.Т. Малая была председателем Харьковского научного медицинского общества, Харьковского областного научного общества терапевтов, заместителем председателя Украинского общества терапевтов и кардиологов, членом Президиума Ассоциации кардиологов стран СНГ, а также членом Международной ассоциации интернистов (с 1977 г.), действительным членом Международного общества кардиоваскулярной фармакотерапии (с 1993 г.), членом Международного общества артериальной гипертензии (с 1997 г.).

На протяжении многих лет Любовь Трофимовна была членом Комитета советских женщин, делегатом VI Всемирного конгресса женщин, участником международных симпозиумов женщин.

За большие заслуги в развитии здравоохранения, многолетнюю плодотворную научно-педагогическую деятельность Л.Т. Малой в 1979 г. было присвоено звание Героя Социалистического Труда с вручением золотой медали «Серп и Молот», а в 1999 г. — Героя Украины с вручением ордена Державы. 7 марта 2003 г. Л.Т. Малой Президентом Украины Л.Д. Кучмой была вручена Золотая Звезда Героя Украины за развитие терапевтической школы Украины, выдающиеся достижения в области прикладной и терапевтической медицины.

Любовь Трофимовна также награждена орденами Ленина, Трудового Красного Знамени, Отечественной войны, Богдана Хмельницкого, Ярослава Мудрого, медалями «За боевые заслуги», «За участие в героической обороне Кавказа», «За победу над Германией в Великой Отечественной войне 1941–1945 гг.», «За доблестный труд в честь 100-летия со дня рождения В.И. Ленина», С.П. Боткина, Г.Ж. Жукова, «Золотой медалью Польской академии медицинских наук» и др. В 1999 г. ей присвоено звание «Почетный гражданин г. Харькова».

Долгие годы Л.Т. Малая была председателем специализированного Ученого совета Харьковского государственного медицинского университета по присуждению ученых степеней доктора и кандидата наук по терапии, кардиологии и педиатрии.

Любовь Трофимовна была редактором «Украинского терапевтического журнала», членом редакционных коллегий и советов еще 12 медицинских научных журналов, издающихся в Украине и в Москве.

Кафедра госпитальной терапии является кузницей научных кадров высшей квалификации. Профессора, вышедшие с нашей кафедры, заведовали и заведуют в настоящее время кафедрами терапии как нашего университета, так и многих медицинских вузов страны: А.А. Дубинский, В.Г. Почепцов, Н.И. Штельмах, Н.И. Лукьянова, П.Ф. Фролов, И.И. Файншмидт, Б.М. Хмельницкий, З.И. Цюхно, Н.Ф. Дейнеко, И.К. Латогуз, М.А. Власенко (Харьков), А.Д. Визир (Запорожье), Л.К. Дунаевская и Р.Я. Спивак (Луганск), Е.И. Самсон (Черновцы), Е.Я. Резницкая (Орджоникидзе), В.М. Бургсдорф (Оренбург), М.Д. Цинамдзгвришвили (Тбилиси), М.И. Мягков (Тернополь), С.Ч. Беркелиева (Ашхабад), Ю.М. Васильев (Пермь), И.Д. Рачинский (Сумы), В.Ф. Истратий (Кишинев).

На кафедре проводится систематическая подготовка докторантов, аспирантов и клинических ординаторов для всей Украины, а до недавнего прошлого — для Туркмении, Узбекистана, Казахстана, Грузии, Азербайджана, Молдовы.

На кафедре подготовлено 87 специалистов для зарубежных стран, прошедших аспирантуру, клиническую ординатуру и стажировку на рабочем месте: Германии, КНДР, Израиля, Йемена, Афганистана, Палестины, Индии, Сирии, Ирака, Лаоса, Непала, Кипра, Турции, Ливана, Маврикия, Бангладеш, Колумбии, Китая.

Кандидаты медицинских наук, которые вышли с кафедры, в настоящее время работают не только в стенах родного университета, но являются преподавателями медицинских вузов и сотрудниками научно-исследовательских институтов в Москве, Санкт-Петербурге, Курске, Новосибирске, Ростове-на-Дону, Ставрополе, Львове, Луганске, Донецке, Запорожье, Днепропетровске, Виннице, Витебске, Ашхабаде, Ташкенте, Ереване, областными специалистами и заведующими терапевтическими отделениями ведущих городских и областных больниц.

Воспитанники кафедры, в дальнейшем профессора Б.М. Хмельницкий и И.И. Файншмидт явились организаторами и руководителями Харьковского научно-исследовательского института туберкулеза.

Как форма интеграции кафедры госпитальной терапии и клинической фармакологии, проблемной лаборатории по изучению атеросклероза, гипертонической болезни и ишемической болезни сердца Харьковского государственного медицинского университета с отделами Института терапии АМН Украины было создано учебно-научно-производственное объединение.

Сотрудниками института терапии стали выходцы с кафедры проф. В.И. Волков, старшие научные сотрудники С.А. Лазарева, Ю.М. Васильев, И.Ю. Микляев, зав. инфарктным отделением Т.И. Клименко.

С 1961 г. на кафедре под руководством академика Л.Т. Малой подготовлено 38 докторов и 188 кандидатов медицинских наук.

За последние 42 года в медицинской печати сотрудниками кафедры опубликовано 1075 печатных работ, из них 383 статьи в медицинских журналах и 692 тезиса в материалах международных и республиканских съездов, конференций, пленумов и симпозиумов.

Важной составной частью научно-исследовательской работы сотрудников кафедры является изобретательская деятельность. Только за период с 1981 по 2002 г. сотрудники кафедры получили 24 авторских свидетельства и патента на изобретения.

Подводя итоги, можно сказать, что во все годы руководители кафедры формировали у коллектива прогрессивные естественно-научные взгляды и продолжали гуманистические традиции лучших терапевтических школ страны.

Научные исследования в области кардиологии, пульмонологии, гастроэнтерологии, эндокринологии, курортологии, фармакотерапии всегда отличались большой актуальностью и глубиной. С именем руководителей кафедры связан несомненный приоритет в описании ряда диагностических признаков, особенностей клинической симптоматики болезней, методов лечения, широкое внедрение результатов научных исследований, проводимых в комплексе с другими научными центрами страны, в практику здравоохранения.

Сплоченный высококвалифицированный коллектив кафедры госпитальной терапии к своему 125-летию пришел с большими достижениями в учебно-методической, научной, лечебной и общественной работе.

Примечание. Фотографии к статье любезно предоставлены директором Музея ХГМУ Ж.Н. Перцевой.

НОВЫЕ ДАННЫЕ О ПАТОГЕНЕЗЕ И ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОЙ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Л.Т. Малая, П.Г. Кравчун

Харьковский государственный медицинский университет

Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) — это патофизиологическое состояние, при котором нарушение функции сердца приводит к неспособности миокарда перекачивать кровь со скоростью, необходимой для удовлетворения метаболических потребностей органов и тканей, или же эти потребности обеспечиваются только в результате патологического повышения давления наполнения полостей сердца.

Сердечная недостаточность может быть левосторонней, правосторонней и тотальной или застойной. Левосторонняя сердечная недостаточность характеризуется застойными явлениями в легких, гипотонией и периферической вазоконстрикцией со снижением перфузии тканей; для правосторонней характерны периферические отеки, асцит и повышенное центральное венозное давление. О застойной сердечной недостаточности говорят тогда, когда одновременно имеются признаки лево- и правосторонней сердечной недостаточности.

Среди кардиальных причин ХСН ведущее место занимают ИБС, артериальная гипертензия, а также врожденные и приобретенные пороки сердца, кардиомиопатия.

Снижение сократительной способности в большинстве случаев СН связано с повреждением миокарда. Инфаркт миокарда — некроз участка сердечной мышцы с потерей его способности к сокращению. В дальнейшем замещение пораженной части стенки желудочков соединительной тканью приводит к снижению функциональных свойств миокарда. При поражении значительной части миокарда развивается СН.

Врожденные и приобретенные пороки сердца приводят к перегрузке полостей сердца давлением или объемом.

Артериальная гипертензия — снижение сократительной способности миокарда характерно для стойкой тяжелой гипертензии, быстро приводящей к развитию СН.

Кардиомиопатии бывают следующими:

- токсические: вещества, токсически действующие на миокард (например, алкоголь, кобальт, катехоламины, доксорубин), снижают его сократительную способность, их

длительное воздействие может привести к возникновению СН;

- инфекционные;
- при так называемых коллагеновых болезнях;
- рестриктивные, наиболее частые причины — амилоидоз и саркоидоз;
- идиопатические, когда не удаётся установить причину снижения сократительной способности миокарда, обычно предполагают вирусную этиологию заболевания.

Увеличение постнагрузки. Постнагрузка — сила, которую должен развить миокард в систолу (в том числе для преодоления общего периферического сосудистого сопротивления — ОПСС). ОПСС может значительно возрастать, затрудняя работу сердца. Примером может служить гипертонический криз.

Изменение преднагрузки. По закону Франка–Старлинга преднагрузка соотносится с растяжением кардиомиоцитов перед систолой. Увеличение диастолического объема повышает сердечный выброс, но при этом растет давление наполнения желудочков. В результате развивается застой в малом круге кровообращения.

Повышение преднагрузки при нормальных величинах постнагрузки и сократительной функции миокарда встречается редко. Исключение составляют тяжёлая почечная недостаточность или избыточная инфузионная терапия, при которой увеличение объёма циркулирующей крови влечёт за собой значительный рост преднагрузки.

Способность миокарда к расслаблению определяют как отношение изменения объема к градиенту давления. Если расслабление миокарда затруднено (например, при констриктивном перикардите), то сердечный выброс уменьшается вследствие сниженной преднагрузки.

Увеличение жесткости артериальной стенки, наблюдающееся с возрастом, приводит к увеличению систолического АД, которое наиболее часто предшествует развитию ХСН у пожилых людей.

СН развивается вследствие систолической и диастолической дисфункции миокарда.

Систолическая дисфункция левого желудочка характеризуется дилатацией его полости и сниженной фракцией выброса менее 35–40 %.

У части больных клинические признаки ХСН наблюдаются при нормальной сократительной функции сердца и причиной развития кардиальной симптоматики является нарушение кровенаполнения левого желудочка (ЛЖ), то есть диастолическая дисфункция. При этом наполнение желудочка замедлено, отсрочено либо происходит не полностью, и развиваются признаки легочного или системного застоя. Такое нарушение наполнения может быть обусловлено: 1) снижением пассивной диастолической податливости камеры желудочка вследствие патологии миокарда (увеличение его жесткости в результате развития интерстициального фиброза, амилоидоза, гемохроматоза, заместительного склероза, гипертрофии кардиомиоцитов, идиопатической эозинофилии, карциноидного синдрома, саркоидоза), либо патологии пристеночного эндокарда (эндокардиальный фиброэластоз, эндомиокардиальный фиброз), либо патологии перикарда; 2) нарушением активного расслабления миокарда (например, вследствие ишемии); 3) укорочением времени диастолического наполнения при тахикардии или отсутствии систолы предсердий при их мерцании.

Экстракардиальные причины ХСН:

- обменные, эндокринные болезни, анемии: ожирение, сахарный диабет, гипертиреоз, гипотиреоз, акромегалия, хроническое потребление в избытке алкоголя, в том числе «пивное сердце», гликогеновая болезнь, мукополисахаридоз, амилоидоз, дефицит карнитина;

- нервно-мышечные болезни: мышечные дистрофии Дюшена и Эрба, атаксия Фридрейха, миотоническая дистрофия, полинейропатия Руссо–Леви;

- заболевания соединительной ткани с аутоиммунными реакциями: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, системный склероз (склеродерма), дерматомиозит, болезнь Кавасаки (сосудисто-кожный, лимфатический синдром), болезнь Такаясу («болезнь отсутствия пульса»), послеродовая миокардиопатия;

- лекарственные и токсические средства: антибиотики из группы ауреоловой кислоты (оливомицин), циклоспорин А, в меньшей степени — цитостатики (5-флуороурацил, фторафур, циклофосфан); кобальт, свинец, адриамицин, амфетамин;

- другие: дефицит калия, магния, кальция, селена; эндомиокардиальный фиброэластоз, хронические бронхолегочные заболевания, осложняющиеся легочно-сердечной недостаточностью; ВИЧ-инфекция, цитомегаловирусная инфекция, вирус гепатита С.

Факторами риска развития ХСН, помимо ИБС, артериальной гипертензии, являются сахарный диабет, инсулинорезистентность, ожирение, нарушение липидного обмена, алкоголь.

Летальность среди больных с ХСН остается достаточно высокой и колеблется от 50 % в течение пяти лет при небольшой выраженности заболевания до 60 % в течение одного года при значительной степени декомпенсации. Наиболее типичной формой летального исхода является внезапная смерть, преимущественно от возникновения фибрилляции желудочков, риск которой у больных с ХСН в 5 раз выше, чем в общей популяции. Наиболее достоверными и независимыми критериями риска смерти больных с ХСН являются наличие ИБС, III функциональный класс по NYHA, низкие фракция выброса ЛЖ и степени укорочения ЛЖ в систолу.

При ХСН в патологический процесс включаются гемодинамические, нейрогуморальные и клеточные механизмы, осуществляющие на ранних стадиях компенсаторно-адаптационные функции, а при прогрессировании СН — выступающие в роли патогенетических факторов.

Патофизиология ХСН при ИБС. Существует несколько механизмов развития и прогрессирования ХСН при ИБС, самый важный из них связан с инфарктом миокарда (ИМ). Внезапная «потеря» участка сердечной мышцы приводит к развитию дисфункции желудочка(ов), со временем манифестирующая симптомами ХСН. Изменения в сердечной мышце, развивающиеся после перенесенного ИМ, называются «ремоделированием» сердца и включают в себя процессы, затрагивающие поражённую область и здоровые участки миокарда, когда инфарктная зона «растягивается», не в силах противостоять возросшему внутрижелудочковому давлению, а непоражённые участки гипертрофируются и дилатируются, приспособляясь к новым условиям функционирования.

Однако особенности развития ХСН у больных ИБС обусловлены не только желудочковой дисфункцией, но также постоянной коронарной недостаточностью. Частые эпизоды локальной ишемии приводят к периодам усиления локальной систолической дисфункции, проявляющейся одышкой (эквивалент стенокардии); способствуют ее продлению, возникновению состояния, эквивалентного «оглушенному» (stunning) миокарду, описанному при окклюзии и последующем «открытии» соответствующей коронарной артерии.

Другой механизм систолической дисфункции у больных ИБС связан с гибернацией миокарда — адаптивной реакцией в условиях по-

стоянно сниженного коронарного кровотока. Тканевая перфузия в этих условиях достаточна для поддержания существования кардиомиоцитов, но недостаточна для их нормальной сократимости. Этот процесс приводит к постепенной гипоконтрактивности всего миокарда и прогрессированию дисфункции ЛЖ. Гибернация миокарда неизбежно заканчивается некрозом, если коронарный кровоток не возрастает. Таким образом, к таким необратимым изменениям, как постинфарктный рубец, присоединяются персистирующая ишемия миокарда, оглушённый и гибернированный миокард — всё это вместе способствует прогрессированию ХСН.

Еще одним фактором возникновения миокардиальной дисфункции у больных ИБС является нарушение функции эндотелия коронарных сосудов — нарушение продукции факторов релаксации (оксид азота, простагландин, фактор гиперполяризации) этими клетками. Дисфункция эндотелия активизирует нейрогормоны, ответственные за развитие и прогрессирование ХСН: эндотелин-1, ренин-ангиотензин-альдостероновую и симпатoadреналовую систему, фактор некроза опухоли- α (ФНО- α), блокирует миграцию гладкомышечных клеток и их пролиферацию в стенке сосуда, увеличивает проницаемость стенки для липидов, что способствует дальнейшему развитию атеросклероза и коронарного тромбоза, который, в свою очередь, вызывает персистирующую ишемию миокарда и дисфункцию ЛЖ.

Патофизиология ХСН неишемической этиологии. Среди некоронарогенных заболеваний сердца артериальная гипертензия и дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) в наибольшей степени влияют на развитие ХСН. Для ДКМП наиболее характерна перестройка кардиальных структур, приводящая к расширению полостей сердца с выраженной систолической дисфункцией миокарда. Причины развития патологического ремоделирования сердца могут быть различны, но патофизиологические механизмы во многом схожи. При кардиомиопатиях происходят изменения на молекулярном уровне, на уровне экспрессии генов, ответственных за продукцию определённых белков.

При ХСН в поражённом миокарде происходят изменения в экспрессии генов, потенциально ответственных за обе представленные категории. В первую очередь они затрагивают сократительные белки или их регулирующие элементы; различные механизмы, обеспечивающие соединение процессов возбуждения-сокращения; β -адренергические пути проведения; процессы, приводящие к дефициту энергетических механизмов.

Перечисленные аномалии нарушают работу сердца в соответствии с законом Франка-Старлинга, извращают частотно-силовые взаимоотношения и ведут к развитию патологического ремоделирования сердца, полностью перестраивая его внутреннее функционирование.

Помимо названного, происходят нарушения со стороны β -адренергических путей проведения, в значительной мере определяющие модулируемую функцию сердца на рецепторном и клеточном уровнях. При ХСН значительно уменьшается количество и плотность β_1 -рецепторов в поражённом сердце, тогда как плотность β_2 -рецепторов остаётся практически без изменений. В совокупности с повышением концентрации блокирующих G-протеинов и усилением процессов β -рецепторного фосфорилирования данные изменения приносят вклад в нарушение сократительной функции поражённого миокарда при ХСН.

Нарушение насосной функции сердца при ДКМП также может быть обусловлено и уменьшением количества самих кардиомиоцитов. На сегодняшний день известно, по крайней мере, два пути гибели клеток: некроз и апоптоз. Одним из типичных случаев некроза является тяжелое воспаление, сопровождаемое высвобождением продуктов клеточного распада с образованием полиморфно-клеточного инфильтрата. В отличие от некроза апоптоз представляет собой естественный путь смерти клеток, и погибшие клетки обычно утилизируются в результате фагоцитоза без признаков какого-либо воспаления.

В силу того, что кардиомиоциты являются клетками конечно-детерминированными и лишены способности к делению, их потеря в значительной мере определяет степень нарушения сократительной способности оставшегося миокарда. Происходит активация компенсаторных механизмов, основным из которых является гипертрофия оставшихся жизнеспособных кардиомиоцитов. Однако данные изменения носят малоадаптивный характер, сопровождаются изменением экспрессии генов и ведут к дальнейшему прогрессированию нарушения сократительной функции сердца.

Наряду с потерей клеточных элементов, происходит активация аутоиммунных процессов с образованием антител к миозину и β_1 -адренорецепторам. Аутоиммунные процессы при кардиомиопатии активируют цитокины (ФНО- α , интерлейкин-6), которые запускают воспалительные реакции и ведут к дальнейшему прогрессирующему поражению миокарда. Отмеченные иммунологические и воспалительные реакции наблюдаются не только при ДКМП, но и при атеросклеротическом поражении миокарда, что отражает универ-

сальность процессов перестройки миокарда при развитии ХСН.

Активация локальных звеньев ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) — одна из ключевых составляющих процессов, лежащих в основе перестройки поражённого миокарда и симптомов ХСН.

Длительная гиперактивация РААС приводит:

- к потенцированию активности других нейрогуморальных систем, таких как симпатoadреналовая, эндотелин, играющих важную роль в развитии апоптоза и некроза, клеточного роста и ремоделирования;

- к эффектам, ведущим к ишемии почек, увеличению задержки натрия и воды и формированию отёчного синдрома;

- к сосудистым эффектам — коронарной и системной вазоконстрикции, провоцирующей увеличение нагрузки на сердце и потребность миокарда в кислороде. В комбинации с задержкой жидкости это ведет к гемодинамической перегрузке и перерастяжению стенки поражённого миокарда, что служит пусковым моментом к развитию апоптоза, экспрессии генов и ремоделированию;

- к непосредственному токсическому действию ангиотензина II на кардиомиоциты, вызывающему их дисфункцию и некроз;

- ангиотензин II является самостоятельным иницирующим фактором реакций генетического ответа и клеточного роста, что ведет к гипертрофии кардиомиоцитов и гиперплазии фибробластов (развитию фиброза);

- изменения на генетическом уровне, наряду со стимуляцией оксидативного стресса и образованием свободных радикалов кислорода, активируют процессы программированной гибели клеток (апоптоза);

- ангиотензин II стимулирует продукцию альдостерона в клубочковой зоне коры надпочечников. Гиперсекреция альдостерона усиливает реабсорбцию натрия и воды в почечных канальцах, что приводит к увеличению объема циркулирующей крови, увеличению нагрузки на сердце, задержке в организме натрия и воды, к появлению отеков.

Нарушается секреция предсердного натрийуретического гормона (атриопептина), уменьшающего реабсорбцию натрия и воды в почечных канальцах, увеличивающего клубочковую фильтрацию, тормозящего секрецию ренина, ангиотензина II, альдостерона, обладающего сосудорасширяющим действием.

Увеличивается концентрация в крови эндогенного дигиталисоподобного фактора (ЭДФ), обладающего натрийуретическими и вазоконстрикторными свойствами. ЭДФ снижает активность $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATP}$ азы клеточных мембран. В гладкомышечных клетках сосудов

увеличиваются концентрации внутриклеточного натрия и кальция, что способствует вазоконстрикции. Накопление кальция в кардиомиоцитах на ранних стадиях ХСН играет компенсаторную роль, увеличивая сократительную способность миокарда. На поздних стадиях ХСН перегрузка клеток кальцием вследствие торможения мембранных кальцийтранспортующих систем нарушает механизмы диастолического расслабления миокарда желудочков, становится одним из патогенетических механизмов ХСН.

Биохимические изменения в миокарде при ХСН включают угнетение активности актомиозиновой АТФазы и функции саркоплазматического ретикулула, повышение содержания коллагена, снижение синтеза норадреналина, содержания макроэргических фосфатов. Нарушаются функции сократительных белков, происходит функциональное повреждение энзимов и деструкция клеточных мембран. Расстройству метаболических процессов в миокарде при ХСН с последующим нарушением его сокращения и расслабления ведет к снижению насосной функции сердца и дальнейшему прогрессированию патологического процесса.

Гипертрофия миокарда при ХСН возникает вследствие перегрузки сердца давлением (сопротивлением) или объемом и характеризуется нарастанием мышечной массы и утолщением стенок сердца без увеличения числа клеток (кардиомиоцитов), то есть без гиперплазии. Перегрузка сопротивлением ведет к концентрической, а объемом — к эксцентрической гипертрофии (в сочетании с дилатацией). Гипертрофия миокарда является вначале компенсаторным механизмом, поскольку вызывает увеличение сократимости желудочков и ударного объема. Однако при резко выраженной гипертрофии повышается потребность миокарда в кислороде и ухудшается его кровоснабжение, так как развитие капиллярной сети отстает от увеличения массы гипертрофированного миокарда.

При ХСН замедляется скорость кровотока в капиллярах, меньшее количество кислорода доставляется к органам и тканям. Зстой крови в большом круге кровообращения способствует появлению вторичного эритроцитоза, компенсирующего гипоксию органов и тканей, препятствующего дальнейшему падению pO_2 крови. Увеличение массы циркулирующей крови приводит к изменению ее реологических свойств, появляется склонность к тромбообразованию.

Перераспределение сердечного выброса служит важным компенсаторным механизмом при снижении кровотока. Кровоток перераспределяется таким образом, что доставка

кислорода к жизненно важным органам — мозгу и сердцу — поддерживается на нормальном или субнормальном уровне, в то время как менее важные органы — кожный покров, скелетная мускулатура, органы брюшной полости — снабжаются кислородом недостаточно. Основным механизмом перераспределения сердечного выброса является вазоконстрикция, опосредованная через симпатическую нервную систему. Вазоконстрикция, в свою очередь, служит причиной многих клинических признаков СН: задержки жидкости вследствие уменьшения почечного кровотока; субфебрильной лихорадки, вызванной снижением кожного кровотока; усталости, обусловленной уменьшением кровоснабжения мышц.

Когда объем крови, выбрасываемый левым желудочком в сосудистую систему, в течение длительного времени понижен, когда один или оба желудочка не способны удалить необходимую часть своего конечно-диастолического объема, включается комплекс компенсаторных механизмов (гемодинамических, ренальных и гормональных), ведущих к уменьшению экскреции почками соли и воды, вследствие чего в организме накапливается избыточное количество жидкости. Межклеточное пространство заполнено гидрофильным коллоидным раствором биологических полимеров (гиалуронозой, хондроитинсерной кислоты и др.), представляющим собой гель и способным связывать большое количество воды. После накопления в нем критического количества солевого раствора гель переходит в жидкий золь. В этот момент и формируется отек ткани.

Нарушение функции сердца при ХСН может сохраняться в течение многих лет, не сопровождаясь минимальной клинической симптоматикой (фаза компенсации ХСН). Нередко клинические проявления СН впервые возникают во время какого-либо острого заболевания, которое ставит миокард в условия повышенной нагрузки. При этом сердце, длительно функционировавшее на пределе своих компенсаторных возможностей, не имеет дополнительных резервов, что приводит к прогрессирующему ухудшению его сократительной функции (фаза декомпенсации ХСН).

Объединение накопленных к настоящему времени знаний об этиологии, патогенезе, патофизиологии и клинических проявлениях сердечной недостаточности позволяет отразить их в единой классификации по Л.Т. Малой, Ю.С. Горбу (2002 г.):

По этиологии

Коронарогенная

ИБС

Некоронарогенная

артериальная гипертензия

пороки сердца
миокардиты
эндокардиты
перикардиты
кардиомиопатии
нарушение ритма и проводимости
новообразования

По течению

Острая

отек легких
кардиогенный шок

Хроническая

По степени выраженности

бессимптомная
симптомная
рефрактерная

По виду дисфункции

систолическая
диастолическая
смешанная

По преимущественному поражению

левожелудочковая
правожелудочковая
тотальная

По степени тяжести

I — компенсированная
II — декомпенсированная
 A — обратимая
 B — малообратимая
III — необратимая

По переносимости нагрузки

I–IV функциональные классы.

По величине фракции выброса (ФВ) ЛЖ различают варианты ХСН с систолической дисфункцией левого желудочка (ФВ 40 % и менее) и с сохраненной систолической функцией ЛЖ (ФВ 40 % и более).

После проведения Фремингемского исследования (1948–1988 гг.) были выделены следующие критерии диагностики ХСН (1993 г.):

Большие критерии

Пароксизмальная ночная одышка (сердечная астма) или ортопноэ
Набухание шейных вен
Хрипы в лёгких
Кардиомегалия
Отёк лёгких
Патологический III тон сердца
Увеличение венозного давления (более 160 мм вод. ст.)
Время кровотока более 25 с
Положительный «гепатоюгулярный рефлюкс»

Малые критерии

Отёки на ногах
Ночной кашель
Одышка при нагрузке
Увеличение печени
Гидроторакс
Тахикардия более 120 уд/мин
Уменьшение жизненной ёмкости легких на 1/3 от максимальной

Для подтверждения диагноза ХСН необходимо либо один большой, либо два малых критерия.

Осложнения ХСН: острая левожелудочковая недостаточность, сердечная астма, отёк лёгких (интерстициальный и альвеолярный), острая правожелудочковая недостаточность, накопление жидкости в полостях, асцит, гидроторакс, гидроперикард, сердечная кахексия, нарушения ритма и проводимости, тромбоэмболии большого и малого (тромбоэмболия ствола и ветвей лёгочной артерии) кругов кровообращения, острый тромбофлебит, внезапная смерть.

Лечение ХСН. Главная идея лечения больного с ХСН — начать терапию как можно раньше, на самых начальных стадиях болезни, чтобы достичь максимально возможного успеха и предотвратить прогрессирование процесса. Идеальный итог терапии — вернуть пациента к нормальной жизни, обеспечив ее высокое качество.

«От стимуляции сердца — к его разгрузке» — новый лозунг в лечении ХСН. До недавнего времени принципиальным направлением лечения ХСН являлись препараты с положительным инотропным действием. Фармакологическое увеличение сократимости «ослабленного миокарда» представлялось логичным способом борьбы с ХСН. Однако исследования с ингибиторами фосфодиэстеразы, β -адреностимуляторами и другими инотропными веществами показали, что длительное лечение указанными средствами не приводит к снижению летальности больных с ХСН. Зеркальным отражением «истории» с инотропными стимуляторами являются данные о β -блокаторах, обладающих отрицательным инотропным эффектом. Из-за способности ослаблять сократимость сердца они долгое время были противопоказаны для больных с ХСН. И лишь результаты недавно завершённых исследований показали, что такие препараты, как карведилол, бисопролол, метапролол, снижают риск смерти, улучшают качество жизни больных с ХСН.

Госпитализация показана больным с ХСН, если имеются клинические или ЭКГ-признаки острой коронарной недостаточности; отек легких или сердечная астма; насыщение крови кислородом ниже 90 %, не связанное с легочной патологией; тяжелая сопутствующая патология, например, пневмония, анасарка, симптоматическая гипотензия, случаи обморока; рефрактерная к амбулаторному лечению ХСН, неадекватные условия для амбулаторного лечения.

Общие рекомендации больным ХСН. Следует объяснить больным и их родственникам необходимость следить за симптомами СН, основы лечения, а также позаботиться о том,

чтобы больной участвовал в общественной жизни и занимался умственной деятельностью, стремился сохранить работу, поощрять его общественную активность.

Необходима консультация в случае, если больному предстоит воздушные перелёты, пребывание в условиях высокогорья, высоких температур и влажности. Следует отговорить больных от перелётов, которые могут привести к обезвоживанию, усилению отёков ног, увеличению риска венозного тромбоза при тяжелой ХСН (III и IV ФК).

Рекомендуется вакцинация против гриппа и пневмококковых инфекций лицам, страдающим ХСН, особенно тем, у кого болезнь находится в далеко зашедшей форме.

У больных с далеко зашедшей СН, а также у тех, чье состояние соответствует II–IV ФК, риск материнской смертности и заболеваемости высок. Успешная беременность маловероятна, у таких больных следует её избегать.

Следует поощрять умеренную активность, направленную на укрепление мышц (например, ходьба), тогда как интенсивные изометрические нагрузки не рекомендуются. Резкое ограничение нагрузок оправдано только в период развития левожелудочковой недостаточности. Противопоказания к проведению физических нагрузок при ХСН следующие:

Абсолютные

Ухудшение толерантности к нагрузкам и/или одышка в покое либо при нагрузке за последние 3–5 дней

Объем форсированного вдоха < 1 л

Выраженная ишемия на ЭКГ при низкой нагрузке

Декомпенсированный сахарный диабет

Острые заболевания или лихорадка

Недавние эмболии

Тромбофлебит

Острый миоперикардит

Полный А-V блок без электрокардиостимулятора

Аортальный стеноз

Инфаркт миокарда, развившийся в течение трех предыдущих недель

Недавно начавшаяся мерцательная аритмия

Относительные

Увеличение массы тела на 1,8 кг и более за последние 1–3 дня

Объем форсированного выдоха 1,0–1,5 л

Необходимость в терапии добутамином

Снижение САД при нагрузке

IV ФК

Сложные желудочковые аритмии в покое и/или при нагрузке

ЧСС в покое > 100 в минуту

Тяжелая сопутствующая патология

Следует рекомендовать больным отказаться от курения.

При подозрении на алкогольную кардиомиопатию употребление алкоголя должно быть запрещено. В других случаях потребление алкоголя возможно, но не должно превышать 40 г/сут для мужчин и 30 г/сут для женщин (в пересчете на крепкие спиртные напитки).

Диета должна быть нацелена на борьбу с ожирением. Необходим контроль за массой тела и ограничение потребления соли (<2 г/день). Потребление жидкости следует ограничить до 1,0–1,5 л в сутки. Исключение составляют больные, живущие в районах с жарким климатом. Питание должно быть 5–6-разовым (с употреблением за один прием небольшого количества пищи), пища должна быть легкоусваиваемой, витаминизированной, калорийность диеты — 1900–2500 ккал в сутки.

Калиевая диета обладает мочегонным действием, улучшает состояние миокарда, увеличивает гипокалиемию, возникающую при назначении диуретиков, способствует снижению АД. Содержание калия в пище должно составлять 5–7 г в сутки. Рекомендуются следующие продукты: курага, изюм, орехи, кар-

тофель (печеный, жареный), капуста, шиповник, апельсины, мандарины, персики, растительное масло, ячневая, овсяная, пшенная крупы, крыжовник, чернослив, черная смородина, молоко, творог, телятина.

В целях создания оптимального кислородного режима на ранних стадиях ХСН рекомендуется максимальное пребывание больных на свежем воздухе; при II Б и III стадиях — специфическая кислородотерапия.

Медикаментозное лечение ХСН

Лечение ХСН, обусловленной систолической дисфункцией (таблица).

При бессимптомной систолической дисфункции ЛЖ назначают ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) больным с пониженной систолической функцией при снижении ФВ ЛЖ < 35 % и увеличении размеров сердца.

При симптоматической ХСН II ФК назначают иАПФ у больных без признаков задержки жидкости. Если через 4–6 недель иАПФ окажется неэффективным в отношении устранения симптомов, то корректируют дозу; пересматривают диагноз (рассматривают воз-

Выбор фармакологического лечения ХСН, обусловленной систолической дисфункцией

Клинические особенности ХСН	Ингибитор АПФ	Диуретик	Калийсберегающий диуретик	Сердечные гликозиды	Вазодилатор (гидралазин, изосорбида динитрат)
Бессимптомная систолическая дисфункция ЛЖ	Показан в некоторых случаях	Не показан, если нет повышенного АД	Не показан	Только при мерцательной аритмии	Не показан
Симптоматическая ХСН II ФК	Показан			При мерцательной аритмии или улучшении состояния после более тяжелой СН при синусовом ритме*	При непереносимости иАПФ
Отсутствие задержки жидкости		Показан в некоторых случаях	Не показан		
Наличие задержки жидкости		Показан	Показан		
Прогрессирующая тяжёлая ХСН III–IV ФК	Показан	Показан, комбинация диуретиков	Постоянная гипокалиемия; спиронолактон для усиления эффективности	Показаны	При непереносимости иАПФ
Терминальная стадия ХСН стойкий IV ФК	Показан	Показан, комбинация диуретиков	Постоянная гипокалиемия; спиронолактон для усиления эффективности	Показаны	При непереносимости иАПФ

* Предварительные данные исследования DIG свидетельствуют о том, что дигоксин также показан при сердечной недостаточности II ФК и синусовом ритме.

возможность установления другого диагноза); добавляют мочегонное средство; при подозрении на ишемию, перед тем как назначить диуретик, решают вопрос о применении блокады β -адренорецепторов, нитратов или реваскуляризации; учитывают возможное благоприятное влияние других видов хирургического лечения, таких как аневризмэктомия, операция на клапанах сердца.

При наличии признаков задержки жидкости назначают диуретики в сочетании с иАПФ. При уменьшении симптомов при устранении задержки жидкости можно уменьшить дозу диуретиков, сохраняя дозу иАПФ. Во избежание гиперкалиемии не следует назначать калийсберегающие диуретики до назначения или в период приема иАПФ. При устойчивой гипокалиемии возможно присоединение калийсберегающих диуретиков. Больным с синусовым ритмом, принимающим сердечные гликозиды, у которых отмечается переход от тяжёлой формы СН к более лёгкой, следует продолжать лечение малыми дозами сердечных гликозидов.

Наиболее распространенные причины обострения ХСН:

Не связанные с деятельностью сердца

- Несоблюдение больным режима и схемы лечения (в отношении употребления соли, жидкости, медикаментов).

- Недавно дополнительно назначенные препараты (антиаритмики, кроме амиодарона, β -адреноблокаторы, НПВП, верапамил, дилтиазем).

- Злоупотребление алкоголем.
- Нарушение функции почек (употребление большого количества диуретиков).

- Инфекция.
- Эмболия сосудов легких.
- Дисфункция щитовидной железы (например, в связи с лечением амиодароном).

- Анемия (скрытое кровотечение).
- Связанные с деятельностью сердца
- Мерцательная аритмия.
- Другие наджелудочковые или желудочковые аритмии.

- Брадикардия.
- Возникновение или нарастание регургитации при недостаточности митрального или трёхстворчатого клапана.

- Ишемия миокарда (часто бессимптомная), в том числе ИМ.

- Чрезмерное снижение преднагрузки (диуретики + иАПФ).

Если состояние больного ухудшается на фоне лечения сочетанием иАПФ и диуретиков, дополнительно назначают сердечные гликозиды. Возможно увеличение дозы петлевых диуретиков. Часто оказывают благоприятное действие комбинации диуретиков (петлевого

диуретика с тиазидом). Для усиления мочегонного действия препаратов можно дополнительно назначать спиронолактон или другие калийсберегающие диуретики под контролем уровня калия в крови.

При терминальной стадии ХСН рассматривают возможность трансплантации сердца путем коронарной реваскуляризации, аневризмэктомии или операции на клапанах сердца. Кроме описанной терапии, можно назначить прерывистое лечение инотропными препаратами (β -адреностимуляторами, дофаминергическими агонистами и /или препаратами фосфодиэстеразы).

Лечение ХСН, обусловленной диастолической дисфункцией. На сегодняшний день основным направлением в лечении диастолической дисфункции является воздействие на основное сердечно-сосудистое заболевание.

Следует устранить тахикардию и восстановить синусовый ритм; пытаться лечить, начав с назначения β -блокатора для снижения ЧСС и увеличения длительности диастолы. С той же целью можно назначить верапамил. При подозрении на ишемию возможно применение нитратов. Диуретики и ритраты следует применять осторожно, чтобы не снизить преднагрузку и не уменьшать тем самым ударного объёма и минутного сердечного выброса. В этих случаях оправдана тактика постепенного снижения давления в левом предсердии (преднагрузки на ЛЖ) до появления первых признаков «фиксации» сердечного выброса (быстрой утомляемости при физической нагрузке). ИАПФ способны улучшить расслабление желудочков и оказывают отсроченное действие, приводя к обратному развитию гипертрофии. Поскольку прием диуретиков сопровождается избыточной активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, целесообразно их сочетание с иАПФ и/или спиронолактоном. Сердечные гликозиды при диастолической сердечной недостаточности противопоказаны, поскольку они могут способствовать дальнейшему ухудшению диастолического расслабления ЛЖ. Положительные инотропные средства (в том числе сердечные гликозиды) назначают только при сопутствующей систолической сердечной недостаточности.

У пациентов с диастолической дисфункцией большое значение имеет «удержание» синусового ритма. Это продиктовано той большой ролью, которая отводится миокарду левого предсердия в обеспечении нормальной переносимости физических нагрузок. Кроме того, именно левое предсердие является камерой основной «гемодинамической атаки» при диастолической дисфункции, что резко увеличивает вероятность возникновения мерцательной аритмии. Поэтому появление послед-

ней требует как можно быстрого восстановления синусового ритма (электрическая или медикаментозная кардиоверсия) с последующим как можно более долгим его удержанием (β -блокаторы, амиодарон).

У больных с диастолической дисфункцией ЛЖ большое значение имеет создание оптимальных условий для заполнения ЛЖ, что достигается с помощью адекватного урежения ЧСС. Данная мера является одним из самых простых и эффективных способов улучшения диастолической функции ЛЖ, поскольку приводит к увеличению продолжительности диастолы и нормализации диастолического заполнения ЛЖ. Для урежения и/или контроля ЧСС используют β -блокаторы или антагонисты кальция.

Наличие ИБС считается одним из главных факторов, предрасполагающих к возникновению диастолических нарушений. Поэтому улучшению активной релаксации при ИБС будет способствовать использование антиангинальных средств — нитратов, β -адреноблокаторов, антагонистов кальция, своевременная реваскуляризация миокарда.

У пациентов с АГ диастолическая дисфункция ЛЖ является ранним проявлением кардиальной дисфункции (гипертонического сердца), поэтому назначение гипотензивных препаратов, способных контролировать АД, уменьшать гипертрофию ЛЖ, будет способствовать нормализации диастолической функции ЛЖ. На гипертрофию ЛЖ наиболее эффективно воздействуют иАПФ и β -блокаторы.

Поступила 07.04.2003

НИЗКОМОЛЕКУЛЯРНЫЕ ГЕПАРИНЫ В АНТИТРОМБОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ Q-ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

М.И. Кожин, Л.И. Овчаренко, Л.Г. Кононенко

Харьковский государственный медицинский университет

Проведено изучение эффективности и безопасности антитромботической терапии острого инфаркта миокарда (ИМ) с использованием нефракционированного и низкомолекулярных гепаринов (эноксапарин и фраксипарин). Установлено преимущество низкомолекулярных гепаринов над стандартным нефракционированным гепарином в предотвращении протрагирования процесса и ретромбоза в остром периоде ИМ и положительное их влияние на гемодинамику и прогноз заболевания.

Ключевые слова: антитромботическая терапия, нефракционированный гепарин, низкомолекулярный гепарин.

Антитромботическая терапия, включающая внутривенное введение тромболитика, нефракционированного гепарина в сочетании с пероральным приемом аспирина, является в настоящее время стандартным методом лечения больных острым инфарктом миокарда (ИМ) [1, 2]. Однако лишь 26–27 % больных ИМ поступают в кардиологические стационары в наиболее подходящие для тромболитической терапии первые шесть часов от начала заболевания. Высокая цена тромболитических препаратов также значительно уменьшает количество больных, получающих тромболитическую терапию, и в результате в Украине лишь ограниченное число больных ИМ получают системный тромболизис.

Широко применяемый в настоящее время нефракционированный гепарин имеет ряд недостатков [1, 3], важнейшими из которых являются:

- непредсказуемость антикоагулянтного действия вследствие значительного связывания с белками и ингибированием тромбоцитарным фактором [4];
- «рикошет» гиперкоагуляции после отмены препарата;
- вызванная гепарином тромбоцитопения;
- возможная резистентность к гепарину у больных с высоким содержанием тромбоцитов.

В результате частота смертельных исходов острого ИМ составляет около 9 %. Ежегодно в Украине от острого ИМ умирает более 10 тыс. человек.

Данные метаанализа 20 рандомизированных исследований, проведенных в дотромболитическую эру, свидетельствуют о снижении смертности на $(17 \pm 7) \%$ и частоты реинфарктов на $(22 \pm 10) \%$ у больных ИМ, получавших гепарин, в сравнении с получавшими плацебо [4]. Убедительность доказательств эффективности гепарина позволила рабочей группе

Американского колледжа кардиологии рекомендовать раннее применение гепарина у больных ИМ даже тогда, когда тромболитическая терапия не проводится [5].

Исходя из успешного применения низкомолекулярных гепаринов при нестабильной стенокардии и инфаркте миокарда без зубца Q в клинических исследованиях TIMI 2A, TIMI 2B, ESSENCE, мы предприняли попытку изучения эффективности и безопасности применения низкомолекулярных гепаринов — эноксапарина и фраксипарина у больных, поступивших в первые сутки острого ИМ с зубцом Q [6].

Методы исследования. Методом случайной выборки больных распределили на две группы:

I группа — 76 чел., которым вводили внутривенно нефракционированный гепарин (НФГ) по следующей схеме: 10 000 МЕ струйно и затем капельно 40 000 МЕ (итого 50 000 МЕ) в первые сутки и по 40 000 МЕ капельно в последующие трое суток, при этом добивались повышения времени свертывания крови не менее чем в два раза и увеличения частично активированного тромбопластинового времени (ЧАТВ) до 55–85 с. В последующие пять суток гепарин вводили подкожно по 5 000 МЕ в четыре приема;

II группа (основная) — 73 чел., которым в течение четырех суток назначали один из двух низкомолекулярных гепаринов (НМГ):

- эноксапарин 80 мг дважды в сутки подкожно (39 чел.);
- фраксипарин по 0,8 мл подкожно дважды в сутки (34 чел.).

Все больные постоянно получали внутрь аспирин в дозе 125 мг/сут.

Между двумя сравниваемыми группами не было существенных различий в исходных показателях (таблица).

Оценку клинической эффективности антитромботической терапии проводили по ско-

*Клиническая характеристика
обследованных больных*

Показатель	1-я группа (НФГ)		2-я группа (НМГ)	
	абс. ч.	%	абс. ч.	%
Всего больных	76	100	73	100
Пол:				
муж.	62	82	62	84,9
жен.	14	18	11	15,1
Передний ИМ	48	63,2	46	63,0
Задний ИМ	26	34,2	24	32,9
Циркулярный ИМ	2	2,6	3	4,1
Средний возраст, лет	61,3		59,8	
Гипертоническая болезнь	51	67	24	53

рости эволюции и частоте развития осложнений острого периода ИМ. Для оценки ишемических и некротических процессов в миокарде использовали динамику болевого синдрома, степень отклонения сегмента ST от изоэлектрической линии в наиболее информативном отведении ЭКГ и уровень креатинфосфокиназы (КФК) в сроки до 12 ч от начала острого ИМ.

Систему гемостаза и показатели гемодинамики исследовали в 1, 3, 7, 10 и 21-е сутки заболевания. Динамику изменения содержания в плазме фибриногена (ФГ) изучали иммуноферментным методом с использованием коммерческих тест-систем; продуктов деградации фибрин-фибриногена (ПДФ), фибринолитической активности крови (ФАК), стабильного метаболита тромбосана A_2 – TXB_2 и бета-тромбоглобулина (БТГ) — иммунологическим методом. Количественная характеристика эхокардиограммы включала определение конечного систолического и диастолического размеров левого желудочка, фракции выброса левого желудочка.

Результаты статистически обработаны с использованием *t*-критерия Стьюдента.

Результаты. В первые пять суток после применения эноксапарина и фраксипарина эволюция ЭКГ-картины ИМ в наиболее информативном отведении ЭКГ происходила соответственно на 27 и 32 % быстрее ($p < 0,05$), чем у больных, получавших нефракционированный гепарин, что можно объяснить эффективным предотвращением протрагирования коронаротромбоза, улучшением микроциркуляции.

Сравнение особенностей клинического течения госпитального периода острого ИМ у пациентов обеих групп свидетельствует о более низкой частоте протрагирования ИМ во время

терапии низкомолекулярными гепаринами. Общее число ретромбозов у больных, получавших фраксипарин и эноксапарин, за весь период пребывания в стационаре составляло соответственно 5,8 и 5,1 %, а при назначении нефракционированного гепарина — 10,5 %.

При выписке фракция выброса у больных, получавших низкомолекулярный гепарин (как фраксипарин так и эноксапарин), превышала таковую у пациентов, получавших нефракционированный гепарин, в среднем на 7 %, что можно объяснить восстановлением функции «гибернирующего» миокарда и уменьшением числа рецидивов ИМ.

Конечная оценка эффективности любого вида терапии определяется по её влиянию на летальность больных. В нашем исследовании у больных, получавших нефракционированный гепарин, летальность составляла 10,5 %; фраксипарин — 8,8 %, эноксапарин — 7,6 %.

Введение антитромботических препаратов значительно изменяло состояние свертывающей системы крови, увеличивая риск появления кровотечений. Частота геморрагических осложнений в целом была выше среди больных, получавших фракционированный гепарин: фраксипарин — 11,8 % и эноксапарин — 12,8 %, против 5,3 % — нефракционированный гепарин на протяжении времени, пока больные получали исследуемую терапию, в основном из-за кровоизлияний и гематом в местах инъекций.

Динамика изучаемых показателей гемостаза у больных, получавших и нефракционированный и низкомолекулярный гепарин, была однонаправленной и характерной для действия гепарина в целом: удлинялось ЧАТВ, снижался уровень ФГ, несколько повышалось содержание ПДФ, постепенно снижалось содержание TXB_2 и БТГ. К 7-м суткам у пациентов, получавших нефракционированный гепарин, наблюдалась повторная активация тромбоцитарного гемостаза с повышением содержания TXB_2 и БТГ и тем самым, несмотря на применение аспирина, создавалась потенциально тромбогенная ситуация.

После отмены фраксипарина и эноксапарина умеренно снижалась ФАК, повышались концентрация ФГ, содержание TXB_2 и БТГ, однако степень нарастания этих изменений была менее выраженной, чем в группе пациентов, получавших нефракционированный гепарин ($p < 0,05$). Так, концентрация ФГ на 7-е сутки в этих группах составляла $(3,5 \pm 0,3)$ и $(3,6 \pm 0,3)$ г/л против $(4,3 \pm 0,2)$ г/л в группе больных, леченных нефракционированным гепарином ($p < 0,05$).

Обсуждение результатов. Проведенное исследование показало, что как нефракционированный гепарин, так и низкомолекулярные гепарины достоверно предотвращают протра-

гирование процесса в остром периоде ИМ, однако после отмены нефракционированного гепарина наблюдается повторная активация тромбоцитарного гемостаза и, как следствие, чаще отмечаются рецидивы ИМ.

Сравнение различных методов введения нефракционированного гепарина показало, что лишь непрерывное внутривенное введение его с увеличением ЧАТВ в 1,5–2,0 раза по сравнению с нормой предотвращало риск протрагирования ИМ.

Рецидивирующие кардиалгии на протяжении первых трех суток заболевания чаще наблюдались у пациентов, получавших нефракционированный гепарин (31,6 %), в то время как у пациентов, получавших эноксапарин и фраксипарин, значимых различий в частоте кардиалгий не отмечалось (20,0 и 22,2 % соответственно).

У пациентов, получавших низкомолекулярный гепарин, заметно снижался как риск внезапной смерти (на 19,8 %), так и развитие повторного ИМ (на 25,5 %) в течение года после перенесенного ИМ.

Показатели сердечного выброса и сократимости миокарда оказались более высокими в группе больных, получающих низкомолеку-

лярный гепарин. Этот эффект можно объяснить восстановлением функции «гиберирующего» миокарда вследствие улучшения микроциркуляции и открытия коллатералей.

Применение нефракционированного гепарина оказалось крайне обременительным для пациентов, поскольку было эффективным лишь при длительном непрерывном внутривенном капельном введении препарата и требовало регулярной коррекции дозы путем определения ЧАТВ.

Выводы

Низкомолекулярные гепарины (фраксипарин и эноксапарин) могут быть с успехом применены у больных ИМ с зубцом Q, так как обладают выраженным и устойчивым антикоагулянтным эффектом, подкожное введение их дважды в сутки эффективно, удобно (в отличие от нефракционированного гепарина) и безопасно.

Отмена низкомолекулярных гепаринов, в отличие от стандартного гепарина, не вызывает всплеска клинически значимого повышения коагуляции. Их назначение положительно влияет на параметры внутрисердечной гемодинамики больных острым инфарктом миокарда.

Список литературы

1. Амосова Е.Н., Дыкун Я.В., Мишалов В.Г. Руководство по тромболитической терапии. К.: IT-studio, 1998. 168 с.
2. Kaplan K., Darison R., Parker M. et al. Role of heparin after intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Amer. J. Cardiology 1987; 59: 241–244.
3. Blaisdell F.W. Heparin — controversies and misconceptions. Cardiovascular surgery 1996; 4: 691–700.
4. MacMahon S., Collins R., Knight C. et al. Reduction in major morbidity by heparin in acute myocardial infarction (abstr.). Circulation 1988; Suppl. 2: 98.
5. ACC/AHA Task Force. Guidelines for the early management of patient with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology. Amer. Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures. J. Amer. Coll. Cardiol. 1990; 16: 249–292.
6. TIMI Research Group: Immediate versus delayed catheterization and angioplasty following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: TIMI 2A results. JAMA 1988; 260: 2849–2858.

НИЗЬКОМОЛЕКУЛЯРНІ ГЕПАРИНИ В АНТИТРОМБОТИЧНІЙ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ Q-ІНФАРКТ МІОКАРДА

М.І. Кожин, Л.І. Овчаренко, Л.Г. Кононенко

Проведено вивчення ефективності та безпеки антитромботичної терапії гострого Q-інфаркту міокарда з використанням нефракціонованого та низькомолекулярних гепаринів. Установлено перевагу низькомолекулярних гепаринів над стандартним нефракціонованим гепарином в запобіганні поширення некрозу і ретромбозу в гострому періоді інфаркту міокарда та позитивний вплив їх на гемодинаміку та прогноз захворювання.

Ключові слова: антитромботична терапія, нефракціонований гепарин, низькомолекулярний гепарин.

UNFRACTIONATED HEPARIN IN ANTITHROMBOTIC THERAPY OF PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

М.І. Kozhin, L.I. Ovcharenko, L.G. Kononenko

The effectiveness and safety of antithrombotic therapy of acute myocardial infarction with the application of low-molecular-weight heparin and unfractionated heparin was studied. It has been established that low-molecular-weight heparin is not inferior to unfractionated heparin according to antithrombotic therapy and surpasses it on influence of the intracardial hemodynamics and prognosis of the disease.

Key words: antithrombotic therapy, unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin.

Поступила 07.04.2003

РОЛЬ НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ В ВОЗНИКНОВЕНИИ АРИТМИЙ У БОЛЬНЫХ С ПРОЛАПСОМ МИТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

*П.Г. Кравчун, В.Д. Немцова, О.С. Шевченко,
Г.Ю. Панченко В.И. Молодан*

Харьковский государственный медицинский университет

Изучены нейрогуморальная регуляция и водно-электролитный баланс у больных с ПМК независимо от степени проявления и с нарушениями сердечного ритма. Показано достоверное повышение содержания ЭДФ при пониженном уровне Na^+ - K^+ -АТФазы, понижение уровня калия и магния, повышение уровня кальция и натрия у больных с ПМК и аритмиями. Полученные данные свидетельствуют в пользу теории об участии нейрогуморального и электролитного дисбаланса в генезе аритмий при ПМК.

Ключевые слова: *нейрогуморальная регуляция, водно-электролитный баланс, нарушения сердечного ритма.*

Идиопатический пролапс митрального клапана (ИПМК), по современным представлениям, является частью генетически обусловленного симптомокомплекса, характеризующегося вегетативной дисрегуляцией, соединительнотканной дисплазией, психопатологическими нарушениями [1, 2]. Несмотря на длительное благоприятное течение, ИПМК может приводить к серьезным нарушениям ритма и проводимости. Следует отметить, что нарушения сердечного ритма в покое выявляются в 50 % случаев, а при физической нагрузке — в 75 % [1–3]. Механизмы нарушения сердечного ритма при ПМК до сих пор изучены недостаточно. Установлено, что патогенетическим фактором, способствующим пролабированию створок митрального клапана, может явиться гиповолемия, что приводит к снижению сердечного выброса, гипотонии [3, 4].

Полагают, что существует два механизма объемозависимой регуляции натрия. Один связан с предсердным натрийуретическим фактором, впервые описанным в 1981 г. A. de Bold и соавт., который активирует гуанилатциклазу на уровне специфических рецепторов, другой — с натрийуретическим гормоном (или эндогенным дигиталисоподобным фактором), который угнетает Na^+ , K^+ -АТФазу и имеет экстракардиальное происхождение [5, 6]. В последние годы появились данные о том, что выделенный из сердца ЭДФ специфически взаимодействует с рецепторами для гликозидов в миокарде желудочков, таким образом участвуя в регуляции сократимости сердца [1, 3]. Недавно было показано, что при остро возникающей ишемии миокарда происходит угнетение Na^+ , K^+ -АТФазы мембран миокардиоцитов [7]. Угнетение одного из ключевых ферментов

клеточной мембраны, реализующееся как сопряжение процессов возбуждения-сокращения, так и неконтролируемое высвобождение нейромедиатора норадреналина из нервных терминалей, может явиться важным фактором аритмогенеза [6–9]. Большинство электрофизиологических эффектов, возникающих при нарушении функций натрийкалиевого насоса, создают предпосылки для образования анатомического субстрата аритмии в соответствии с механизмом повторного входа и триггерной активности [9–12]. Все эти факты привели нас к предположению о возможном участии ЭДФ и в патогенезе аритмий, возникающих при ПМК.

В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение роли нейрогуморальной регуляции, а именно уровней эндогенного дигоксиподобного фактора (ЭДФ), активности Na^+ , K^+ -АТФазы у больных с ПМК и аритмиями.

Материал и методы. Обследовано 122 больных с ПМК различной степени выраженности, из них 27 женщин и 95 мужчин, средний возраст которых ($22 \pm 2,1$) года. Всем пациентам проводили эхокардиографическое исследование в М- и В-режимах на аппарате ТИ628АМ (Украина). Параметры рассчитывали по общепринятой методике. Для исключения сопутствующей патологии, а также для исключения вторичного ПМК всем больным проводили тщательное общеклиническое и лабораторно-инструментальное исследование. Концентрацию ЭДФ и активность Na^+ - K^+ -АТФазы мембран эритроцитов в плазме крови определяли спектрофотометрическим методом. Натрий и калий в плазме крови определяли с помощью метода пламенной фотометрии на фотометре ПАФ-2; кальций и магний — комплексоно-

метрическим методом. Для выяснения влияния величины пролапса на изучаемые показатели обследованные были разделены на три группы: 1-я — больные с ПМК 1-й степени (72 чел.); 2-я — больные с ПМК 2-й степени (50 чел.); 3-я (контрольная) — 20 практически здоровых людей такого же возраста. Полученные данные обработаны методом вариационной статистики.

Результаты. Проведено сравнительное исследование уровней ЭДФ, $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазы}$, калия, натрия, магния, кальция у больных с различной степенью ПМК и у здоровых лиц контрольной группы. Полученные данные (табл. 1) свидетельствуют, что при ПМК имеют место значительные нарушения нейрогуморальной регуляции и электролитного баланса, которые тем больше, чем выше степень пролабирования. Обращает внимание высокая степень достоверности различий для большей части исследуемых показателей.

Для изучения роли нейрогуморальной регуляции и электролитного баланса в аритмогенезе при ПМК больных разделили на две группы: без нарушения сердечного ритма (68 чел.) и с наличием аритмий (54 чел.). Проведен анализ содержания ЭДФ, активности $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазы}$ и состояния электролитного баланса у больных с ПМК, имеющих ЭКГ-критерии различных нарушений сердечного ритма независимо от сте-

пени пролабирования. Результаты проведенного анализа (табл. 2) свидетельствуют, что содержание ЭДФ у больных с ПМК, имеющих ЭКГ-критерии различных нарушений сердечного ритма, выше, чем у больных с ПМК без аритмий. При оценке содержания $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазы}$ наблюдается обратная тенденция — в группе больных с аритмиями степень угнетения $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазы}$ выше, чем в группе больных без аритмий. Обнаружено увеличение плазменного содержания натрия и снижение уровня калия у больных с нарушениями ритма сердца. Поскольку частым явлением у больных с ПМК является гипотония, а ее причиной считается гиповолемия, то эта задержка натрия может являть собой компенсаторный механизм, направленный на поддержание ОЦК. Однако наряду с угнетением $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазы}$ происходит системное угнетение активности натрийкалиевого насоса, в том числе и в мембранах кардиомиоцитов, что создает предпосылки для электролитной и, как следствие, электрической нестабильности миокарда. Снижение уровня магния и повышение уровня кальция у больных с ПМК с аритмиями подтверждает мнение об имеющемся у них водно-электролитном дисбалансе по сравнению с такой же категорией больных, но без нарушений ритма сердечной деятельности.

Таблица 1. Показатели нейрогуморальной регуляции у пациентов с ПМК и здоровых лиц

Показатель	Группы		
	Контрольная (n=20)	1-я (n=72)	2-я (n=50)
ЭДФ, мкмоль/л	23,50±0,53	41,009 ±5,940*	41,80±4,79*
$\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФаза}$, нмоль/л	3,60±0,21	3,402 ±0,380*	3,313±0,390*
Са, нмоль/л	2,235±0,010	3,151±0,410*	2,726±0,440**
Mg, нмоль/л	1,36±0,11	1,399±0,180	1,235±0,170* **
К, нмоль/л	4,45±0,32	3,520±0,356*	3,927±0,438*
Na, нмоль/л	143,50±2,23	130,694±10,340*	137,693±10,320

Примечание. $p < 0,05$; * достоверность различий между больными и здоровыми лицами; ** между группами больных.

Таблица 2. Показатели нейрогуморальной регуляции и электролитного баланса у больных с ПМК, с нарушениями ритма сердечной деятельности и без аритмий

Показатель	Больные без нарушения ритма (n=68)	Больные с нарушением ритма (n=54)
ЭДФ, мкмоль/л	41,11±3,95	43,25±3,66**
$\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФаза}$, нмоль/л	3,40±0,27	3,290±0,267*
Са, нмоль/л	2,90±0,29	3,04±0,49
Mg, нмоль/л	1,34±0,14	1,300±0,143
К, нмоль/л	3,71±0,32	3,69±0,39
Na, нмоль/л	133,60±8,12	134,360±8,049

Примечание. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

В то же время анализ данных табл. 2 показывает, что различия с высокой степенью статистической достоверности имеются только для уровней ЭДФ ($p < 0,01$) и $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазы}$ ($p < 0,05$). Для остальных показателей полученные различия статистически слабо различимы или вовсе не различимы.

Список литературы

1. Мартынов А.И., Степура О.Б., Остроумова О.Д. и др. Пропалс митрального клапана. Ч. II. Нарушения ритма и психологический статус. Кардиология 1998; 2: 74–81.
2. Стржаков Г.И. Пропалс митрального клапана. Вопросы ревматизма 1982; 2: 71–74.
3. Мартынов А.И., Степура О.Б., Ролк Н.Л. и др. Особенности клинической картины у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана и с аномально расположенными хордами. Клиническая медицина 1996; 2: 12–19.
4. Schatz I.J., Ramanathan S., Villagomez R. et al. Orthostatic hypotension, catecholamines and alpha-adrenergic receptors in mitral valve prolapse. West. J. Med. 1990; 2: 37–40.
5. Амиазов В.А., Хирмаков В.Н., Щербак А.И. и др. Натрийуретические гормоны (предсердный и дигиталисоподобный) у больных с артериальной гипертензией в условиях функциональных нагрузок. Кардиология 1992; 32, 1: 56–60.
6. Багров А.Я., Ганелина И.Е., Никифорова К.А. и др. Противоаритмический эффект антител к дигоксину при экспериментальном инфаркте миокарда. К вопросу об аритмогенном действии эндогенного дигоксиподобного фактора. Диагностика и лечение инфаркта миокарда. Тбилиси, 1987: 117–179.
7. Багров А.Я., Жабко Е.П., Маслова М.Н. и др. Роль эндогенного дигоксиподобного фактора в регуляции кровообращения и происхождении аритмий при ишемии миокарда. Тер. архив 1989; 7: 84–89.
8. Багров А.Я., Кузнецова Е.А., Федорова О.В. Эндогенный дигоксиподобный фактор при инфаркте миокарда. Клиническая медицина 1996; 4: 15–17.
9. Corrado D., Nava A., Basso C. et al. Arrhythmogenic myocardial substrate in young sudden death victims with apparently isolated mitral valve prolapse. Eur. Heart J. 1994; 15: 55–56.
10. Hamlyn J., Manunta P. Ouabain, digitalislike factors and hypertension. J. Hypertens. 1992; 10, Suppl. 7: 99–111.
11. Kligfield P., Levy D., Devereux R.B. et al. Arrhythmias and sudden death in mitral valve prolapse. Am. Heart. J. 1987; 113: 1298–1307.
12. Ludens J., Kolbasa K., Hamlyn J. Digitalislike factor and ouabainlike compound in plasma of volume-expanded dogs. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1993; 22, Suppl. 2: 38–41.

РОЛЬ НЕЙРОГУМОРАЛЬНИХ ФАКТОРІВ У ВИНИКНЕННІ АРИТМІЙ У ХВОРИХ НА ПРОЛАБУВАННЯ МІТРАЛЬНОГО КЛАПАНА

П.Г. Кравчун, В.Д. Немцова, О.С. Шевченко, Г.Ю. Панченко В.І. Молодан

Вивчено нейрогуморальну регуляцію та водно-електролітний баланс у хворих на ПМК незалежно від ступеня проявлення із порушенням серцевого ритму. Показано імовірне збільшення вмісту ЕДФ при зниженому рівні $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазы}$, зниження рівня калію та магнію, підвищення рівня кальцію та натрію у хворих на ПМК з аритміями. Отримані дані свідчать на користь теорії про участь нейрогуморального та електролітного дисбалансу в генезі аритмій при ПМК.

Ключові слова: нейрогуморальна регуляція, водно-електролітний баланс, порушення серцевого ритму.

ROLE OF NEUROHUMORAL FACTORS IN APPEARANCE OF ARRHYTHMIAS IN PATIENTS WITH MITRAL VALVE PROLAPSE

P.G. Kravchun, V.D. Nemtsova, O.S. Shevchenko, G.Yu. Panchenko, V.I. Molodan

Neurohumoral regulation and electrolyte balance in the patients with mitral valve prolapse (MVP) and different breaches of heart rhythm have been studied. It was demonstrated that patients with MVP and arrhythmias had significant increasing level of EDLF, decreasing level of $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-АТФазы}$, decreasing levels of potassium and magnesium, raising levels of calcium and sodium. This data confirmed the theory of participation of neurohumoral regulation and electrolyte balance in genesis of arrhythmias in MVP.

Key words: neurohumoral regulation, electrolyte balance, breaches of heart rhythm.

Поступила 07.04.2003

ОТЯГОЩЕННАЯ НАСЛЕДСТВЕННОСТЬ КАК ФАКТОР РИСКА ПРОГРЕССИРУЮЩЕГО ТЕЧЕНИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Л.А. Лапшина, В.И. Молодан, О.В. Петюнина

Харьковский государственный медицинский университет

Обследован 371 больной артериальной гипертензией (АГ), из них у 162 диагностирована пограничная АГ, у 125 — гипертоническая болезнь (ГБ) I ст., у 84 — ГБ II ст. Выявлено, что при ранних стадиях АГ с отягощенной наследственностью (ОН) по сравнению с АГ без нее имеется ряд отличий в структуре гемодинамики, морфофункциональных показателях миокарда. Для АГ с ОН характерен определенный спектр нейрогуморальных нарушений, которые включают активацию симпатoadреналовой системы, снижение активности ренина плазмы, уровней ПГЕ₁, 6-кето-ПГФ_{2α}, активности калликреина. Фенотипические различия гуморальных факторов при АГ с ОН и без ОН усугубляются при нагрузочных тестах. Динамика указанных нарушений по мере утяжеления АГ позволяет считать вариант АГ с ОН моделью ускоренного развития болезни, что определяет значение ОН как фактора риска прогрессирующего варианта АГ во всех её стадиях.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, отягощенная наследственность, гемодинамика, нейрогуморальные системы регуляции.

Среди факторов сердечно-сосудистого риска при артериальной гипертензии (АГ) можно выделить следующие: эпидемиологические — отягощенная наследственность, избыточная масса тела, возраст, избыточное потребление соли, малоподвижный образ жизни, употребление алкоголя и курение; клинические — гипертрофия левого желудочка, микроальбуминурия, гиперфильтрация, инсулинорезистентность, гиперлипидемия, тахикардия, повышенный уровень АД, и патогенетические — центральная и периферическая гемодинамика, нейрогуморальные механизмы, эндотелиальная дисфункция, баланс электролитов. Наиболее верифицированным фактором риска при АГ является отягощенная наследственность (ОН). Помимо генных механизмов, существуют следующие фенотипические признаки: гиперкатехоламинемия, дефицит калликреина, простагландин E₁ (ПГЕ₁), предсердный натрийуретический фактор (ПНУФ), эндогенный дигиталисоподобный фактор. Вопросы соотношения вазопрессорных и вазодилататорных систем, функциональных и гемодинамических показателей с ОН при АГ освещены в ряде работ, их знание необходимо не только для понимания патогенеза АГ, но и для планирования профилактических мероприятий [1, 2].

Целью настоящего исследования явилось изучение состояния центральной и периферической гемодинамики, морфофункциональных показателей миокарда, симпатoadреналовой, ренин-ангиотензиновой, калликреин-кининовой системы, эйкозаноидов при пограничной и стабильной АГ в зависимости от ОН.

Материал и методы. Обследован 371 больной АГ в возрасте от 18 до 42 лет, из них у 162 пациентов диагностирована пограничная АГ (ПАГ), у 125 — гипертоническая болезнь (ГБ) I ст., у 84 — ГБ II ст. (ВОЗ, 1999). Контрольную группу составили 52 практически здоровых лица того же возраста.

Состояние центральной и периферической гемодинамики исследовали методами тетраполярной грудной реографии [3] и окклюзионной плевизмографии, морфофункциональные показатели миокарда определяли методом эхокардиографии. Уровни активности ренина плазмы (АРП), концентрации альдостерона, ПГЕ₁, простагландина Ф_{2α} (ПГФ_{2α}), тромбоксана В₂ (ТхВ₂), 6-кето-ПГФ_{1α} определяли радиоиммунным методом, суточную экскрецию адреналина и норадреналина — флюорометрическим методом [4], активность калликреина — спектрофотометрическим методом [5], уровень карбоксипептидазы N — спектрофлуорометрическим методом [6]. Проведены следующие виды нагрузочных проб: велоэргометрия, психоэмоциональная нагрузка (ПЭН), «информационная проба» [7]. Полученные результаты статистически обработаны с использованием t-критерия Стьюдента, а также методами корреляционного анализа.

Анализ фенотипических признаков при ранних стадиях АГ (РСАГ), проведенный в зависимости от ОН, включал изучение нейрогуморальных систем, реакции на функциональные пробы.

Результаты и их обсуждение. При ПАГ ОН выявлена у 59 (36,4 %) больных, при ГБ I ст. —

у 66 (52,8 %), при ГБ II ст. — у 51 (60,7 %). Ангипатия сосудов сетчатки при ПАГ с ОН определена в 28,9 %, при ПАГ без ОН — в 10,6 % случаев; при ГБ I ст. с ОН — в 34,2 %, при ГБ I ст. без ОН — в 15,1 % случаев; при ГБ II ст. с ОН — в 58,7 %, при ГБ без ОН — в 55,3 % случаев. Уровень клубочковой фильтрации (КФ) при ПАГ с ОН составил $(169,6 \pm 12,8)$ мл/мин, при ПАГ без ОН — $(155,3 \pm 10,2)$ мл/мин ($p < 0,05$); у больных ГБ I и II ст. КФ в зависимости от ОН не различалась. Представленные результаты свидетельствуют о том, что генерализованное вовлечение сосудистой системы, в том числе почек, в дисрегуляторный процесс является характерной чертой РСАГ с ОН.

Структура центральной и периферической гемодинамики в зависимости от ОН была различной в зависимости от распределения типов гемоциркуляции и темпов прогрессирования гипертонической перестройки сосудистой системы [8]. При ПАГ с ОН гиперкинетический тип диагностирован у 44,1 % пациентов, эукинетический — у 37,2 %, гипокинетический — у 18,6 %; при ПАГ без ОН — в 24,3, 56,8 и 18,9 % случаев соответственно. Скорость кровотока в покое у пациентов с ПАГ при наличии ОН оказалась достоверно выше, чем без ОН ($p < 0,05$). Следовательно, ПАГ с ОН отличалась более высокими показателями инотропной функции сердца с адекватным снижением удельного периферического сопротивления (УПС) и функциональными изменениями регионарного сосудистого сопротивления. При ГБ I ст. с ОН гиперкинетический тип установлен у 28,2 % больных, эукинетический — у 65 %, гипокинетический — в 21,8 %; при ГБ I ст. без ОН — в 42,8; 47,6 и 9,6 % случаев соответственно. Регионарное сосудистое сопротивление в покое и в условиях реактивной гиперемии оказалось достоверно выше при ГБ I ст. с ОН, чем без ОН ($p < 0,01$; $p < 0,05$). Наряду с перераспределением соотношения типов гемодинамики при ГБ I ст. с ОН и без ОН наблюдается тенденция к уравниванию показателей центральной гемодинамики, однако при этом уровень УПС у больных с ОН достоверно превышает таковой в группе без ОН ($p < 0,05$). При ГБ II ст., независимо от ОН, преобладает гипокинетический тип циркуляции, однако при наличии ОН его характеристики ярче, в частности, определено более выраженное снижение инотропной функции ($p < 0,05$), энергетических затрат сердца и достоверно более высокие значения УПС ($p < 0,05$) и регионарного периферического сопротивления ($p < 0,01$).

Анализ совокупности полученных данных позволяет считать, что эволюция нарушений гемодинамики при РСАГ различна в зависимости от ОН: при ПАГ с ОН преобладает гипер-

кинетический тип со сниженным УПС, который при ГБ I ст. с ОН сменяется эукинетическим типом с возрастающим УПС, в дальнейшем при ГБ II ст. с ОН наблюдается более ярко выраженный гипокинетический тип с увеличенным УПС в сравнении с ГБ II ст. без ОН. При ПАГ без ОН преобладает эукинетический тип с нормальным УПС, при ГБ I ст. без ОН — преимущественно гиперкинетический со сниженным УПС, при ГБ II ст. без ОН — гипокинетический тип с увеличенным УПС, но с меньшими значениями СИ и УПС, чем при ГБ II ст. с ОН. Получается, что при ПАГ с ОН формируется начальный гипертонический тип гемодинамики с гиперкинетическим типом, который в силу более быстрого изнашивания или перехлеста компенсации переходит с гипертензии сердечного выброса в гипертензию сопротивления, что ассоциируется с ускоренной в сравнении с группами без ОН трансформацией функциональных нарушений в структурные сосудистые и прогрессирующим развитием АГ.

Реакция АД на функциональные тесты (велоэргометрия и ПЭН) при ПАГ и ГБ I ст. в зависимости от ОН различалась, у больных ГБ II ст. с ОН и без ОН различий не было выявлено. По результатам велоэргометрии, при ПАГ с ОН на пике нагрузки ДАД и СДД достоверно превышали таковые в группе без ОН ($p < 0,01$; $p < 0,05$); САД, ЧСС имели тенденцию к повышению. У больных ГБ I ст. с ОН достоверно отличались САД, СДД, ЧСС ($p < 0,01$; $p < 0,05$; $p < 0,05$), недостоверно — ДАД и диаметр предсердия (ДП) в сравнении с таковыми в группе ГБ I ст. без ОН. Анализ ПЭН в зависимости от ОН показал тенденцию к более высоким показателям САД, ДАД во время ПЭН у больных ПАГ, ГБ I ст., ГБ II ст. с ОН, достоверными оказались различия САД во время нагрузки во всех группах ($p < 0,05$) и САД после нагрузки при ГБ I ст. ($p < 0,01$). Результаты изменений АД при велоэргометрии и ПЭН свидетельствуют о более выраженной реактивности сердечно-сосудистой системы на экзогенные воздействия при РСАГ с ОН, при дозированной физической нагрузке (ДФН) это связано с перераспределением кровообращения и системным нейрогуморальным ответом, при ПЭН — усиленным эмоциональным раздражением бета-адренергических структур.

Найдена зависимость между ОН и эхокардиографическими показателями миокарда [9]. Суммируя данные по морфофункциональным показателям миокарда при ПАГ с ОН в сравнении с ПАГ без ОН, определили достоверное увеличение таких показателей, как толщина задней стенки левого желудочка в диастолу (ТЗСЛЖД), толщина межжелудочковой перегородки в диастолу (ТМЖПД),

амплитуда задней стенки левого желудочка (АЗСЛЖ), амплитуда межжелудочковой перегородки (АМЖП), масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ), фракция выброса (ФВ) и достоверное снижение конечно-диастолического давления (КДД) и конечно-диастолический объем (КДО). При ГБ I ст. с ОН в сравнении с группой без ОН были достоверно более высокими ТЗСЛЖД, ТМЖПД, ММЛЖ, КДО, КДД и отсутствовали отличия в АЗСЛЖ, АМЖП, ФВ, Vcf. У больных ГБ II ст. с ОН определено достоверное увеличение ММЛЖ, ТМЖПД, КДД, КСО и снижение ФВ в сравнении с ГБ II ст. без ОН. Представленные результаты показывают, что при ПАГ с ОН в отличие от ПАГ без ОН начало процесса гипертонического ремоделирования миокарда сочетается с увеличением инотропизма сердца и гиперкинетическим его состоянием. Стабильная АГ (ГБ I и ГБ II ст.) с ОН характеризуется более высокими показателями, а следовательно, и более быстрыми темпами развития гипертрофических изменений, увеличения камеры левого желудочка, а также снижения сократимости миокарда, то есть изменением геометрии сердца в сравнении с группой без ОН. Указанное подтверждает положение о том, что увеличенные ММЛЖ, ТЗСЛЖ, ТМЖП при ПАГ являются факторами риска и маркерами прогрессирования ПАГ в ГБ.

Согласно данным [10] при ПАГ и ГБ I ст. с ОН происходит достоверное увеличение суточной экскреции адреналина и норадреналина в отличие от больных без ОН; при ГБ II ст. с ОН и без ОН разницы в их содержании не было. Полученные результаты подтверждают связь ОН с гиперфункцией симпатoadренальной системы при РСАГ, что, несмотря на существующие противоречия, было показано большинством авторов [11, 12]. Положительная корреляция при ПАГ с ОН между СИ и объемной скоростью выброса (ОСВ) и экскрецией адреналина ($r = +0,53$; $r = +0,61$), СИ и экскрецией норадреналина ($r = +0,68$) свидетельствует о том, что катехоламины участвуют в формировании гиперкинетического типа циркуляции, свойственного ПАГ с ОН. При ПАГ без ОН, а также при ГБ I и ГБ II ст. корреляция между катехоламинами и СИ отсутствовала. В связи с этим увеличение суточной экскреции катехоламинов (адреналина и норадреналина) как интегральных показателей функционирования симпатoadренальной системы у пациентов с ПАГ в целом может быть неблагоприятным показателем эволюции предболезни в стабильную гипертензию.

Состояние РАС в зависимости от ОН определяли по уровню АРП, КП-N, концентрации альдостерона. При ПАГ, ГБ I ст. и ГБ II ст. с ОН АРП оказалась ниже, чем в группах без

ОН, разница достоверна при ГБ I ст. ($p < 0,05$) и ГБ II ст. ($p < 0,01$). Установлено достоверное снижение натрийуреза при ГБ I ст. и ГБ II ст. с ОН и тенденция к его снижению при ПАГ с ОН. То есть более низкие уровни АРП при АГ с ОН в сочетании со снижением натрийуреза свидетельствуют о более выраженном функционировании объем-натрийзависимых механизмов при АГ с ОН, чем при АГ без ОН ($p < 0,05$). Не найдено различий в показателях КП-N и альдостерона в зависимости от ОН во всех группах. Этот факт свидетельствует о том, что наряду с выбросом ренина, который является начальным звеном каскада активации РАС, другие ее компоненты могут изменяться автономно, независимо от пускового фактора в результате функционирования других стимулирующих и ингибирующих механизмов. Некоторые отличия РАС в зависимости от ОН выявлены при функциональных пробах. По результатам ДФН при ПАГ и ГБ I ст. амплитуда реакции АРП, альдостерона в зависимости от ОН не различались, можно отметить недостоверную тенденцию к снижению реакции КП-N при наличии ОН. ПЭН вызывала снижение АРП при ПАГ с ОН в 2 раза меньше, чем при ПАГ без ОН, что может быть связано со снижением ингибирования симпатических воздействий на синтез ренина через ослабление стресс-лимитирующего действия β -эндорфина.

Активность калликреина при ПАГ, ГБ I ст. и ГБ II ст. с ОН оказалась ниже, чем в группах без ОН, при этом разница была достоверной при ПАГ и ГБ II ст. ($p < 0,05$ в обоих случаях). Полученные результаты подтверждают существующие представления о генетической дефектности калликреин-кининовой системы при АГ [9], особо следует отметить ее значение в стадии предболезни. При проведении велоэргометрии при ПАГ и ГБ I ст. с ОН происходило снижение активности калликреина, у пациентов без ОН активность калликреина либо не изменялась либо, чаще всего, увеличивалась. У больных ГБ II ст. с ОН амплитуда снижения активности калликреина при ДФН оказалась больше, чем при ГБ II ст. без ОН. По результатам ПЭН определена тенденция к более выраженному снижению активности калликреина во всех группах больных с ОН по сравнению с группами без ОН, достоверными эти изменения были только при ГБ II ст.

Анализ системы эйкозаноидов в зависимости от ОН при РСАГ показал следующее. В базальных условиях при ПАГ с ОН в сравнении с ПАГ без ОН наблюдалось достоверное снижение уровня ПГЕ₁ ($p < 0,01$), тенденция к снижению 6-кето ПГФ_{2 α} , при этом уровни ПГФ_{2 α} и ТхВ₂ не различались. При ГБ I ст. с ОН также отмечается достоверное снижение

уровня ПГЕ₁ ($p < 0,05$) в сравнении с таковым при ГБ I ст. без ОН, различия остальных эйкозаноидов были незначительными. При ГБ II ст. с ОН определены более низкие значения ПГЕ₁ ($p < 0,05$) и ПГФ_{2 α} ($p < 0,05$), уровни 6-кето-ПГФ_{1 α} и ТхВ₂ в зависимости от ОН не различались. Таким образом, определяется наследственная дефектность образования ПГЕ₁, уровень которого, во-первых, снижается по мере прогрессирования АГ, во-вторых, во всех стадиях АГ имеет более низкие значения при ОН. По результатам ДФН, при ПАГ с ОН наблюдалась меньшая степень прироста ПГЕ₁, при ГБ I ст. с ОН — большая степень снижения его уровня, у больных ГБ II ст. с ОН и без ОН не найдено различий между реакцией ПГЕ₁ на ДФН. Изменения уровня ПГФ_{2 α} в результате велоэргометрии способствуют снижению амплитуды реакции при ПАГ, ГБ I и ГБ II ст. ($p < 0,05$) во всех трех случаях с ОН. Динамика уровня 6-кето ПГФ_{1 α} в результате велоэргометрии характеризовалась при ПАГ и ГБ I ст. с ОН меньшей амплитудой прироста, при ГБ II ст. с ОН — большей степенью снижения. Уровень ТхВ₂ во всех группах с ОН отличался большей степенью реакции в результате ДФН.

В результате ПЭН при ПАГ, ГБ I ст. и ГБ II ст. с ОН наблюдалось более выраженное снижение уровней ПГЕ₁ и ПГФ_{2 α} в сравнении с таковыми в группах без ОН, при этом у пациентов с ПАГ было достоверное снижение ПГЕ₁ ($p < 0,05$), различия в реакции ПГФ_{2 α} были достоверными на всех стадиях АГ ($p < 0,05$).

Полученные результаты свидетельствуют о существовании при АГ определенных фенотипических признаков локальных гормонов калликреин-кининовой системы и эйкозаноидов, которые для активности калликреина и уровня ПГЕ₁ проявляются в базальных условиях и усугубляются при функциональных тестах; для ПГФ_{2 α} , ТхВ₂ и 6-кето-ПГФ_{1 α} различия проявились только при ДФН. Это может быть, с одной стороны, отражением генетической дефектности, с другой — результатом взаимодействия с другими адаптационными системами. Чтобы ни было ведущей причи-

ной, главная особенность заключается в том, что при ПАГ с ОН и при стабильной гипертензии с ОН направленность этих нарушений аналогична.

Таким образом, РСАГ с ОН отличаются от РСАГ без ОН широким спектром патогенетических гемодинамических и гуморальных нарушений в статических условиях и при моделируемых стрессах, которые качественно и количественно приближаются к стабильной гипертензии. Стабильная гипертензия с ОН отличается более выраженной гипертонической перестройкой структуры и функции миокарда и адаптационных гомеостатических механизмов, чем АГ без ОН. Из изложенного можно заключить, что АГ с ОН на всех стадиях болезни является классической моделью прогрессирующего ее развития, что определяет значение ОН как ведущего фактора риска возникновения, прогрессирования АГ и ее осложнений.

Выводы

1. Ранние стадии АГ с отягощенной наследственностью по сравнению с АГ без таковой имеют ряд отличий в структуре гемодинамики и морфофункциональных показателях миокарда, при этом гипертоническое ремоделирование гемодинамики, изменение структуры и функции миокарда происходит раньше.

2. Для АГ с отягощенной наследственностью характерен определённый спектр нейрогуморальных нарушений, который включает активацию САС, снижение АРП, уровней ПГЕ₁, 6-кето-ПГФ_{2 α} , активности калликреина. При этом фенотипические отличия гуморальных факторов усугубляются в ходе нагрузочных тестов.

3. Динамика указанных нарушений по мере утяжеления АГ позволяет считать вариант АГ с отягощенной наследственностью моделью ускоренного развития болезни, что определяет значение отягощенной наследственности как фактора риска прогрессирующего варианта АГ на всех ее стадиях.

Список литературы

1. Сиренко Ю.М. Артеріальна гіпертензія: Посібник для лікарів; 2-ге вид. К.: Моріон, 2002. 204 с.
2. Профилактика, диагностика и лечение первичной артериальной гипертензии в Украине: Рекомендации Украинского научного общества кардиологов. К., 2001. 48 с.
3. Пушкарь Ю.Т., Большов В.М., Елизарова Н.А. и др. Определение сердечного выброса методом тетраполярной реографии и его метрологические возможности. Кардиология 1977; 7: 85–86.
4. Моглина Э.Ш., Елисева Ю.Е., Позднеев В.Ф., Орехович В.Н. Определение адреналина, норадреналина, дофамина и диоксифенилаланина в одной порции мочи. Клини. биохимия. Беларусь, 1976: 256–263.
5. Пасхина Т.С., Кринская А.В. Упрощенный метод определения калликреиногена и калликреина в сыворотке крови человека в норме и патологии. Вопросы мед. химии 1977; 6: 18–24.
6. Павлихина Л.В., Елисева Н.Е., Позднеев В.Ф., Орехович В.Н. Чувствительный флюориметрический метод определения активности карбоксикаптепсина (дипептидил — дипептидазы) в сыворотке крови человека по трипептиду ангиотензин I. Современные методы в биохимии. М.: Медицина, 1977: 147–151.

7. Сидоренко Г.И. Перспективы функциональной диагностики при артериальной гипертензии. Кардиология 1998; 3: 4–11.

8. Лапшина Л.А., Коваль С.Н. Структура центральной и периферической гемодинамики у больных ранними стадиями артериальной гипертензии в зависимости от отягощенной наследственности. Эксперим. и клин. медицина 2000; 3: 14–16.

9. Лапшина Л.А. Морфофункциональная характеристика миокарда при ранних стадиях артериальной гипертензии в зависимости от отягощенной наследственности. Укр. мед. альманах 1999; 2, 4: 83–85.

10. Лапшина Л.А., Старченко Т.Г. Нейрогуморальна регуляція реакції на дозоване навантаження при ранніх стадіях артеріальної гіпертензії в залежності від обтяженої спадковості. Медичні перспективи 2000; 3: 36–40.

11. Carretero O.A., Scicli A.G. The Kallikrein-Kinin System as a Regulator of Cardiovascular and Renal Function. Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management. Second Ed. Ed by B. Laragh, R.P. Brenner. Ltd, NY, 1995: 983–999.

ОБТЯЖЕНА СПАДКОВІСТЬ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ ПРОГРЕСУЮЧОГО ПЕРЕБІГУ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

Л.А. Лапшина, В.І. Молодан, О.В. Петюніна

Обстежений 371 хворий з артеріальною гіпертензією (АГ), з них у 162 діагностована погранична АГ, у 125 — гіпертонічна хвороба (ГХ) I ст., у 84 — ГХ II ст. Виявлено, що на ранніх стадіях АГ з обтяженою спадковістю (ОС) у порівнянні з АГ без такої існує ряд відмінностей у структурі гемодинаміки, морфофункціональних показниках міокарда. Для АГ з ОС характерний визначений спектр нейрогуморальних порушень, що включає активацію симпатoadреналової системи, зниження активності реніну плазми, рівнів ПГЕ₁, 6-кето-ПГФ_{2α}, активності калікреїну. Фенотипічні відмінності гуморальних факторів при АГ з ОН і без ОН збільшуються при навантажувальних тестах. Динаміка зазначених порушень у міру обтяження АГ дозволяє вважати варіант АГ з ОС моделлю прискороного розвитку хвороби, що визначає ОС як фактор ризику прогресуючого варіанта АГ у всіх її стадіях.

Ключові слова: артеріальна гіпертонія, обтяжена спадковість, гемодинаміка, нейрогуморальні системи регуляції.

COMPROMISED HEREDITY AS A RISK-FACTOR OF PROGRESSING DURATION OF ARTERIAL HYPERTENSION

L.A. Lapshina, V.I. Molodan, O.V. Petyunina

It has been research 371 patients of arterial hypertension. In 162 patients have been diagnosed borderline arterial hypertension, in 125 — stable hypertension of the I stage, in 84 — II stage. It has been shown that early stages of arterial hypertension with CH have had several differences in the structure of hemodynamics, morphofunctional data. The features of arterial hypertension with CH are SAS-activation, decreasing of renin plasma activity, PGE₁, 6-ketoPGF_{2α}, kallikrein activity. Phenotypical differences of humoral factors aggravates in performing of physical examinations. The dynamic of those disfunctions allows to suppose arterial hypertension with CH is a model of accelerated development of disease.

Key words: arterial hypertension, compromised heredity, hemodynamics, neurohumoral systems.

Поступила 07.04.2003

ФАКТОРЫ ГЕНОМИКИ И МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ НЕЙРОГУМОРАЛЬНЫХ РАССТРОЙСТВ У БОЛЬНЫХ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ПЕРСПЕКТИВЫ ТЕРАПИИ

П.Г. Кравчун, О.И. Шушляпин, Д.В. Карамышев, С.Б. Наугольнова*

Харьковский государственный медицинский университет

**Харьковский региональный институт*

Украинской академии государственного управления при Президенте Украины

Показано, что в становлении и прогрессировании наиболее распространенной патологии сердца и сосудов — сердечной недостаточности (СН) участвует комплекс геномных факторов и генетических механизмов, а изменения экспрессии генов с помощью уникальных программ и особых правил управления геномом позволяют расшифровать молекулярно-клеточные механизмы систолической и диастолической дисфункции сердца, различных типов ремоделирования сердца и сосудов и др., что, в свою очередь, может служить основанием к разработке новых подходов и принципов создания лекарственной терапии и обоснования уже известных традиционных методов ее лечения.

Ключевые слова: *генетические механизмы, эпигенетические программы, фенотипические правила, пути лечения, классическая фармакотерапия.*

В настоящее время картирован геном человека, то есть расшифрованы все последовательности ДНК (гены), ответственные за специализированные (исполнительные) функции клеточных геномов и принадлежащие к так называемым генам «роскоши». Кроме генов «роскоши», существуют так называемые гены «домашнего хозяйства», именуемые еще как конститутивные (законодательные) гены.

По современным данным, в клеточном геноме человека находится более 30 000 генов (у высших эукариот до 20 000 генов). Из этого числа у 40 % их окончательная функция не установлена. В качестве примера можно привести одно из наиболее распространенных заболеваний — инсулинозависимый сахарный диабет. Предрасположенность к нему определяют по меньшей мере 18 генов. До настоящего времени были расшифрованы функции двух из этих генов. В самое последнее время расшифрована функция и третьего гена. Им оказался ген под названием PL-12B, кодирующий синтез интерлейкина-12, стимулирующего разрушение клеток поджелудочной железы иммунной системой. При генетическом обследовании 249 семей установлена связь этого гена с развитием у членов этих семей сахарного диабета I типа [1].

В целом в клетках функционируют от 6 до 9 % генов «роскоши» и «домашнего хозяйства». Остальные 91–94 % генов — это гены так называемой «эгоистичной» ДНК, или «молчащие» гены, представляющие собой гетерохроматин неактивных генов, также разделяемые

на конститутивные и факультативные (в этом случае примером может служить одна из женских X-хромосом) [2].

Гены «роскоши» в клеточном геноме взрослого человека и их аллели мДНК в клеточном геноме составляют приблизительно 6 %. Это кодирующие белок гены. Гены «домашнего хозяйства» (в клеточном геноме их в 3 раза меньше, чем генов «роскоши») — это некодирующие белки последовательности ДНК, представленные ключевыми тДНК, 5S ДНК и рДНК генами и составляющие приблизительно 2, 2 и 90 % соответственно [3].

Согласно данным молекулярной биологии активное и неактивное состояние генов может находиться в динамическом равновесии. Существует некое системообразующее (интегративное) начало хроматина, то есть связи нуклеиновых кислот и белков, при котором все определяется функционированием так называемых программных конструкторов клеточного управления: местом и временем, целью и направлением развития индивидуального клеточного генома человека. Это то, что проявляется на основе случайных событий «встречи» белков и нуклеиновых кислот половых клеток по известному постулату: «Существование вирусов свидетельствует в пользу того, что нуклеиновые кислоты и белки начали эволюционировать почти независимо друг от друга» [3]. Но затем на основе этой случайной связи происходит первичное образование компетентного состояния хроматина и включение процесса детерминации в геноме с первичным

определением места и времени, цели и направления (пути) развития генов клеточного генома на период жизни и запрограммированной смерти индивида (феномен Хайфлика), то есть числом, равным (50 ± 1) клеточных делений. Так зарождается потенциальная возможность транскрипции, но пока не сама транскрипция. Транскрипции должен предшествовать процесс репликации, или «разведение» и «закрепление» генов по месту и времени, цели и направлению развития клеточного генома.

Следовательно, дважды закрепляется процесс развития: сначала определяемый первичным образованием компетентного состояния хроматина и затем последующим процессом репликации генов. Однако целостный (самодостаточный) процесс транскрипции включается тогда, когда произойдет первичный процесс дифференциации генов детерминируемой системой обратных связей первичных белков на генотип. Дифференциация истинно включает гены и их процессы транскрипции, а с ними процессинг/сплайсинг и, наконец, трансляции белков с матриц мРНК [1, 2, 4]. Сам процесс транскрипции зависит от многих факторов — нейрогуморальных, механических и других сигналов.

В настоящее время достигнут прогресс в исследовании генетических универсальных механизмов, уникальных программ и особых правил, под которыми понимают образование компетентного состояния хроматина, процессы репликации и дифференциации генов в клеточном геноме, определяемые универсальными механизмами развития клеточного генома; экспрессии генов начиная от транскрипции, процессинга/сплайсинга и трансляции, определяемых уникальными программами его развития. И, наконец, особые правила управления развития клеточного генома зависят от системы обратных связей сигнальных факторов с фенотипа на эпигенотип и генотип, а также учета геномных факторов в развитии, под которыми понимают название генов соответствующих хромосом, локус генов, конечный продукт образования (кодируемый белок), название патологий, связанных с этими картируемыми генами или геномной картой человека.

Достижения в изучении генома человека делают все более значимой оценку различных генетических аспектов при конкретных видах патологии сердечно-сосудистой системы. Все указанное анализируется по отношению к такой патологии, как сердечная недостаточность, в частности, для ее вероятностного прогноза, оптимального выбора отдельных препаратов.

Очень важно выяснить комплекс геномных факторов, а также дифференциации генетических механизмов развития, прежде всего диастолической и систолической функ-

ции, а также типов ремоделирования при СН. Так, развитие фиброза, определяющего диастолическую дисфункцию, связано с изменением генов соединительнотканых клеток стромы миокарда. Развитие систолической дисциркуляции определяется нарушением структуры и функции отдельных белков кардиомиоцитов и кодирующих их генов.

В настоящее время установлено более 30 генов, которые индуцируют гипертрофию миокарда, включая гены, кодирующие натрийуретические пептиды, белки саркомеров, факторы роста и около 10 генов, экспрессия которых подавляется стимулами к гипертрофии, к которым, в частности, относятся гены фосфоламбана, ряд белков кальциевых каналов и др. [5].

Ученые надеются на успешную пересадку уже в обозримом будущем соответствующих генов, которые могут не только предотвращать развитие СН, но и способствовать ее обратному развитию, поскольку СН имеет в своей основе растройство полигенной структуры и функции генома [6].

В настоящее время имеется много фактов, указывающих на то, что в кардиомиоцитах в ответ на различные стимулы — гормональные, механические и физиологические — могут активироваться определенные наборы генов, что ведет к изменению фенотипа, в частности к увеличению в размерах кардиомиоцитов, нарушению механической функции и др. Вначале эти изменения носят характер адаптации, но в последующем вследствие нарушения регуляторных, контролирующих и модулирующих универсальных генетических механизмов управления экспрессией генов происходит их дезадаптация в целостной системе взаимодействий структур — факторов генома [7] (табл. 1).

Кардиомиоциты обеспечены рядом комплексов сигнализирующих каскадов, которые трансформируют различные факторы генома в определенные ответы; эти ответы могут рассматриваться как активизирующие, так и подавляющие функционирование отдельных сигнальных путей, что ведет к появлению определенных фенотипических признаков. Важно научиться определять факторы или пути, обеспечивающие информацией и энергией выражения фенотипа за период от начала ремоделирования сердца до проявлений СН [8, 9].

Следовательно, особые сигнальные пути, факторы и механизмы определяют различный клеточный фенотип, зависящий от времени и места, цели и направления активации процесса адаптации и дезадаптации при СН [6, 8, 9].

Изменение функции сократительных кардиомиоцитов может быть связано как с непосредственным их повреждением, так и опосредующим воздействием эндогенных биоло-

Таблица 1. Компенсаторные механизмы, включающиеся при сердечной недостаточности

Механизм развития СН	Адаптация	
	быстрая и ранняя	поздняя
Задержка натрия и воды	Увеличение преднагрузки и сердечного выброса	Отеки, анасарка, застой в легких
Вазоконстрикция	Увеличение постнагрузки	Снижение сердечного выброса
Адренергическая стимуляция	Увеличение сократимости и сердечного выброса, тахикардия	Аритмии, апоптоз
Транскрипция фактора роста клеток	Гипертрофия, увеличение сердечного выброса	Дезадаптивная гипертрофия, патологическое ремоделирование сердца, апоптоз, некроз клеток

гически активных веществ — нейромедиаторов, цитокинов, аутокринных и паракринных факторов, гормонов и пр. [10, 11].

Нейрогуморальные изменения при сердечной недостаточности бывают двух типов:

- изменения периферического сосудистого сопротивления: повышение симпатической активности (адреналина, норадреналина), уровня эндотелина, уровня вазопрессина, активности ренина и ангиотензина II, активности альдостерона, уровня фактора некроза опухоли-альфа, уровня вазоконстрикторных простагландинов; уменьшение эндотелийзависимой вазодилатации, активности парасимпатической системы и нарушение барорецепторной активности;

- изменения общего периферического сосудистого сопротивления: повышение уровней предсердного и мозгового натрийуретических пептидов, уровня допамина, активности сосудорасширяющих простагландинов (PGE 2, PGI 1), уровня сосудорасширяющих пептидов (брадикинина, калликреина).

Обсуждение роли адренергической стимуляции в прогрессировании СН приобретает особое значение в связи с расширяющимся использованием бета-блокаторов при этой патологии. Показано улучшение чувствительности и повышение экспрессии бета-1-рецеп-

торов под влиянием метопролола, что указывает на восстановление прохождения сигнала с улучшением функции миокарда [2]. Под влиянием карведилола изменения экспрессии бета-рецепторов не происходило, но препарат, обладая альфа-адреноблокирующими и антиоксидантными эффектами, существенно влиял на гемодинамику, что компенсировало его слабые бета-адреноблокирующие свойства на миокард [12].

В последнее время обнаружено нарушение сократительной функции сердца при сохранении функций отдельных кардиомиоцитов. Это происходит при изменении формы камеры сердца в результате ремоделирования с удлинением кардиомиоцитов и неадекватным увеличением подачи энергии для сокращения. К аналогичному результату приводит потеря части клеток в результате естественного апоптоза и некроза их, например, вследствие ишемии. Обычно эти процессы сопровождаются гипертрофией оставшихся клеток, что может привести к нарушению экспрессии генов, обеспечивающих сократительную функцию. При повреждении миокарда включаются компенсаторные механизмы, которые активизируют деятельность сердца и стабилизируют кровообращение на определенный период времени (табл. 2).

Таблица 2. Факторы и механизмы прогрессирования дисфункции миокарда и его ремоделирования

Фактор регуляции	Компенсаторный эффект	Эффект «возмездия»
Адренергический	Тахикардия, увеличение сократимости, гипертрофия миокарда	Токсический эффект на миоциты, апоптоз, ремоделирование, изменение экспрессии генов
Ангиотензин II	Увеличение ОЦК, гипертрофия миокарда	Апоптоз, ремоделирование, изменение экспрессии генов, отложение коллагена в миокарде
Эндотелин I	Гипертрофия миокарда	Ремоделирование, изменение экспрессии генов
ФНО-альфа	То же самое	Апоптоз, воспаление, ремоделирование, изменение экспрессии генов, активация металлопротеаз
Стресс/напряжение стенки	Увеличение ОЦК, гипертрофия миокарда	Апоптоз, ремоделирование, изменение экспрессии гена

В настоящее время сделано предположение о том, что при СН, сопровождающейся гипоксией, возникают активация иммунной системы и воспалительные реакции. Подтверждением этому служат повышенные уровни цитокинов, обнаруженные при СН, в частности интерлейкинов 6 и 8, ФНО-альфа, растворимые молекулы адгезии (селектина, ИКАМ и др.). Полагают, что небольшое повышение уровня провоспалительных цитокинов может иметь значение для эндотелиальной вазодилатации и определять состояние как ухудшения, так и улучшения гемодинамики при СН [7, 13]. ФНО-альфа обладает ангиогенным эффектом, увеличивает синтез белка и уменьшает его деградацию в кардиомиоцитах в определенных условиях эксперимента, облегчает адаптацию миокарда к окислительному стрессу [14].

Выяснение указанных вопросов позволит найти новые способы и средства фармакотерапии, включая как препараты с новыми механизмами действия, так и методы генной терапии.

Подобные подходы в недалеком будущем позволят разработать новые способы клинико-фармакологического лечения СН на основе дифференциации поврежденных клеточных мишеней миокардиальной систолической дисфункции и диастолической расслабляемости левого желудочка. Их основными и ключевыми направлениями в настоящее время являются следующие.

Ингибция патологической гипертрофии может быть достигнута в перспективе с помощью Gαq-зависимых антагонистов рецепторов эндотелина, ангиотензина, простагландинов и других биологически активных веществ.

Усиление физиологической гипертрофии в перспективе будет зависеть от того, насколько с помощью факторов роста можно будет контролировать ее развитие.

Возрастание сократимости миокарда будет достигаться не путем применения инотропных средств, которые, как известно, мало эффективны и в ряде случаев опасны, а на основе устранения ингибции некоторых АТФаз и рецепторов киназ, связанных с G-протеином, с помощью которых уже в недалеком будущем удастся преодолеть резистентность к терапии сердечными гликозидами и негликозидными инотропными средствами.

Недостаток энергии сокращения будет устраняться с помощью ангиогенных факторов роста, а не путем использования различного рода энергетических субстратов типа цитохрома С, неонатона и других препаратов с сомнительной терапевтической эффективностью или кратковременным фармакодинамическим действием.

Применение ингибиторов апоптоза позволит в будущем преодолевать окислительный стресс кардиомиоцитов.

Применение препаратов, обнаруживающих выраженное влияние на синтез и функцию цитокинов — интерлейкинов различного типа и ФНО-альфа, позволит влиять на гиперкоагуляцию крови при СН, более мощно регулировать сосудистый тонус при острой сердечной и сосудистой недостаточности, предотвращая как эндотелиальную дисфункцию, так и мышечную дистрофию путем улучшения метаболизма соединительной ткани или кардиомиоцитов.

В перспективе будут найдены на основе раскрытия новых генных механизмов более эффективные ингибиторы вазопептидаз с их способностью одновременно блокировать активность двух ферментов металлопротеаз: АПФ и нейрпептидаз, более стойко предотвращая деградацию брадикинина, стимулируя диурез, вследствие специфического характера по предотвращению патологического ремоделирования миокарда или его обратного развития и т. п.

Генная терапия может предотвращать повреждение сердца при СН. Так, недавними исследованиями показано, что инсернирование специального гена в клетки мишени миокарда ингибирует действие фермента, именуемого как бета-адренергический рецептор киназы. Подобный ген, введенный в коронарные артерии и посаженный на модифицированный аденовирус, может оказывать положительный эффект в улучшении сократимости левого желудочка [15].

В настоящее время на соответствующих биологических моделях исследуется возможность использования разнообразных трансферных генов, которые по отношению к органам-мишеням и кардиомиоцитам могут корригировать ряд расстройств, связанных с функцией кальциевых и калиевых каналов [16].

Расширение спектра препаратов при лечении СН на основе приведенных подходов может существенно дополнить классическую и современную терапию СН, связанную, как известно, с коррекцией метаболизма миокарда, улучшением внутрисердечной и периферической гемодинамики и микроциркуляции, коррекцией нейрогуморальных сдвигов, улучшением сократимости миокарда и функции почек, а также улучшением как компенсаторного моделирования миокарда, так и предотвращением патологического ремоделирования [17].

На данном этапе терапии СН сложность подбора комбинированных схем лечения и выбора инициальной монотерапии состоит в том, что не отработаны достаточно объективные

критерии индивидуального способа титрования четырех ключевых препаратов с разными механизмами действия, подбора «целевых» доз с достижением максимального эффективного и оптимального физиологического дозозависимого эффекта у каждого конкретного больного в зависимости от клинических ситуаций, определяемых вариантами синдрома СН, которые мы рассматриваем с позиций патогенетической или саногенетической биполярности, обусловленных диагностируемыми нами субсиндромами: перегрузкой объемом и/или давлением, дилатацией/гипертрофией, дилатацией/фиброзом, локальной гипертрофией/тотальной дистрофией или ишемией миокарда, нарушением систолического напряжения/диастолического комплаенса, преимущественными механизмами вазоконстрикции/дилатации, гиперкинетическим/гипокинетическим состоянием миокарда и т. п.

От того, насколько правильно мы сможем выявлять тот или иной биполярный подвариант синдрома СН, будет зависеть правильный режим титрования и патогенетический подбор оптимальной эффективности препаратов, зачастую используемых в комплексной терапии СН, но в разной последовательности при разных подвариантах и вариантах данного синдрома.

Разработанная нами система малых повышающих или больших понижающих доз препаратов иАПФ и бета-блокаторов в сочетании с диуретиками и/или сердечными гликозидами при трехмесячной цикловой (в течение года) терапии позволила преодолевать относительную резистентность лечения СН, обусловленную ишемической и миокардитической кардиомиопатиями, а также начальными стадиями дилатационной кардиомиопатии и при гипертонической болезни, осложненной

СН, на основе предложенного нами нового подхода в лечении СН методом титрования доз и подбором на этой основе индивидуальной «целевой дозы». При этом иАПФ и селективные бета-адреноблокаторы в сочетании с диуретиком нового типа — индопамидом сдерживали процесс патологического ремоделирования сердца и сосудов, а в некоторых случаях эти препараты способствовали их обратному развитию, и на этой основе улучшалось качество жизни больных СН, увеличивалась продолжительность их жизни в пределах программируемого индивидуального биологического возраста и возрастала их выживаемость [4].

Мы полагаем, что только надлежащая деятельность врача по отношению к каждому конкретному больному с СН позволит наиболее полно ориентироваться в сложных клинических ситуациях развития СН, а на основе клинико-инструментальных методов исследования позволит выделять состояния компенсации, начинающегося ее развития или относительной декомпенсации в условиях наиболее «коварных» проявлений СН (например, «сухих» ее форм, резистентности к диуретикам и СГ, аритмогенного варианта ее течения и др.) и особенно в условиях возрастной — комбинированной и сочетанной — патологии у пожилых лиц. При всем этом важно врачу в диагностике, в том числе и дифференциальной, исходить из биполярных синдромов и клинических вариантов, рассматриваемых в динамике и с позиций патогенетических детерминант, определяющих в целом направленную терапевтическую тактику, исход заболевания, лечения и успех лечения, что даст возможность избегать частых рецидивов СН и госпитализации больных с этим грозным осложнением многих заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Список литературы

1. Картирование генома при инсулинозависимом сахарном диабете. Новые медицинские технологии 2000; 2: 28.
2. Льюин Б. Гены. М.: Мир, 1988. 578 с.
3. Георгиев Г. Экспрессия генов. М.: Наука, 1978. 273 с.
4. Шушляпин А.О., Коваль С.Н., Шушляпин О.И., Кононенко Л.Г., Снегурская И.А. Гипертоническая болезнь и сердечная недостаточность: клинические и мембранные эффекты некоторых гипотензивных препаратов на миокардиальное и сосудистое ремоделирование — новый подход в лечении методом титрования доз и подбором индивидуальной «целевой дозы». Журн. практ. лікаря 2002; 2: 20–23.
5. Hunter J., Chien K., Grace A. Molecular and cellular biology of cardiac hypertrophy and failure. In molecular basis of cardiovascular disease. Ed. Chien K. Saunders Co. USA. 1999: 211–250.
6. Sedman C., Sedman J. Molecular genetics of inherited cardiomyopathies. Molecular basis of cardiovascular disease. Saunders Co. USA. 1999: 251–263.
7. Schlant R., Sonntnblick A. Pathophysiology of heart failure. Hurst's the heart. Ed. R. Alexander et al. McGraw-Hill 1998: 687.
8. Шушляпин О.И., Шелест А.Н. Расшифровка общих механизмов клеточного генно-эпигенного управления у эукариот. Биофизика РАН 1991; 30, 2: 313–317.
9. Bristow M. Why does the myocardium fail? Insights from basic science. Lancet 1998; 352: 8–14.
10. Cohn J. Plasma norepinephrine as a guide to prognosis in pts with chronic heart failure. N. Engl. J. Med. 1984; 311: 819–823.

11. Cowburn P., Cleland J., Komajada M. Risk stratification in chronic heart failure. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 696–703.
12. Parker M., Bristow M., Cohn J. et al. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 1996; 6 (334): 1349–54.
13. Hasper D. Systemic inflammation in patients with heart failure. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 761–765.
14. Swynghedaun B. Molecular biology of heart failure. *Advances in Cardiomyopathies*. Eds. F. Cameriniti, A. Gavazzi, R. De Maria. 1998: 147–59.
15. Shah A., White D., Baclanov D. et al. In vivo intracoronary delivery and expression of ARK inhibitor to the failing heart: prospect for molecular ventricular assistance. *Circulation* 1999; 100 (18): 2534.
16. Kawada T., Nakazawa M., Sakamoto P. et al. Morphological and physiological rescue of DCMP by rAAV vector mediated gene transfer in vivo. *Eur Heart J.* 2000; 21 (Suppl., aug.): 132.
17. Оганов Р.Г., Марцевич С.Ю. Лекарственная терапия сердечно-сосудистых заболеваний: данные доказательной медицины и реальная клиническая практика. *Рос. кардиол. журн.* 2001; 4 (30): 8–11.

ФАКТОРИ ГЕНОМІКИ ТА МЕХАНІЗМИ РОЗВИТКУ НЕЙРОГУМОРАЛЬНИХ РОЗЛАДІВ У ХВОРИХ З СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ: ПЕРСПЕКТИВИ ТЕРАПІЇ

П.Г. Кравчун, О.І. Шушляпін, Д.В. Карамішев, С.Б. Наугольнова

Показано, що у становленні і прогресуванні найбільш розповсюдженої патології серця і судин — серцевої недостатності (СН) бере участь комплекс геномних факторів і генетичних механізмів, а зміни експресії генів на основі унікальних програм і особливих правил керування геномом можуть з'явитися важливою характеристикою молекулярно-клітинних основ систолічної і діастолічної дисфункції серця, різних типів ремоделювання серця і судин, що, у свою чергу, може служити підставою для розробки нових підходів і принципів створення лікарської терапії та обґрунтування вже відомих традиційних методів її лікування.

Ключові слова: *серцева недостатність, фактори геноміки, генетичні механізми, епігенетичні програми, фенотипічні правила, перспективні шляхи лікування, класична фармакотерапія*

FACTORS GENOMS AND MECHANISMS OF DEVELOPMENT METABOLIC (NEIROGUMORAL) DISORDERS OF HEART FAILURE: PERSPECTIVE OF TREATMENT

P.G. Kravchun, O.I. Shushlyapin, D.V. Karamyshev, S.B. Naugolnova

Is shown, that the complex of the genomic factors and genetic mechanisms participates in a becoming and progress of the most wide-spread pathology of heart and vessels — heart failure and change expression of genes with the help of the unique programs and special rules of management genom allow to decipher molecular-cellular mechanisms of a systolic and diastolic dysfunction of heart, various types remodelling of heart and vessels, that, in turn, can form the basis to development of the new approaches and principles of creation of medicinal therapy and substantiation already of known traditional methods of her treatment.

Key words: *cardiac insufficiency, factors of genomic, genetic mechanisms, epigenetic programs, phenotypic rule, perspective approach of treatment, classic therapy.*

Поступила 07.04.2003

ГУМОРАЛЬНЫЕ МАРКЕРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ОРГАНИЧЕСКИМ НИТРАТАМ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

Ю.Н. Шапошникова, Н.И. Клименко

Харьковский государственный медицинский университет

На основании особенностей изменений вазоконстрикторных и вазодилаторных систем у больных с развившейся толерантностью и достаточной чувствительностью к терапии органическими нитратами были определены гуморальные маркеры, связанные чувствительностью к заместительной терапии органическими нитратами. Доказано, что функциональная активность эндотелия определяет эффективность терапии органическими нитратами и риск развития толерантности. Выявлено, что в условиях развития толерантности к пролонгированным нитратам происходит активация процессов перекисного окисления липидов и повышение уровня эндотелина-1, что способствует повышению инактивации экзогенного оксида азота, повышает уровень чувствительности сосудов к вазоконстрикторным стимулам и объясняет потерю эффективности заместительной терапии ОН.

Ключевые слова: эндотелин-1, перекисное окисление липидов, оксид азота, цГМФ, эндотелиальная дисфункция.

Антиангинальная терапия, то есть лечение, направленное на предотвращение развития ишемии и приступа стенокардии как ее проявления, — одна из важнейших составляющих вторичной профилактики ИБС [1, 2]. Органические нитраты — одни из наиболее надежных и эффективных антиангинальных препаратов, которые не только снижают частоту и длительность ишемии миокарда, являются группой выбора при нестабильной стенокардии, но и существенно улучшают качество жизни больных ИБС [3–5].

Общепризнано, что терапия органическими нитратами является заместительной и направлена на компенсацию дефицита эндотелиального оксида азота [6–8]. Полная или частичная утрата чувствительности при длительном применении нитратов значительно снижает эффективность антиангинальной терапии, поэтому толерантность можно считать важной клинической проблемой [9–11].

Развитие толерантности к нитропрепаратам — сложный многофакторный процесс, ключевую роль в инициации которого играет функциональное состояние эндотелия. Наиболее вероятными причинами утраты вазодилатирующего потенциала нитратов являются инактивация оксида азота за счет увеличения эндотелиальной продукции супероксидного анион-радикала и индукция эндотелиального синтеза вазоконстрикторов в сочетании с гиперчувствительностью сосудистой стенки к ним [12, 13].

Настоящая работа посвящена изучению гуморальных маркеров риска развития толерантности к органическим нитратам с целью по-

вышения активности антиангинальной терапии больных ИБС.

Материал и методы. Наблюдение велось за 125 больными ИБС со стабильной стенокардией напряжения III ФК, среди которых было 105 (84 %) мужчин и 20 (16 %) женщин. Средний возраст обследованных составил (50,0±4,7) лет.

Условиями включения было назначение селективного β_1 -адреноблокатора атенолола в дозе 50 мг/сут не менее чем за один месяц до исследования, а также отмена всех остальных антиангинальных препаратов за 2 недели до начала исследования, за исключением нитроглицерина для купирования приступов. Контрольную группу составили 25 практически здоровых лиц.

Величину эффективной разовой дозы изосорбида динитрата (ИСДН) подбирали методом парных велоэргометрий (ПВЭМ). Для изучения состояния гуморальных маркеров риска возникновения толерантности определяли плазменный уровень эндотелина-1, цАМФ и цГМФ иммуноферментным методом, интенсивность перекисного окисления липидов (ПОЛ) по уровню ТБК-активных продуктов — спектрофотометрическим методом, уровень NO_2 — спектрофотометрическим методом по реакции Грисса. Статистическая обработка проведена методом вариационной статистики с использованием t-критерия Стьюдента. Для выявления больных, у которых развилась толерантность к препарату, и контроля эффективности терапии все исследования повторяли через каждые 2 недели. Длительность исследования составила 18 недель.

Методом случайной выборки больных разделили на группы. Больные 1-й группы (42 чел.) принимали ИСДН по непрерывной схеме; больным 2-й группы (36 чел.) назначали ИСДН по прерывистой схеме, с длительностью безнитратного интервала не менее 12 ч; больные 3-й группы (47 чел.) в дополнение к ИСДН по прерывистой схеме принимали ингибитор АПФ — эналаприла малеат в дозе 10 мг/сут. Все группы больных были статистически однородны и получали в качестве пролонгированной формы ОН — ИСДН в дозе 40–120 мг, в зависимости от данных ПВЭМ.

Результаты и их обсуждение. До лечения в плазме крови обследованных было выявлено смещение равновесия вазодилататоров и вазоконстрикторов в сторону последних (табл. 1), о чем свидетельствует увеличение уровня эндотелина-1 на 39 %, снижение уровня нитрита на 23 % и цГМФ на 25 % у больных стабильной стенокардией напряжения III ФК в сравнении с группой контроля. Изменение названных показателей происходит на фоне активации процессов пероксидации, о чем свидетельствует увеличение более чем в два раза ТБК-активных продуктов, и создает дополнительные условия для инактивации NO.

Таблица 1. Содержание основных гуморальных показателей, определяющих равновесие факторов вазоконстрикция/вазодилатация в базальных условиях у больных, ($M \pm m$)

Показатель	Больные	Контроль	p
Эндотелин-1, пг/мл	7,83±0,42	5,48±0,16	<0,05
Нитриты, мкмоль/л	12,79±0,63	16,53±0,55	<0,05
цАМФ, пмоль/мл	30,53±0,87	34,11±0,83	>0,05
цГМФ, пмоль/мл	6,18±0,76	8,62±0,63	<0,05
ТБК-активные продукты, мкмоль/л	12,47±1,60	6,72±1,08	<0,05

Анализ липидного спектра крови у больных стабильной стенокардией III ФК показал достоверное повышение уровня общего холестерина на 19 %, повышение ЛПНП на 21 %, а также тенденцию к снижению уровня ЛПНП на 13 %. Нормолипидемия была выявлена у 42 % больных, ДЛП II А — у 26 %, II Б — у 23 % пациентов, типа IV — у 8 %.

Анализ результатов ПВЭМ при длительности наблюдения 18 недель позволил определить развитие толерантности в различные сроки у 19 (45,6 %) больных 1-й группы, у 6 (18,2 %) — 2-й и у 3 (6,4 %) — 3-й. Среди них частичная потеря антиишемического и/или антиангинального эффекта была зарегистрирована у 16 (84,2 %) больных 1-й группы и у 4 (66,7 %) — 2-й. Развитие полной толерантности (абсолютная потеря антиангинального и антиишемического эффектов ИСДН) отмечалось у 3 (15,8 %) больных 1-й группы, у 2 (33 %) — 2-й и полностью отсутствовало у боль-

ных 3-й группы. Возможно, эти результаты связаны с особенностями выборки и развитием синдрома раннего негативного последствия при назначении ИСДН по прерывистой схеме. Этот синдром является достаточно серьезным осложнением клинического течения заболевания.

Клиническим подтверждением развития толерантности было увеличение количества приступов стенокардии покоя на 18 % в неделю и потребности в дополнительном приеме нитроглицерина на 26 % (5 таблеток) в неделю, а также увеличение количества приступов стенокардии напряжения на 21 %, что приводило к необходимости увеличения дозы либо кратности приема препарата.

Однако из-за субъективности клинических характеристик толерантности к ОН и наличия большого количества противопоказаний к проведению ПВЭМ необходим поиск иных биохимических показателей, определяющих индивидуальную чувствительность к заместительной терапии органическими нитратами.

Для выявления гуморальных факторов риска, определяющих вероятность развития толерантности к терапии ИСДН, был проведен

ретроспективный анализ. Больные, у которых в динамике лечения развилась толерантность, составили 1-ю подгруппу. Больные, у которых при использовании различных схем лечения чувствительность к ИСДН сохранялась достаточной на протяжении всего периода наблюдения, вошли во 2-ю подгруппу.

Как следует из табл. 2, по ряду признаков между подгруппами были выявлены достоверные различия, в частности, в содержании эндотелина-1, нитритов, ТБК-активных продуктов. Не выявлено достоверных отличий в отношении цГМФ и цАМФ, имелась лишь тенденция к их снижению у больных, у которых в процессе лечения развилась толерантность к ИСДН.

Выявлены достоверные положительные корреляционные связи между высоким содержанием эндотелина-1, интенсивностью ПОЛ в исходных условиях и развитием толерантности к органическим нитратам в процессе

Таблица 2. Частота встречаемости гуморальных показателей у больных до лечения в зависимости от наличия толерантности к терапии изосорбида динитратом ($M \pm m$)

Показатель	1-я подгруппа (n=28)	2-я подгруппа (n=97)	p
Эндотелин-1, пг/мл	7,9±1,3	6,0±0,2	<0,05
Нитриты, мкмоль/л	6,9±0,5	9,5±0,9	<0,05
цАМФ, пмоль/мл	29,17±0,86	32,86±0,93	>0,05
цГМФ, пмоль/мл	6,02±0,76	7,69±0,73	>0,05
ТБК-активные продукты, мкмоль/л	13,9±1,6	7,3±0,8	<0,05

лечения ($r = +0,58$, $p < 0,05$; $r = +0,62$, $p < 0,05$ соответственно). Также была выявлена отрицательная корреляционная связь между содержанием NO_2 , цГМФ и потерей чувствительности к эффектам нитратов ($r = -0,42$, $p < 0,05$; $r = -0,48$, $p < 0,05$ соответственно).

Установлено, что соотношение в плазме крови уровня ТБК-активных продуктов и нитрита в исходном состоянии более чем 1,39 является неблагоприятным для развития толерантности к органическим нитратам. Это позволяет выделить группу больных ИБС, у которых возможность развития этого феномена очень высокая.

С целью выяснения роли нарушения липидного обмена в риске развития толерантности к ИСДН проведено сопоставление показателей липидного обмена у исследуемых больных со стенокардией напряжения III ФК в группах с сохраненной чувствительностью и развившейся толерантностью к ИСДН.

У больных, у которых в процессе лечения развилась толерантность к ОН, было обнаружено достоверное повышение уровня ХС ЛПНП на 26 % ($p < 0,05$) по сравнению с таковым в группе больных с сохраненной чувствительностью, кроме того, имелась тенденция к повышению уровня общего холестерина и снижению содержания ХС ЛПВП. В ходе анализа была выявлена положительная корреляционная связь средней силы между высоким содержанием ХС ЛПНП в исходном состоянии и потерей чувствительности к органическим нитратам в процессе лечения ($r = +0,53$; $p < 0,05$).

Таким образом, еще в исходном состоянии у больных 1-й подгруппы, у которых в дальнейшем развилась толерантность к тем или иным эффектам ИСДН, дисфункция сосудистого эндотелия более выражена, о чем свидетельствует повышенный уровень эндотелина-1, высокая интенсивность ПОЛ и сниженная кон-

центрация нитрита и цГМФ в плазме. Высокий уровень перекисидации создает условия для усиленной инактивации супероксидом NO как эндогенного так и экзогенного происхождения [12, 14]. В результате образуется высокоэффективный пероксинитрит, интермедиат с более коротким периодом полужизни, который является значительно более слабым стимулятором гуанилатциклазы. Это позволяет допустить, что у больных 1-й подгруппы, у которых развивается толерантность еще в исходном состоянии, существуют предпосылки для усиления дефицита эндогенного и ускорения инактивации экзогенного оксида азота.

Известно, что оксидативный стресс выступает в роли предиктора снижения эндотелий-зависимой вазодилатации [15, 16], а нитриты и ТБК-активные продукты выступают в роли маркеров оксидативного стресса [17, 18]. Это легло в основу разработанного способа прогнозирования риска развития толерантности к нитропрепаратам. В качестве прогностического критерия было использовано соотношение уровня ТБК-активных продуктов и нитрита в плазме крови [19].

При значении этого показателя в рамках 0,5–1,3 констатируют достаточную чувствительность к ОН и назначают монотерапию органическими нитратами. При значении показателя 1,39–2,40 констатируют высокую вероятность развития толерантности к нитропрепаратам и назначают органические нитраты прерывисто в комбинации с ингибиторами АПФ.

Таким образом, дополнительное назначение ингибиторов АПФ обусловлено тем, что эти препараты через ангиотензин-II-зависимый механизм способны ограничивать эндотелиальную продукцию супероксида и через антибрадикининовый механизм стимулировать эндогенный синтез оксида азота [16, 20].

Список литературы

1. Лутай М.И., Слободской В.А. Дисфункция эндотелия при ишемической болезни сердца: значение и возможные пути коррекции. Ч. 2. Дисфункция эндотелия — ключевое звено патогенеза сердечно-сосудистой патологии и возможные пути ее коррекции (роль ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента). Укр. кардіол. журн. 2001; 4: 91–96.
2. Дзяк Г.В., Бобров В.А., Безюк Н.Н. Нестабильная стенокардия. Патогенез. Современные принципы диагностики и лечения. Лекція 1. Укр. кардіол. журн. 1999; 1: 75–80.

3. Frieswijk N., Buunk B.P., Jonssen R.M., Niemeyers M.G., Cleophas T.J., Zwinderman A.H. Social comparison and quality of life: evaluation in patients with angina pectoris. *Cardiology* 2000; 16: 26–31.
4. Cleophas T.J. Nitrates and angina pectoris, more then just symptomatic treatment. *Neth. J. Med.* 1997; 50: 180–184.
5. Niemeyer M.G., Kjeinjam H.A., De Ree R., Zwinderman A.H., Cleophas T.J., Van der Wall E.L. Comparison of multiple dose and once daily nitrate therapy in 1350 patients with stable angina pectoris. *Angiology* 1997; 48: 855–863.
6. Fung H.L., Chung S.J., Bauer J.A. et al. Biochemical mechanism of organic nitrate action. *Amer. J. Cardiol.* 1992; 70: 4–10.
7. Furchgott R.F., Zawadzki J.R. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980; 288: 373–376.
8. Machado A.P., Alcantara P. Nitric oxide-dependent endogeneous and exogeneous vasodilators. The mechanism of action of nitrates. *Rev. Port. Cardiol.* 1995; 14: 61–71.
9. Munzel T. Update on nitrate tolerance. New insights into nitrate tolerance — will we be able to get rid of it? Satellite symposium. Prague, 1997; September 22: 1–39.
10. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В., Заикин С.Ю. Толерантность к нитратам: механизмы развития, клиническое значение и возможные способы преодоления. *Кардиология* 1998; 8: 84–91.
11. Метелица В.И., Марцевич С.Ю., Козырева М.П., Оранов Р.Г. Толерантность к нитратам: новые данные о механизме развития и возможностях коррекции. *Кардиология* 1998; 12: 12–56–63.
12. David W., Stepp D.M., Yasuhiro N., William M.C. Nitric oxide limits coronary vasoconstriction by a shear stress-dependent mechanism. *Amer. J. Physiol. Heart.* 2001; 281: 796–803.
13. Griglewski R.G., Palmer R.M.G., Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1986; 320: 454–456.
14. Radi R., Beckman J.S., Bush K.M., Freeman B.A. Peroxynitrite-induced membrane lipid peroxidation: the cytotoxic potentiation of superoxide and nitric oxide. *Arch. Biochem. Biophys.* 1991; 288: 481–487.
15. Harrison D.G. Endothelial function and oxidant stress. *Clin. Cardiology* 1997; 20: 11–17.
16. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Харьков: Торсинг, 2000. 426 с.
17. Laursen J.B., Mulsch A., Boesgaard S., Mordvintcev P., Trautner S., Gruhn N., Nielsen-Kudsk J.E., Busse R., Aldershvile J. In vivo nitrate tolerance is not associated with reduced bioconversion of nitroglycerin to nitric oxide. *Circulation* 1996; 94: 825–831.
18. Munzel T., Sayegh H., Freeman B.A., Tarpey M.M., Harrison D.G. Evidence for enhanced vascular superoxide anion production in nitrate tolerance. A novel mechanism underlying tolerance and cross-tolerance. *J. Clin. Invest.* 1995; 95: 187–194.
19. Деклараційний патент на винахід № 2001010325. Україна. Спосіб прогнозування ризику розвитку толерантності до нітропрепаратів; Волков В.І., Яковлева Л.М., Шапошнікова Ю.М., Бондар Т.М., Ченчик Т.О. Опубл. 15.10.2001.
20. Shimokawa H. Primary endothelial dysfunction: Atherosclerosis. *J. Mol. Cell. Cardiol.* 1999; 31: 23–37.

ГУМОРАЛЬНІ МАРКЕРИ РИЗИКУ РОЗВИТКУ ТОЛЕРАНТНОСТІ ДО ОРГАНІЧНИХ НІТРАТІВ У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ

Ю.М. Шапошнікова, М.І. Кліменко

На підставі особливостей змін вазоконстрикторних і вазодилаторних систем у хворих з розвинутою толерантністю та достатньою чутливістю до терапії органічними нітратами встановлені гуморальні чинники, які пов'язані з чутливістю до замісної терапії органічними нітратами. Доведено, що функціональна активність ендотелію визначає ефективність терапії ОН та ризик розвитку феномену толерантності. Виявлено, що за умов розвитку толерантності до пролонгованих нітратів відбувається активація процесів ПОЛ і підвищення рівня ендотеліну-1, що сприяє посиленню інактивації екзогенного оксиду азоту, підвищує чутливість судин до вазоконстрикторних стимулів і пояснює втрату ефективності замісної терапії.

Ключові слова: ендотелін-1, перекисне окислення ліпідів, нітрит, оксид азоту, цГМФ, ендотеліальна дисфункція.

HUMORAL RISK MARKERS OF DEVELOPMENT OF ORGANIC NITRATES TOLERANCE IN PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE

Yu.N. Shaposhnikova, N.I. Klimenko

On the basis of specific changes of vasoconstrictor and vasodilator systems in patients with the developed tolerance and sufficient sensitivity to the organic nitrates therapy the humoral markers, associated with sensitivity to the substitutive therapy were organic nitrates, were defined. It is proved that endothelial functional activity determines the organic therapy effectiveness as well as the risk of tolerance development. It was revealed that in the conditions of development of tolerance to prolonged nitrates activation of lipid peroxidation and the rise of endothelin-1 level take place, promoting the increase of endogenous nitric oxide inactivation and increasing the level of vascular sensitivity to vasoconstrictor stimuli and thus explaining the loss of ON therapy effectiveness.

Key words: endothelin-1, lipid peroxidation, nitric oxide, cGMP, endothelial dysfunction.

Поступила 07.04.2003

ДИНАМИКА УРОВНЯ ГУМОРАЛЬНЫХ ФАКТОРОВ КРОВИ ПРИ АНТИАНГИНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ НЕСТАБИЛЬНОЙ СТЕНОКАРДИЕЙ

А.Н. Шелест

Харьковский государственный медицинский университет

Проанализирована динамика некоторых гуморальных показателей крови у 51 больного нестабильной стенокардией в процессе лечения антиангинальными средствами. Показано, что при лечении нестабильной стенокардии с благоприятным течением снижался уровень фибриногена и β -тромбоглобулина (опосредованного показателя тромбоцитарного звена гемостаза), тогда как при неблагоприятном течении отмечалось повышение фибриногена. Достоверное повышение фибриногена на 3–5-е сутки лечения можно использовать как один из критериев оценки лечения эффективности больных нестабильной стенокардией.

Ключевые слова: *нестабильная стенокардия, фибриноген, нитраты, антагонисты кальция.*

Существует взаимосвязь между возрастающими уровнями фибриногена и ранними признаками атеросклероза, причем даже у лиц с асимптомным его течением [1, 2]. Повышенные уровни фибриногена могут быть маркером атеросклероза и наряду с нарушениями липопротеидного состояния влиять на формирование и развитие атеросклеротических бляшек и, таким образом, выступать важным фактором риска в развитии кардиоваскулярных заболеваний, в частности, стенокардии [3, 4]. Фибриноген стимулирует эффекты на миграцию и пролиферацию гладкомышечных клеток, на накопление липопротеидов низкой плотности в участках атеросклеротического повреждения и проницаемости эндотелия для разных протеинов [5, 6]. И хотя механизмы действия фибриногена полностью не установлены, названное дает основание считать, что в патогенезе атеросклероза важная роль принадлежит фибриногену.

При лечении ишемической болезни сердца (ИБС) надо учитывать такое важное фармакодинамическое свойство антиангинальных препаратов, как их влияние на проявления коронарного атеросклероза и особенности формирования дислипотеидемии. Антиангинальное лечение, в частности продолжительность приема коронароактивных средств и выбор противоболового препарата, необходимо проводить не только с учетом его положительного влияния на коронарное кровообращение, но и на атерогенез в целом (нарушение коагуляционных факторов, дислипотеидемии). Тем не менее прогностическое влияние повышения содержания фибриногена при остром коронарном синдроме в процессе лечения изу-

чено недостаточно, а полученные результаты противоречивы [7].

Целью исследования было изучение действия антиангинальной терапии (продолжительные нитраты, антагонисты кальция (АК), β -адреноблокаторы) на уровни фибриногена (ФГ), продуктов деградации фибриногена (ПДФ), фибронектина (ФН), β -тромбоглобулина (β -ТГ) при нестабильной стенокардии.

Материал и методы. Под наблюдением находился 51 больной (33 мужчины и 18 женщин) с нестабильной стенокардией в возрасте 45–59 лет. У всех обследованных больных отмечались приступы стенокардии, а данные дополнительных методов исследований (ЭКГ, Ro-исследование и др.) подтверждали наличие у них ИБС. Недостаточность кровообращения у больных была не выше IIА стадии. Гипертоническая болезнь выявлена у 42 больных. В исследование не включали больных с сопутствующей патологией (сахарный диабет, заболевание печени и почек в фазе обострения, нарушение ритма сердца, в том числе экстрасистолии более 5 в 1 минуту). Больные получали антиангинальную терапию: 1-я группа: пролонгированные нитраты — 20 чел., 2-я — антагонисты кальция — 17 чел. и 3-я — β -блокаторы — 14 чел.

Контрольную группу составили 28 практически здоровых лиц аналогичного возраста.

Кроме детального общеклинического обследования, у больных изучали функциональное состояние и сократительную способность миокарда левого желудочка. Для этого использовали ультразвуковую ЭхоКГ в М- и В-режимах, которые имеют достаточно высокую степень корреляции с прямыми методами

исследований. ЭхоКГ выполняли на аппарате Aloka-SSD-280 (Япония) по общепринятой методике. С целью изучения коагуляционных свойств крови определяли активность процессов, участвующих в коагуляции (ФГ, ФН, β -ТГ) и тромболлизисе (ПДФ) методом твердофазового иммуноферментного анализа (ИФА). Использовали коммерческие иммуноферментные тест-системы производства экспериментального предприятия ЦНИИ вакцин и сывороток им. И.И. Мечникова (г. Москва). Для постановки реакции применяли комплект оснащения для ИФА фирмы «Flow Lab» (Великобритания) [8, 9]. β -ТГ изучали радиоиммунологическим методом с помощью наборов фирмы «Amersham» (Великобритания).

Результаты и их обсуждение. Проведенное на протяжении трех недель лечение стабилизировало состояние 38 (74,5 %) больных, у 13 (25,5 %) больных состояние не улучшилось, что расценивалось как неблагоприятное течение нестабильной стенокардии.

Выявлено повышение уровня ФГ на 3-и-5-е сутки лечения (таблица). Следует отметить, что в 1-й группе больных в 73 % случаев не отмечалось улучшения клинических признаков нарушенного коронарного кровообращения к 3-му дню, что выражалось в отсутствии изменений в количестве приступов стенокардии покоя. Именно у этих больных было выраженное увеличение ФГ. Подобные результаты показаны и другими исследователями [10, 11]. Можно предположить, что увеличение содержимого ФГ у больных в ходе терапии свидетельствует о недостаточном эффекте этих лекарств и необходимости пересмотра лечебной тактики. К концу лечения (на 21–28-й день) уровень ФГ снизился.

Коагуляционные и тромболитические свойства крови у больных нестабильной стенокардией под влиянием антиангинальной терапии ($M \pm t$)

Показатель	Период наблюдений	Контроль	Больные
Фибриноген, г/л	До лечения	4,0 \pm 0,2	4,7 \pm 0,5
	3–5-е сут		6,2 \pm 0,6*
	21–28-е сут		4,3 \pm 0,5
Продукты распада фибриногена, мкг/мл	До лечения	23,8 \pm 3,9	41,4 \pm 13,7
	3–5-е сут		55,9 \pm 29,7
	21–28-е сут		27,4 \pm 4,6
Фибронектин, мкг/мл	До лечения	364,2 \pm 28,0	331,1 \pm 13,0
	3–5-е сут		451,2 \pm 32,3*
	21–28-е сут		541,0 \pm 33,1 [#]
β -тромбоглобулин, нг/мл	До лечения	60,3 \pm 12,1	114,2 \pm 9,0
	3–5-е сут		136,0 \pm 19,1
	21–28-е сут		69,2 \pm 4,0 [#]

Примечание. $p < 0,05$; * по отношению к контролю; # по отношению к 3–5-м суткам.

При лечении нитратами выявлено достоверное снижение ФГ под конец курса лечения: (4,1 \pm 0,48) против (5,8 \pm 0,56) г/л, $p < 0,05$. В то время как в группе лиц, которые принимали нитраты совместно с АК (2-я группа), такой тенденции не наблюдалось. Отсутствие изменений уровня ФГ при этой комбинации препаратов, очевидно, можно объяснить не столько отсутствием эффекта терапии на содержание ФГ, сколько более низким начальным уровнем показателя. В 3-й группе больных влияния лечения на содержание ФГ в плазме обнаружить не удалось. Таким образом, можно предположить, что пролонгированные нитраты оказывают нормализующее влияние на содержание ФГ и этот эффект не зависит от начального уровня показателя.

Уровень ПДФ под влиянием антиангинальной терапии у больных нестабильной стенокардией повысился на 3–5-е сутки в сравнении с начальным уровнем (расхождения достоверны), а затем снизился к 21–28-му дню ($p < 0,05$).

Не выявлено вероятных изменений уровня ПДФ в динамике терапии больных с разными типами течения заболевания до конца лечения в стационаре. Такие же данные приводят и другие авторы [12].

Анализ изменений уровня ПДФ в зависимости от характера лечения показал, что монотерапия нитратами, а также комбинация их с АК достоверно не влияет на содержание ПДФ. И только в 3-й группе больных, которые получали комбинированную терапию, отмечалось вероятностное снижение ПДФ: (23,7 \pm 2,1) против (30,1 \pm 2,5) мкг/мл, $p < 0,05$. На основании этого можно заключить, что только β -блокаторы, а возможно, их комбинация с нитратами

ми и АК обеспечивают уменьшение уровня ПДФ сыворотки крови.

Что касается содержимого β -ТГ, то под влиянием антиангинальной терапии на 3–5-е сутки происходит его увеличение ($p < 0,05$), которое значительно уменьшается к 21–28-му дню ($p < 0,05$). Причем у больных с благоприятным течением нестабильной стенокардии снижение β -ТГ было достоверным, тогда как при неблагоприятном течении уровень β -ТГ в плазме крови не изменялся. При монотерапии нитратами отмечалась тенденция к снижению содержимого β -ТГ: ($56,8 \pm 2,3$) против ($68,3 \pm 6,4$) нг/мл. Назначение нитратов в соединении с АК обеспечивает достоверное уменьшение уровня β -ТГ: до лечения — ($115,9 \pm 10,1$) нг/мл и после лечения — ($73,2 \pm 12,5$) нг/мл, $p < 0,05$. При разных формах течения нестабильной стенокардии отмечено возможное снижение уровня β -ТГ под влиянием монотерапии нитратами в случае благоприятного исхода лечения: ($88,5 \pm 15,5$) против ($59,0 \pm 1,4$) нг/мл, $p < 0,05$, тогда как при неблагоприятном течении под влиянием нитратов в соединении с АК снижение носило характер тенденции: ($128,3 \pm 17,5$) против ($67,0 \pm 30,2$) нг/мл. В то же время, как и при дополнении терапии β -блокаторами, положительной динамики уровня исследуемого показателя не отмечалось. Очевидно, β -блокаторы служат причиной неблагоприятного влияния на тромбоцитарную цепь гемостаза, которое частично осуществляется через β -ТГ.

Уровень ФГ у больных нестабильной стенокардией достоверно повышался на 3–5-й день в сравнении с начальными данными и происходило дальнейшее его повышение до 21–28-го дня ($p < 0,05$). При лечении нитратами в соединении с АК уровень ФН повышался ($p < 0,05$), причем данная вероятность отличий динамики его сохранялась до конца лечения в группе больных с благоприятным течением нестабильной стенокардии, тогда как в группе больных с неблагоприятным исходом подобное лечение не приводило к существенным изменениям уровня ФН.

При использовании трех групп препаратов повышение уровня ФН носило характер тенденции. Таким образом, при нестабильной

стенокардии наблюдалось изменение функционального состояния тромбоцитов и коагуляционных свойств крови в зависимости от сроков и формы течения заболевания и влияния антиангинальной терапии.

Как следует из приведенных данных, наиболее выраженное влияние на функциональные свойства тромбоцитов, маркерами которых в данной работе был β -ТГ, оказывает комбинированная терапия нитратами и АК, в то время как дополнение лечения β -блокаторами может уменьшить этот эффект.

АК относятся к ингибиторам агрегации тромбоцитов, которые улучшают трансмембранный транспорт кальция, а также способствуют перераспределению данных ионов внутри клетки [12]. Эти вещества обладают способностью снижать агрегационную активность тромбоцитов, потенцируют действие простаглицина [13]. Так, нифедипин, кроме действия на фармакокинетику кальция, улучшает тромбоцитарные рецепторы, усиливает действие аденоблокаторов на функцию тромбоцитов.

К числу лечебных препаратов, повышающих образование, выделение и эффект простаглицина, относятся нитраты, которые действуют так же, как антагонист фактора, активизирующего тромбоциты и угнетающего повышение концентрации кальция в них.

Выводы

1. Изменения уровня фибриногена и β -тромбоглобулина плазмы крови у больных нестабильной стенокардией являются определяющими в течении заболевания: при благоприятном течении имело место достоверное снижение β -тромбоглобулина, с тенденцией к снижению уровня фибриногена, тогда как при неблагоприятном течении отмечалось достоверное повышение фибриногена, а уровень β -тромбоглобулина при этом не изменялся.

2. С неблагоприятным эффектом антиангинальной терапии у больных нестабильной стенокардией наблюдалось повышение уровня фибриногена на 3–5-е сутки болезни. Этот факт может быть использован в качестве одного из критериев оценки эффективности лечения больных нестабильной стенокардией.

Список литературы

1. Tracy R., Bovil E., Yanez D. et al. Fibrinogen and factor VIII, but not factor VII, are associated with measures of subclinical cardiovascular disease in the elderly. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995; 15: 1269–1279.
2. Levenson J., Giral P., Razavian M. et al. Fibrinogen and silent atherosclerosis in subjects with cardiovascular risk factors. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1995; 15: 1263–1268.
3. Benderly M., Reicher-Reiss H., Behar S. et al. Fibrinogen is a predictor of mortality in coronary heart disease patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 1996; 16: 351–356.
4. Burr M., Holliday R., Fehily A., Whitehead P. Haematological prognostic indices after myocardial infarction: evidence from the Diet and Reinfarction Trial (DART). *Eur. Heart J.* 1992; 13: 166–170.
5. Cook N.S., Ubben D. Fibrinogen as a major cardiovascular risk factor in cardiovascular disease. *TIPS* 1990; 11: 444–451.

6. Ernst E. The role of fibrinogen as a cardiovascular risk factor. *Atherosclerosis* 1993; 100: 1–12.
7. Pollak H., Fischer M., Fritsch S., Enekel W. Are admission plasma fibrinogen levels useful in the characterization of risk groups after myocardial infarction treated with fibrinolysis? *Thromb. Haemostas.* 1991; 66: 406–409.
8. Шелепова Т.М., Ермолин Г.А., Османов С.К. и др. Клиническая оценка отечественных иммуноферментных тест-систем для количественного определения миоглобина, фибриногена и ПДФ-фибриногена. *Лаб. дело* 1988; 3: 72–73.
9. Гаврилов О.К., Лекомахер С.С., Магомедов Н.Г. и др. Содержание фибронектина в плазме крови больных ИБС и возможности его коррекции экстракорпоральными методами. *Кардиология* 1995; 1: 18–20.
10. Качалков Д.В., Грацианский Н.А. Впервые возникшая стенокардия: роль фибриногена в прогнозировании клинической ремиссии в течение 1–1,5 лет наблюдений. *Кардиология* 1993; 3: 16–18.
11. Becker R., Cannon C., Bovill E. et al. Prognostic value of plasma fibrinogen concentration in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1996; 78: 142–147.
12. Панченко Э.П., Добровольский А.Б., Давлетов К.К. и др. Система гемостаза и фибринолиза у больных с различной распространенностью атеросклеротического поражения. *Кардиология* 1995; 4: 8–23.
13. Бобров В.О., Жаринов О.И. Антагонисты кальция: фармакокинетические особенности и клиническое применение. *Укр. кардіол. журн.* 1998; 3: 5–11.
14. Naylor W. The antiatherogenic effects of amlodipine: promise of preclinical data. *Postgrad. Med. J.* 1991; 2: 12–18.

ДИНАМІКА ГУМОРАЛЬНИХ ФАКТОРІВ КРОВІ ПРИ АНТИАНГІНАЛЬНІЙ ТЕРАПІЇ У ХВОРИХ НА НЕСТАБІЛЬНУ СТЕНОКАРДІЮ

О.М. Шелест

Проаналізовано динаміку деяких гуморальних показників крові у 51 хворого на нестабільну стенокардію в процесі лікування антиангінальними засобами. Показано, що при лікуванні нестабільної стенокардії зі сприятливим перебігом знижувався рівень фібриногену і β-тромбоглобуліну (опосередкованого показника тромбоцитарного гемостазу), тоді як при несприятливому перебігу відмічалось підвищення фібриногену. Ймовірно його підвищення на 3–5-ту добу лікування можливо використовувати як один із критеріїв оцінки лікування ефективності хворих на нестабільну стенокардію.

Ключові слова: нестабільна стенокардія, фібриноген, нітрати, антагоністи кальцію.

CHANGES OF HUMORAL BLOOD FACTORS DURING ANTIANGINAL THERAPY IN PATIENTS WITH UNSTABLE ANGINA PECTORIS

A.N. Shelest

We analyzed the dynamics of some humoral blood factors in 51 patients with unstable angina during the process of treatment by antianginal medications. It was shown, that in a case of favorable course of unstable angina, during the process of treatment, the level of fibrinogen and β-thromboglobulin (a mediated indication of thrombocytic part of hemostasis) have been decreasing, while in a case of unfavorable course an increasing of fibrinogen took place (reliable increase of fibrinogen on 3–5 day of treatment could be used as one of criteria of an effectiveness of treatment in patients with unstable angina).

Key words: unstable angina pectoris, fibrinogen, nitrates, calcium antagonists.

Поступила 07.04.2003

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ АПФ НА ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

О.С. Шевченко

Харьковский государственный медицинский университет

Обследовано 24 пациента обоого пола с хронической сердечной недостаточностью II–IV ФК. С сохраненной ФВ ЛЖ (>45 %) — 1-я группа и со сниженной ФВ ЛЖ (<45 %) — 2-я. У больных 1-й группы превалировал «псевдонормальный» тип трансмитрального потока, у больных 2-й группы в основном наблюдался «рестриктивный» тип. Наиболее выраженный гемодинамический эффект лечения периндоприлом наблюдался у больных 2-й группы. После месячного курса терапии у них отмечено более выраженное уменьшение размеров ЛП, КДО и КСО ЛЖ, увеличение ФВ и % ΔS , что отражает улучшение сократительной функции ЛЖ. Наряду с улучшением систолической функции, улучшилась и диастолическая функция ЛЖ.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, систолическая и диастолическая дисфункция левого желудочка, престариум.

Исследования последних лет показали, что среди больных хронической сердечной недостаточностью (ХСН) значительную часть составляют лица с нормальной сократительной способностью миокарда. Поэтому все чаще встречаются данные о большей значимости диастолической дисфункции в возникновении, клиническом течении и прогнозе ХСН [1, 2]. Было установлено, что удельный вес этой группы пациентов составляет 25–40 %. Кроме того, встречается определенный процент случаев комбинации систолических и диастолических нарушений. Поэтому необходимо провести исследования, направленные на поиск путей рациональной фармакологической коррекции диастолической дисфункции при ХСН, в том числе с учетом типа этой дисфункции и тяжести ХСН.

На современном этапе патогенетическое лечение диастолических расстройств должно предусматривать прежде всего воздействие на жесткостные характеристики миокарда. В этой связи большие перспективы связывают с препаратами, блокирующими активность ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), поскольку именно свойствам данной нейрогуморальной системы отводится одна из ключевых ролей в активизации фибротических процессов в миокарде [3].

По степени влияния на гипертрофию левого желудочка (ЛЖ) ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) практически не имеют себе равных, что связано как с их прямым влиянием на миокард через блокаду локальной РААС, так и с опосредованным воздействием — вследствие снижения АД и уменьшения постнагрузки на ЛЖ [3]. Не

последнюю роль в положительном «диастолическом» действии играет характерное для иАПФ снижение давления заклинивания ЛЖ, связанное со способностью этих препаратов усиливать влияние вазодилатирующих простагландинов. Тем не менее убедительных клинических примеров эффективного применения иАПФ при диастолической дисфункции немного [4, 5].

Высокая клиническая и прогностическая эффективность иАПФ доказана в серии проспективных многоцентровых исследований (CONSENSUS I, SAVE, SOLVD, PEP-CHF, PROGRESS и др.), что позволило выделить эту группу препаратов в качестве приоритетных в лечении ХСН [6]. Согласно рекомендациям Украинского научного общества кардиологов по лечению ХСН (2001 г.) иАПФ следует назначать в обязательном порядке всем пациентам, независимо от функционального класса (ФК) сердечной недостаточности. Основным критерием при выборе препарата является соотношение его эффективности и безопасности. Этому требованию, по данным исследования PROGRESS, отвечает периндоприл. Обладая сопоставимой с эналаприлом выраженностью угнетения АПФ, он практически не вызывает гипотензии первой дозы, терапевтический эффект достигается при назначении препарата один раз в сутки, почти в 100 % случаев при приеме достигаются целевые дозы, рекомендованные Европейским обществом кардиологов, что говорит о минимальной частоте побочных эффектов [7, 8].

Целью работы явилось изучение изменений систолической и диастолической функции ЛЖ у больных ХСН различной степени

тяжести, развившейся на фоне ишемической болезни сердца (ИБС), возможности их коррекции иАПФ периндоприлом.

Материал и методы. В динамике на фоне лечения обследовано 24 пациента с ХСН II–IV ФК (по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца — NYHA), средний возраст которых $(64,4 \pm 4,3)$ года, мужчины составили 83 % от числа обследуемых. Из них ХСН II ФК была у 10, III ФК — у 9 и IV ФК — у 5 больных. Постинфарктный кардиосклероз имел место у 11 больных, у трех из них с развитием хронической аневризмы сердца. У 21 больного (87,5 %) в анамнезе зафиксирована гипертоническая болезнь.

Ультразвуковое исследование проводили на фоне терапии мочегонными, нитратами и сердечными гликозидами (при необходимости), до назначения иАПФ. Периндоприл (престарииум фирмы «Сервье») назначали в дозе 2 мг/сутки с последующим ее увеличением до 4 мг/сутки (титрационный шаг — 1 неделя). Исследование проводили в исходном состоянии и через 3 месяца после лечения.

Эхокардиографию проводили на аппарате фирмы «Toshiba SSH-160A» (Япония) по стандартной методике [9, 10], оценивали конечно-систолический объем (КСО), конечно-диастолический объем (КДО), ударный объем (УО), сердечный индекс (СИ), фракцию выброса (ФВ), степень укорочения переднезаднего размера в систолу (% ΔS), толщину задней стенки ЛЖ (ТЗСЛЖ), толщину межжелудочковой перегородки (ТМЖП), массу миокарда ЛЖ (ММЛЖ). Оценку диастолической функции ЛЖ проводили методом доплер-эхокардиографии в импульсном режиме. По данным исследования трансмитрального кровотока оценивали максимальную скорость потока в период раннего (Е, м/с) и позднего (А, м/с) наполнения, соотношение максимальных скоростей потока в период раннего и позднего наполнения ЛЖ (Е/А), время изоволюметрического расслабления (IVRT, мс), время замедления раннего диастолического наполнения (DT, мс).

Статистическая обработка данных проводилась с использованием стандартных статистических методов, включая критерии Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных данных показал, что у 16 больных ФВ была нормальной или незначительно сниженной ($ФВ \geq 45\%$). Это свидетельствует о том, что у 67 % больных III–IV ФК ХСН развитие заболевания не было связано с падением сократительной способности ЛЖ.

Больных разделили на две группы: 1-я — с сохраненной ФВ ЛЖ ($>45\%$) — 16 чел., 2-я — со сниженной ФВ ЛЖ ($<45\%$) — 8 чел. Про-

цент систолической дисфункции ЛЖ нарастал с прогрессированием заболевания. Так, в группе больных II ФК ХСН он составил всего 4 %, III ФК — 32 %, IV ФВ — 77 %. Это, вероятно, связано с увеличением частоты постинфарктного кардиосклероза в этих группах (8,7; 18,0 и 26,0 % соответственно) и фибрилляции предсердий (25, 62 и 71 % соответственно). Интересно, что у больных с II ФК ХСН гипертоническая болезнь развивалась на фоне сохраненной систолической функции ЛЖ в 75 % случаев, при увеличении тяжести заболевания процент диастолической дисфункции снижался, а систолической дисфункции нарастал и составил у больных IV ФК ХСН около 58. Полученные данные, по-видимому, означают, что систолическая дисфункция у этой категории больных является вторичной по отношению к диастолической дисфункции, то есть можно говорить о смешанном варианте СН.

Обращает внимание, что клинические проявления ХСН у больных 1-й группы появились раньше, чем у больных 2-й группы: $(3,4 \pm 0,62)$ и $(5,7 \pm 1,4)$ лет соответственно ($p < 0,001$). При проведении корреляционного анализа было выявлено, что имеется тесная отрицательная связь между длительностью заболевания и ФВ ($r = -0,72$; $p < 0,01$). Таким образом, выраженность нарушения систолической функции ЛЖ зависит не только от причины, но и в значительной степени определяется длительностью синдрома. Полученные результаты совпадают с данными других авторов [4, 9].

Анализ данных, полученных до лечения, показал, что у больных с нормальной ФВ объемы ЛЖ в систолу и диастолу были достоверно меньше, чем у больных с систолической дисфункцией. Выявлены достоверные различия в размерах стенок ЛЖ, у больных с нормальной ФВ ТЗС была больше на 14,1 %, а ТМЖП — на 12,7 %, чем у больных со сниженной ФВ, при этом ИММЛЖ был больше на 18,4 % ($p < 0,05$) у больных с систолической дисфункцией ЛЖ. Таким образом, можно сделать вывод, что увеличение массы ЛЖ у больных с систолической дисфункцией в нашем наблюдении обусловлено значительным ростом КДО и КСО ЛЖ, а не гипертрофией стенок желудочка.

При анализе диастолической функции ЛЖ выявлены следующие изменения. У больных 1-й группы максимальная скорость потока в период раннего наполнения (Е) была меньше на 8,7 % ($p > 0,05$), чем у больных 2-й группы. В то же время отмечалось увеличение скорости предсердного пика А на 17,8 % ($p < 0,05$), что свидетельствует об увеличении вклада предсердия в наполнение ЛЖ. Увеличение роли периода раннего наполнения и компенсаторное увеличение вклада систолы предсердий в наполнение желудочка у больных с нормальной

ФВ нашло отражение в расчетном показателе, величина E/A у этой группы больных была на 34,7 % ($p < 0,001$) меньше, чем у больных со сниженной ФВ. У больных 1-й группы преобладал «псевдонормальный» тип, у больных 2-й группы в основном наблюдался «рестриктивный» тип СН.

В динамике лечения периндоприлом удалось достичь целевой дозы у 22 больных (92 %). У 2 больных IV ФК ХСН на фоне интенсивной диуретической терапии наблюдался выраженный гипотензивный эффект, что связано с преобладанием у этих больных рестриктивного типа трансмитрального диастолического потока, то есть наполнение ЛЖ определяется исключительно высоким давлением в левом предсердии (ЛП). Поэтому чрезмерное снижение преднагрузки приводит к уменьшению объема наполнения ЛЖ и, соответственно, к снижению сердечного выброса.

Добавление периндоприла в схему лечения привело к нормализации артериального давления (АД) во всех группах. Более выраженный эффект наблюдали у больных 1-й группы: систолическое АД снизилось на 28 мм рт. ст, диастолическое — на 16 мм рт. ст, во 2-й группе соответственно на 20 и 12 мм рт. ст. Частота сердечных сокращений при этом не менялась.

В результате лечения периндоприлом наиболее выраженный гемодинамический эффект наблюдали у больных 2-й группы. После 3-месячного курса терапии отмечено более выраженное уменьшение размеров ЛП (на 10,4 %), функциональных объемов ЛЖ (КДО на 16,3 % и КСО на 18,6 %; $p < 0,05$). Это привело к улучшению сократительной функции ЛЖ, что подтверждается увеличением ФВ (+14,9 %) и % ΔS (+8,4 %), $p < 0,05$. В 1-й группе наблюдались менее выраженные изменения показателей гемодинамики, ФВ имела тенденцию к увеличению.

Список литературы

1. Беленков Ю.Н., Агеев Ф.Т., Мареев В.Ю. Знакомьтесь: диастолическая сердечная недостаточность. Сердечная недостаточность 2000; 2: 6–13.
2. Levy D., Anderson K., Savage D. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factor. The Framingham Heart Study. Ann Intern. Med. 1988; 108: 7–13.
3. Philbin E., Rocco T. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors in heart failure with preserved left ventricular systolic function. Am. Heart J. 1997; 134: 188–195.
4. Сидоренко В.А., Преображенский Д.В. Хроническая сердечная недостаточность, обусловленная дисфункцией левого желудочка: патофизиологические механизмы, диагностика и медикаментозная терапия. Харьк. мед. журн. 1995; 3: 11–15.
5. Cowie M.R., Wood D.A., Coats A.J.S. et al. Incidence and aetiology of heart failure. A population-based study. Eur. Heart J. 1999; 20: 421–428.
6. Vasan R.S., Larson M.G., Benjamin E.J. et al. Congestive heart failure in subjects with normal versus reduced left ventricular ejection fraction: prevalence and mortality in a population-based cohort. JACC 1999; 33: 1948–1955.
7. Thuillez C., Richard C., Loueslati H. et al. Compared systemic and regional hemodynamic effect of perindopril in congestive heart failure: usefulness of the pulsed Doppler technique. J. Cardiovasc. Pharmacol. 1990; 15: 527–535.
8. Thomas J.D., Weyman A.E. Echocardiographic doppler evaluation of left ventricular diastolic function. Circulation 1991; 84: 977–990.

Наряду с улучшением систолической функции, выявлено достоверное уменьшение отношения E/A , что указывает на улучшение диастолической функции ЛЖ. В 1-й группе с псевдонормальной кривой трансмитрального кровотока нормализовался период изоволюметрической релаксации ЛЖ, достоверно снизилась скорость раннего и уменьшалась скорость позднего диастолического наполнения, что привело к снижению E/A ($1,02 \pm 0,06$ против $1,23 \pm 0,04$; $p < 0,05$). Данные изменения можно трактовать как снижение преднагрузки на миокард.

Во 2-й группе с «рестриктивной» кривой трансмитрального кровотока на фоне тенденции к снижению скорости раннего наполнения (E) и увеличению скорости позднего наполнения (A) достигнуто достоверное снижение отношения E/A ($2,14 \pm 0,06$ против $2,3 \pm 0,04$; $p < 0,05$). Описанные изменения свидетельствуют о снижении давления в ЛП и возобновлении вклада предсердия в гемодинамику ЛЖ, что проявилось достоверным увеличением ФВ в этой группе.

Выводы

1. Периндоприл у больных с систолической дисфункцией левого желудочка (ФВ < 45 %), возникшей на фоне ишемической болезни сердца, оказывает положительный инотропный эффект.

2. Периндоприл проявляет более выраженное влияние на диастолическую функцию миокарда левого желудочка у больных со сниженной фракцией выброса, чем у больных с сохраненной функцией левого желудочка.

3. В группе больных с сохраненной функцией левого желудочка периндоприл улучшает показатели расслабления миокарда и увеличивает максимальную скорость потока в период позднего наполнения.

9. *Johannessen K., Cergueira M., Statton J.* Influence of myocardial infarction size on radionuclide and doppler echocardiographic measurements of diastolic function. *Am. J. Cardiol.* 1990; 65: 692–697.

10. How to diagnose diastolic heart failure. European Study Group on Diastolic Heart Failure. *Eur. Heart J.* 1998; 19: 990–1003.

ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ АПФ НА ГЕМОДИНАМІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ПРИ СЕРЦЕВІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

О.С. Шевченко

Обстежено 24 пацієнти з хронічною серцевою недостатністю (ХСН) II–IV ФК. Із збереженою ФВ ЛШ (>45 %) — 1-ша група та зниженою ФВ ЛШ (<45 %) — 2-га. У хворих 1-ї групи переважав «псевдо-нормальний» тип трансмітрального кровотоку, у хворих 2-ї групи в основному спостерігався «рестриктивний» тип. Найбільш виражений гемодинамічний ефект курсового лікування периндоприлом спостерігався в 2-й групі. Після 3-місячного курсу терапії у них збільшились ФВ і % ΔS , зменшились КДО і КСО ЛШ, що призвело до поліпшення скорочувальної функції ЛШ. Поряд з поліпшенням систолічної функції, поліпшилась також діастолічна функція ЛШ.

Ключові слова: *хронічна серцева недостатність, систолічна та діастолічна дисфункція лівого шлуночка, престаріум.*

PERINDOPRILUM EFFECTS ON LEFT VENTRICULAR SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC HEART FAILURE

O.S. Shevchenko

24 patients with chronic heart failure (NYHA functional class II–IV) with kept ejection fraction (EF) LV (>45 %) and reduced EF LV (<45 %) were examined. At the patients of the first group the «pseudo-normal» type of heart failure prevailed, in the second group basically was observed «restrictive» a type HF. As a result of treatment perindoprilum most expressed effect was observed in the second group. After a monthly rate of therapy more expressed reduction of a cavity left ventricular (EDV and TSV LV) at the patients with an initially low fraction of emission is marked. It has resulted in improvement contractile function of left ventricular, that proves to be true by increase EF and % ΔS . Alongside with improvement systolic of function, improved diastolic of function left ventricular.

Key words: *chronic heart failure, systolic and diastolic function left ventricular, prestarium.*

Поступила 07.04.2003

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ СПІВВІДНОШЕНЬ ПРОТЕЇНАЗ ТА ЇХ ІНГІБІТОРІВ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ

В.Д. Бабаджан, Л.М. Самохіна

Харківський державний медичний університет

Встановлено, що при гіпертонічній хворобі спостерігається нормальна або підвищена активність протеїназного спектра з тенденцією до підвищення. Активність α_1 -інгібіторів протеїназ і концентрація α_2 -мікроглобуліну прямо корелює з формою захворювання, вірогідно перевищуючи ці показники в групі контролю. Інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів до ангіотензину II позитивно впливають на загальну протеїназну активність, що, можливо, свідчить про активацію тканинної ренін-ангіотензинової системи і альтернативних шляхів утворення ангіотензину II.

Ключові слова: *інгібітори АПФ, протеїназна активність, регуляція судинного тонуусу.*

Ренін-ангіотензинова система (РАС) займає одне з провідних місць в регуляції артеріального тиску [1]. Ферментом, що запускає цю систему, є ренін. Ренін під час циркуляції в плазмі крові взаємодіє з ангіотензиногеном, внаслідок чого утворюється біологічно неактивний пептид ангіотензин I (А I) [2, 3]. В судинній системі А I перетворюється на ангіотензин II (А II) за допомогою ангіотензинперетворюючого ферменту (АПФ). Встановлено, що в регулюванні артеріального тиску (АТ), судинного тонуусу, серцевого і судинного росту ключова роль належить ангіотензину II [4]. Однак висока активність реніну плазми при гіпертонічній хворобі (ГХ) зустрічається не завжди. Більш того, виділено низькоренінну форму захворювання. Механізм же, що приводить до підвищення АТ в групі хворих без суттєвої активації РАС, залишається нез'ясованим. У зв'язку з цим представляє інтерес вивчення тканинних гуморальних і клітинних механізмів регуляції АТ при ГХ [1, 3].

Дослідження останніх років змінили уявлення про механізми утворення А II. Доведено існування інших, відмінних від АПФ, ферментів, у тому числі тканинних, які каталізують перетворення А I на А II, а саме трипсино- та нетрипсиноподібні протеїнази, хімази та ін. [4, 5]. Трипсиноподібні протеїнази крові в нормі відсутні і можуть поступати до неї з гранулоцитів при змінах напруження судинної стінки, при стресах і деяких інших патологічних станах [5, 6]. Що ж до хімази, то її інактивація може бути зумовлена дією інгібіторів протеолізу — α_1 -інгібітору протеїназ і α_2 -мікроглобуліну (α_1 -ІІІ та α_2 -МГ) [7].

Відмінності в шляхах утворення А II можуть мати значення при тривалій терапії інгібіторами АПФ (іАПФ) і антагоністами рецепторів до ангіотензину II (АРА II) [8, 9]. У зв'язку з тим, що тривале застосування іАПФ не тільки зменшує циркулюючий АПФ, але й в

2–3 рази збільшує концентрацію А I, може активуватися хімазозалежний шлях утворення А II [10]. Інший шлях блокади РАС — застосування АРА II, що послаблюють серцево-судинні ефекти А II незалежно від того, яким чином здійснено його утворення з А I — традиційним або альтернативним [11–13].

Метою даної роботи було вивчення співвідносин трипсино- та нетрипсиноподібних протеїназ з інгібіторами протеолізу (α_1 -ІІІ та α_2 -МГ) при ГХ при лікуванні препаратами, що впливають на РАС.

Об'єкт та методи. У відділенні артеріальної гіпертонії Інституту терапії АМН України (м. Харків) було обстежено 65 хворих на ГХ у віці 27–58 років, середній вік — (39 ± 2) роки; із них 35 чоловіків і 30 жінок. Відповідно до критеріїв ВООЗ (1996 р.) [14] І стадія захворювання діагностована у 24 хворих, II — у 41 хворого. «М'яка» форма захворювання встановлена у 26 осіб, помірна — у 39. Середня тривалість захворювання в групі з «м'якою» формою ГХ складала $(8,1 \pm 1,4)$ року, помірною — $(12,4 \pm 2,2)$ року. Хворим проводились загальноприйнятні клініко-лабораторні та інструментальні обстеження для діагностики стадії і форми артеріальної гіпертонії (вимірювання систолічного та діастолічного АТ (САТ, ДАТ) і ЧСС. Контрольну групу склали 12 здорових добровольців.

Активність трипсино- і нетрипсиноподібних протеїназ і α_1 -інгібіторів протеїназ у сироватці крові вивчали імуноферментним методом з використанням тест-систем, розроблених в Інституті терапії АМН України [15]. Принцип методу оснований на використанні в якості субстрату протеолітичної реакції іммобілізованого на поверхні полістиролу маркерного ферменту, який був попередньо кон'югований з субстратним білком. Оцінку рівня вказаних показників проводили за кінцевою активністю маркерного ферменту і розраховували в г/л·год.

Для визначення рівня α_2 -мікроглобуліну (α_2 -МГ) в якості субстрату протеолітичної реакції використовували протамінсульфат. Після проведення реакції утворення комплексу протеїназа — інгібітор протеїназ до реакційної суміші додавали 1 : 1 за об'ємом соєвий інгібітор трипсину (СІТ) у концентрації 150 мкг/мл та інкубували 5 хв при 37 °С для зв'язування вільних протеїназ. Рівень α_2 -МГ у досліджуваних зразках розраховували по залишковій активності трипсину, пов'язаного з α_2 -МГ.

Для визначення активності нетрипсиноподібних протеїназ (НП), хімази проводили окремо реакцію пригнічення ферментів, таких як трипсин, плазмін, калікреїн сироватки, а також тоніну (має трипсин- і хімотрипсиноподібну активність) додаванням 1 : 1 СІТ (0,01 мкг/мл). Потім для визначення НП проводили реакцію розщеплення іммобілізованого комплексу маркерного ферменту з БСА, а для визначення рівня хімази в якості субстрату використовували фрагмент 5–8 А ІІ. Активність хімази виражали у відсотках розщеплення субстрату. Для оцінки рівня НП використовували калібровану криву залежності розміру оптичної щільності від концентрації контрольних розчинів трипсину, як і у випадку визначення трипсиноподібних протеїназ, трипсинінгібіторної активності α_1 -ІІ, α_2 -МГ.

Статистичну обробку здійснювали методами варіаційної статистики.

Лозартан («Козаар» фірми «Merck-Sharp-Dohme», США) призначали у вигляді монотерапії одноразово на добу вранці, в дозі 50 мг протягом 6 тижнів. У випадку неефективності монотерапії лозартаном в дозі 50 мг на добу до кінця 6-го тижня збільшували дозування препарату до 100 мг на добу або додавали до 50 мг лозартану гідрохлортіазид у дозі 12,5–25,0 мг на добу протягом ще 4–6 тижнів.

Еналаприл (препарат «Енап» фірми KRKA, Словенія) призначали у вигляді монотерапії двічі на добу вранці і ввечері з інтервалом в 12 год в дозі 5 мг протягом 4 тижнів. У випадку неефективності монотерапії еналаприлом в дозі 10 мг на добу до кінця 4-го тижня збільшували дозування препарату до 20 мг на добу або додавали до 5 мг еналаприлу гідрохлортіазид у дозі 12,5–25,0 мг на добу протягом ще 4–6 тижнів.

Терапію вважали ефективною при ДАТ нижче 90 мм рт. ст.

Результати та їх обговорення. Вважаючи, що показники, які вивчаються, мають суттєво різний ступінь активності, проаналізували протеїназний спектр як у хворих, так і у здорових (табл. 1).

Згідно з отриманими даними в контрольній групі зустрічається переважно нормальна активність протеїназ. Для ГХ більш характерна низька та висока активність протеїназного спектра, тобто порушення системи протеїназної рівноваги.

Вихідний стан системи трипсино- та нетрипсиноподібних протеїназ у хворих на м'яку та помірну ГХ у порівнянні з групою контролю наведено в табл. 1 та 2.

Згідно з отриманими даними активність трипсино- та нетрипсиноподібних протеїназ у хворих на ГХ має тенденцію до збільшення. Активність α_1 -ІІ і концентрація α_2 -МГ прямо корелює з формою ГХ, вірогідно перевищуючи ці показники порівняно з групою контролю ($p > 0,05$).

Наведені дані свідчать, що при ГХ спостерігається виразна тенденція до активації трипсино- та нетрипсиноподібних протеїназ та їх інгібіторів на відміну від контрольної групи, тобто система протеїназ має безпосереднє відношення до патогенезу ГХ [16, 17]. Більш того, існує прямий кореляційний зв'язок між по-

Таблиця 1. Показники протеїназ та їх інгібіторів у хворих на гіпертонічну хворобу і у здорових, ($M \pm m$) г/л·год

Активність	Контроль (n=10)	Хворі (n=35)
Загальна протеїназ	0,019±0,004	0,031±0,012*
Нетрипсиноподібних протеїназ	0,020±0,002	0,038±0,003
α_1 -ІІ	7,365±0,082	8,78±0,37*
α_2 -МГ	2,820±0,950	0,650±0,043

Примітка. Тут і в табл. 2, 3 * $p < 0,05$.

Таблиця 2. Показники протеїназ та їх інгібіторів в залежності від ступеня артеріальної гіпертонії (АГ), ($M \pm m$) г/л·год

Активність	М'яка АГ (n=30)	Помірна АГ (n=10)
Загальна протеїназ	0,021±0,012	0,023±0,015*
Нетрипсиноподібних протеїназ	0,030±0,002	0,034±0,003
α_1 -ІІ	8,31±0,32	8,95±0,41*
α_2 -МГ	0,480±0,016	0,680±0,043

казниками активності трипсино- та нетрипсиноподібних протеїназ, їх інгібіторів та ступенем ГХ.

Оскільки протеїнази відіграють важливу роль у перебігу ГХ, значний інтерес викликає вивчення впливу сучасних лікарських засобів — іАПФ та АРА II на систему протеїназ та їх інгібіторів. Зміни в стані трипсино- та нетрипсиноподібних протеїназ та їх інгібіторів під час лікування наведено в табл. 3.

Таблиця 3. Зміни системи протеїназ та їх інгібіторів у хворих на гіпертонічну хворобу в умовах медикаментозного лікування, ($M \pm m$) г/л·год

Активність	М'яка АГ (n=22)		Помірна АГ (n=19)	
	до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
<i>Інгібітори АПФ</i>				
Загальна протеїназ	0,021±0,012	0,025±0,018	0,0227±0,014	0,031±0,015
Нетрипсиноподібних протеїназ	0,030±0,002	0,025±0,002	0,034±0,003	0,029±0,001
α_1 -ІІІ	8,31±0,32	7,31±0,24*	8,95±0,41	7,61±0,52*
α_2 -МГ	0,480±0,016	0,420±0,018	0,680±0,043	0,651±0,038
<i>Антагоністи рецепторів А II</i>				
Загальна протеїназ	0,021±0,012	0,023±0,016	0,023±0,014	0,296±0,011
Нетрипсиноподібних протеїназ	0,0297±0,002	0,169±0,003	0,0341±0,003	0,415±0,002*
α_1 -ІІІ	8,31±0,32	8,02±0,29	8,95±0,41	8,35±0,43
α_2 -МГ	0,480±0,016	0,465±0,015	0,680±0,043	0,591±0,038*

Згідно з отриманими даними як еналаприл, так і лозартан в цілому позитивно впливали на систему трипсино- та нетрипсиноподібних протеїназ та їх інгібіторів. Разом з тим інгібітори АПФ і АРА II по-різному впливали на їх співвідношення.

Еналаприл суттєво не зменшував активність нетрипсиноподібних протеїназ ($p > 0,05$). На відміну від інгібіторів АПФ лозартан здійснював значно більший вплив на цю фракцію ($p < 0,05$). При цьому дія АРА II на активність нетрипсиноподібних протеїназ була близькою за силою як при м'якій, так і при помірній формі АГ.

Щодо впливу іАПФ та АРА II на активність α_1 -ІІІ, то вона зменшувалась, а концентрація α_2 -МГ майже не змінювалась. Інших суттєвих розбіжностей між дією сучасних медикаментозних засобів на систему протеїназ встановлено не було ($p > 0,05$).

Протеїназам надається важлива роль в утворенні активованих форм ферментів і гормонів [18–20]. Тому слід припустити, що трипсино- та нетрипсиноподібні протеїнази відіграють важливу роль в патогенезі ГХ, особливо у взаємовідносинах ренін-ангіотензинової та калікреїн-кінінової систем [21, 22].

Список літератури

1. Малая Л.Т., Беркеліева С.Ч., Беркеліев М.В. Нейрогуморальные системы в патогенезе, диагностике и лечении гипертонической болезни. Ашхабад: Ылым, 1993. 264 с.

Механізм участі протеїназ (хімаза, катепсин G) в регуляції судинного тонусу такий: по-перше, вони можуть безпосередньо перетворювати ангіотензиноген (катепсин G) чи ангіотензиноген-I (хімаза і катепсин G) в ангіотензиноген II; по-друге, підвищувати проникність ендотелію [19, 20]. В результаті може відбуватися затримка натрію в судинній стінці, яка викликає набряк, що сприяє розвитку гіпертензії [21, 23].

α_1 -інгібітор протеїназ здатний пригнічувати активність хімази, катепсину G. Підвищений рівень α_1 -інгібітору протеїназ в порівнянні з контролем наприкінці курсу лікування свідчить про суттєві зміни у співвідношеннях протеїназ під впливом іАПФ та АРА II, що може свідчити про опосередковану участь вказаного інгібітору протеїназ в регуляції судинного тонусу [23].

Висновки

1. У хворих на гіпертонічну хворобу виявлено суттєву активацію системи протеїназ — α_1 -інгібітор протеїназ — α_2 -мікроглобулін.

2. Оцінка активності α_1 -інгібітору протеїназ може бути одним з біохімічних критеріїв ефективності призначення іАПФ хворим на гіпертонічну хворобу.

3. Інгібітори АПФ і антагоністи рецепторів до ангіотензину II мають в цілому позитивний вплив на загальну протеїназну активність після курсового лікування.

4. Антагоністи рецепторів ангіотензину II підвищують рівень нетрипсиноподібних протеїназ після курсу лікування, що може свідчити про активацію тканинної ренін-ангіотензинової системи та альтернативних шляхів утворення ангіотензину II.

2. Abdelrahman A.M., Burrell L.M., Johnston C.L. Blockade of renin-angiotensin system at different sites: effect on renin, angiotensin and aldosterone. *J. Hypertension* 1993; 11, Suppl. 3: S23–S26
3. Dsau V.J., Ganten D., Jackson B., Johnston C. The tissue renin-angiotensin system in cardiovascular disease. Engl. Thornton Communications Inc., 1992.
4. Boucher R., Asselin J., Genest J. A new enzyme leading to the direct formation of angiotensin II. *Circ. Res.* 1994; 34 E 35, Suppl. 1: 203–212.
5. Husain A. The chymase — angiotensin system in humans. *J. Hypertension* 1993; 11: 1155–1159.
6. Оглоблина О.Г., Белова Л.А., Архакова И.А. и др. Биохимические и клинические аспекты участия гранулоцитов и их протеиназ в поражении стенки сосудов. *Тер. архив* 1996; 5: 78–80.
7. Walter M., Sutton R.M., Schechter N.M. Highly efficient inhibition of human chymase by alpha(2)-macroglobulin. *Arch. Biochem. Biophys.* 1999; 368, 2: 276–284.
8. Brunner A.R., Nussberger J., Waeber B. Angiotensin antagonist. *The Renin-angiotensin system*. Ed. by J.S. Robertson, M.G. Nicholls. Merck Sharp Dohme 1993; 2: 86.1–86.14.
9. Brunner H.R., Nussberger J., Waeber B. Angiotensin II blockade compared with pharmacological methods of inhibiting the renin-angiotensin system. *J. Hypertension* 1993; 11, Suppl. 3: S53–S58.
10. Fouad-Tarazi F.M. Hemodynamic effects of inhibitors of the renin-angiotensin system. *J. Hypertension* 1994; 12, Suppl. 2: S25–S29.
11. Gansevoort R.T., Zeeuw D., Shahinfar S., Redfield A., De Jong P.E. Effects of the angiotensin II antagonist losartan in hypertensive patients with renal disease. *J. Hypertension* 1994; 12, Suppl. 2: S37–S42.
12. Kang P.M., Landau A.J., Eberhardt R.T., Frishman W.H. Angiotensin II receptor antagonists: A new approach to blockade of the renin-angiotensin system. *Am. Heart J.* 1994; 127: 1388–1401.
13. Свищенко Е.П. Блокада рецепторов ангиотензин II — новое направление в лечении артериальной гипертензии. *Укр. кардіол. журн.* 1996; 5/6: 15–22.
14. Борьба с артериальной гипертонией: Доклад Комитета экспертов ВОЗ. Женева, 1996. 104 с.
15. Пат. России 1655991. Способ определения активности протеиназ или их ингибиторов в биологических жидкостях. Самохина Л.М., Дубинин А.А. Оpubл. 20.01.94 г.
16. Miura S. Angiotensin II formation by an alternative pathway during exercise in humans. *J. Hypertension* 1994; 12: 1177–1181.
17. Белова Л.А., Оглоблина О.Г., Чихладзе Н.М. и др. Химотрипсинподобные протеиназы и их роль в патогенезе артериальных гипертоний. *Фундаментальные и прикладные аспекты современной биохимии*. СПб., 1998: 176–179.
18. Takai S., Jin D., Sakaguchi M., Miyazaki M. Chymase-dependent angiotensin II formation in human vascular tissue. *Circulation* 1999; 100, 6: 654–658.
19. Tonnesen N.G. Identification of a human neutrophil angiotensin II — generation protease as cathepsin G. *J. Clin. Invest.* 1982; 69, 1: 25–30.
20. Urata H. Identification of a highly specific chymase as the major angiotensin II — forming enzyme in the human heart. *J. Biol. Chem.* 1990; 265: 22348–22357.
21. Urata H., Strobel F., Ganten D. Widespread tissue distribution of human chymase. *J. Hypertension* 1994; 12: 17–22.
22. Парфенкова Г.А., Оглоблина О.Г., Ситина В.К. Активность протеиназ в плазме крови и кислотостабильных ингибиторов в моче больных артериальными гипертониями. *Бюл. Всесоюз. кардиол. научн. центра АМН СССР* 1988; 11, 1: 43–46.
23. Веремеенко К.Н., Голобородько О.П., Кизим А.И. Протеолиз в норме и при патологии. К.: Здоров'я, 1988. 198 с.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ СООТНОШЕНИЙ ПРОТЕИНАЗ И ИХ ИНГИБИТОРОВ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ

В.Д. Бабаджан, Л.М. Самохина

Установлено, что при гипертонической болезни наблюдается нормальная или повышенная активность протеиназного спектра с тенденцией к увеличению. Активность α_1 -ингибиторов протеиназ и концентрация α_2 -микроглобулина прямо коррелируют с формой заболевания, достоверно превышая эти показатели в группе контроля. Ингибиторы АПФ и антагонисты рецепторов к ангиотензину II имеют положительное влияние на общую протеиназную активность, что, по-видимому, свидетельствует об активации тканевой ренин-ангиотензиновой системы и альтернативных путей образования ангиотензина II.

Ключевые слова: ингибиторы АПФ, протеиназная активность, регуляция сосудистого тонуса.

SOME RELATIONS BETWEEN PROTEINASE AND THEIR INHIBITORS IN PATIENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

V.D. Babadzhan, L.M. Samohina

In essential arterial hypertension it is observed normal or increased proteinase activity. Activity proteinase α_1 -inhibitor and concentration α_2 -microglobuline directly correlate with the form of disease, exceeding these parameters in group of the control. ACE-inhibitors and antagonists of receptors to angiotensin II have positive influence on the common proteinase activity, apparently, testifies to activation tissue renin-angiotensin system and alternative way of formation of angiotensin II.

Key words: ACE-inhibitors, proteinase activity, regulation of vascular tension.

Поступила 07.04.2003

ФАРМАКОДИНАМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ЭСПА-ЛИПОНА ПРИ ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ

*Г.Ю. Панченко, Н.И. Клименко, А.Е. Гриднев,
О.И. Шушляпин, С.Б. Наугольнова*

Харьковский государственный медицинский университет

Представлены результаты терапии различных вариантов хронических гепатитов препаратами метаболического действия — эспа-липоном, эссенциале Н и альтаном, обладающими разным механизмом действия, но достаточно синергическим фармакодинамическим эффектом в плане улучшения белково-синтетической функции печени, снижения холестаза, уменьшения выраженности процессов цитолиза, предотвращения прогрессирования фибропластического процесса, нормализации липидного обмена, снижения активности воспаления и улучшения иммунологического статуса. В комплексе с рекомбинантным интерфероном реализовался их гепатопротекторный эффект, снижалось число побочных эффектов при комбинированной терапии. Мультифакторные эффекты метаболической терапии при ХАГ расширяют терапевтический арсенал врача и позволяют достичь синергического патогенетического и фармакодинамического этиотропного эффекта с одновременным повышением качества жизни больных различными формами хронических гепатитов.

Ключевые слова: эспа-липон, эссенциале Н, альтан, улучшение функционально-структурного состояния печени.

Будучи естественной и поэтому наиболее физиологичной для организма больного, метаболическая терапия веществами эндогенного происхождения оказывает положительный синергичный эффект, дополняющий этиопатогенетическую терапию многих заболеваний в клинике внутренних болезней, приобретшую особое значение в гепатологии.

Впервые метаболическая терапия у гепатологических больных была проведена препаратом Эспа-липон (ЭЛ) — альфа-липоевой (тиоктовой) кислотой или витамином N, который имеет широкий спектр фармакологического действия, обусловленный участием его как кофермента, наряду с кокарбоксилазой, в процессах окислительного дезаминирования пировиноградной и других альфа-кислот, а также в процессах жирового обмена [1–7].

В течение длительного периода не существовало достаточно эффективных методов лечения хронических вирусных гепатитов (ХВГ) и соответственно не было возможности предотвратить у значительного числа пациентов развитие грозных исходов этого заболевания, какими являются цирроз печени и гепатоцеллюлярная карцинома [8, 9]. Положение стало изменяться с появлением в арсенале современной медицины препаратов альфа-интерферона (интрон-А, рофенон-А, реалдирон и др.). Однако стоимость курсового лечения этими препаратами довольно высокая. Кроме того, интерферонотерапия ХВГ иногда сопровождается нежелательными побочными эффектами,

значимо ухудшающими качество жизни пациентов [10]. Проблемы, связанные с применением препаратов интерферона в качестве монотерапии побуждают исследователей к поиску новых путей повышения эффективности лечения вирусных гепатитов. В последнее время все большее внимание уделяется препаратам альфа-липоевой кислоты (ЛК), особенно при появлении на нашем рынке ее высокодозных форм [6].

Примером метаболической терапии в гепатологии явилось применение эссенциальных фосфолипидов (ЭФ) — препарата Эссенциале — у больных гепатитом С. ЭФ — основные элементы клеточных мембран и клеточных органелл печени, они оказывают нормализующее действие на метаболизм липидов, белков и на детоксикационную функцию печени, тормозят фиброзирующие процессы в печени, восстанавливают и сохраняют клеточную структуру печени и фосфолипидзависимые энзиматические ее системы, а комплекс витаминов, входящих в состав препарата Эссенциале, выполняет роль коферментов в различных направлениях развертывания биохимических процессов в организме [11].

У больных реактивным гепатитом примером метаболической терапии явилось применение препарата Альтан, обладающего антиоксидантной активностью в направлении протекции мембран гепатоцитов с улучшением в них биоэнергетических процессов и снижения активности воспаления в ткани печени [12].

Целью настоящей работы явилось изучение морфологической и клинико-биохимической активности трех названных метаболических препаратов у больных с хроническим активным гепатитом вирусной, алкогольной и реактивной этиологии [8, 9, 13].

Материал и методы. Группу больных составили 39 человек (23 мужчины и 16 женщин), средний возраст которых 32,4 года. Из них 5 больных с хроническим активным вирусным гепатитом В (ХВГВ) — получали эспа-липон, 21 больной с реактивным гепатитом (РГ) — альтан и 13 больных с хроническим вирусным гепатитом С (ХВГС) — эссенциале-форте.

Контрольную группу составили 6 человек (по 2 чел. с ХВГ, алкогольным гепатитом и РГ), которые принимали легалон по 2 драже 3 раза в день или гепабене по 1 таблетке 3 раза в день. Основная и контрольная группы были сопоставимы по полу и возрасту, клинико-лабораторным и морфологическим проявлениям на момент начала терапии и по отношению к основным компонентам комплексного лечения или монотерапии.

Протокол исследования включал комплекс клинико-лабораторных показателей и морфологических маркеров фиброза у больных с ХВГС и ХВГВ, активность трансаминаз, острофазовых реакций, пигментообразующей и белковосинтезирующей функции печени, обмена холестерина, иммунологических показателей, ультразвукового исследования, определения интенсивности спонтанной хемилюминесценции и малонового диальдегида в крови. Морфологическую оценку биоптатов печени проводили до лечения и через 6 месяцев после лечения. Степень фиброза оценивали по соотношению индексов гистологической активности по системе Metavir и гистологическому индексу склероза по шкале Desmet.

Комплексная терапия включала диету № 5, режимные ограничения, витаминотерапию, иммуномодуляторы, гепатопротекторные и дезинтоксикационные средства, интерферонотерапию. Монотерапия эссенциале Н при ХВГС проводилась в дозе 2 капсулы 3 раза в день в течение 6 месяцев. Альтан при РГ назначался по 10 мг 3 раза в день за 1 час до приема пищи в сочетании с указанной традиционной терапией. Эспа-липон при ХВГВ назначался по схеме: внутривенно капельно в дозе 600 мг ежедневно в течение 10 дней, затем по 200–300 мг (в среднем 3 мг/кг/сут) внутрь ежедневно однократно после еды в течение 3–6 месяцев в составе комбинированной синергической терапии.

Больные с ХАГ имели положительный результат полимеразной реакции (HVB DNA и HVC RNA) для соответствующего вируса на момент терапии. Нарушение парциальных

функций печени отмечалось у всех больных и характеризовалось умеренным и высоким уровнем повышения этих показателей. Общий билирубин в среднем был повышен до $(40,2 \pm 3,2)$ ммоль/л. Острофазные показатели были наиболее выражены у больных с РГ.

Результаты и их обсуждение. Оценивая клиническую эффективность эспа-липона и эссенциале Н следует отметить, что положительный эффект прежде всего выражался в уменьшении астенического синдрома. Снижение аппетита, слабость, утомляемость в утренние часы и чрезмерная раздражительность редуцировались в течение 7–14 суток от начала терапии на фоне инфузионных введений указанных препаратов. Этот эффект сохранялся на протяжении 3–6 месяцев лечения. У наблюдаемых больных к 6–12-й неделе лечения отмечалось уменьшение размеров печени в среднем на 1,0–1,5 см. Абдоминально-болевой синдром в начале лечения альтаном встречался у 81 % больных РГ. К концу 2-й недели лечения он сохранялся у 6 (29 %) больных, сохранялась также ноющая боль в правой половине подреберья. Отмечено существенное влияние альтана на динамику диспептического синдрома: к концу лечения лишь у 5 (24 %) больных сохранялся метеоризм и горький привкус во рту в утреннее время.

В некоторых случаях эспа-липон снижал СОЭ, а также увеличивал абсолютное содержание лимфоцитов на 30 %, что сочеталось с другими признаками активации иммунной системы после курсового лечения. Отмечалось снижение АСТ и АЛТ, а также уровня щелочной фосфатазы на 4-й неделе терапии этим препаратом, а их нормализация отмечена на исходе 3-го месяца, в то время как в контрольной группе это наблюдалось к 6-му месяцу лечения. При анализе белково-синтетической функции после лечения эспа-липоном к 4-й неделе происходило возрастание общего белка (за счет альбуминов) и протромбинового индекса.

Результаты изучения парциальных функций печени и динамики печеночных ферментов (АСТ, АЛТ, ЛДГ) после курсового лечения представлены в табл. 1.

Обращает на себя внимание снижение активности АЛТ и АСТ, в большей степени это было характерно для АЛТ (коэффициент АЛТ/АСТ). Кроме того, в основной группе снижение активности маркеров цитолиза отмечено на 4-й неделе терапии ($p < 0,001$), а их нормализация произошла в течение трех месяцев. В контрольной группе это произошло лишь к исходу шести месяцев. В основной группе быстрее произошла нормализация активности щелочной фосфатазы (ЩФ), ГГТФ и ЛДГ.

При анализе белково-синтетической функции печени у больных с ХВГВ в процессе

Таблица 1. Динамика печеночных ферментов в ходе лечения у пациентов с хроническим вирусным гепатитом

Показатель	Группа	Исходно	1-я нед	4-я нед	12-я нед	24-я нед
АЛТ, МЕ	Основная	358,3±123,5	310,2±95,3	106,6±29,5	42,3±6,9	32,1±6,6
	Контрольная	296,5±101,1	329,3±82,1	264,4±23,6	92,8±8,7	46,3±5,1
АСТ, МЕ	Основная	112,6±25,7	110,6±32,2	96,5±21,0	30,2±8,1	26,8±5,8
	Контрольная	120,6±30,6	124,3±24,1	101,3±15,6	55,4±9,9	32,2±6,7
АЛТ/АСТ	Основная	3,2±2,9	2,8±1,2	1,1±1,4	1,4±0,8	1,2±1,1
	Контрольная	2,4±3,3	2,6±1,6	2,6±2,0	1,7±1,8	1,4±1,2
ГГТФ, МЕ	Основная	207,3±15,0	224,6±6,8	210,4±21,6	67,4±8,8	40,3±4,8
	Контрольная	198,2±20,1	200,1±12,3	185,3±10,3	112,2±10,0	68,9±9,9
ЛДГ, МЕ	Основная	510,3±56,8	526,0±39,5	499,9±24,3	360,5±10,9	271,0±9,7
	Контрольная	562,0±36,6	510,3±29,1	481,1±19,9	462,3±12,0	390,4±8,4
ЩФ, МЕ	Основная	147,3±36,9	139,4±28,0	92,6±26,2	86,3±5,9	38,9±5,9
	Контрольная	163,0±29,4	154,6±18,4	155,5±31,2	124,3±10,2	92,3±10,3

Примечание. ЛДГ — лактикодегидрогеназа, ГГТФ — глютаргинглюкуранил трансфераза.

лечения выявлен ряд положительных эффектов (табл. 2). Исходно у всех больных имелась тенденция к гипоальбуминемии, снижению фибриногена и протромбина. В основной группе к исходу 4-й недели лечения отмечена тенденция к росту содержания общего белка (за счет альбумина) и протромбинового индекса. Эти изменения происходили в течение всего периода лечения. У пациентов контрольной группы данные изменения происходили в значительно меньшей степени. Иная динамика была получена при мониторинге содержания холестерина. В то время как в контрольной группе имел место рост уровня холестерина, в опытной сохранялись низкие его значения. Этот феномен можно объяснить участием липевой кислоты в обмене холестерина и ее метаболическим действием [1, 13].

Иммунологические показатели также изменялись в процессе терапии (табл. 3). Исходно повышенные результаты реакции торможения миграции лимфоцитов с печеночным антигеном (РТМЛ с ПА) в разведениях сохранялись в течение первых четырех недель лечения и нормализовались к 3-му месяцу ($p < 0,05$). Как в основной, так и в контрольной группе у всех пациентов установлено повышение циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) к концу 4-й недели. В дальнейшем происходила их нормализация.

Тем не менее, в 23,5 % случаев основной группы и 25,0 % контрольной в течение первых четырех недель лечения установлена значительная активация иммунной системы: существенно возрастали содержание ЦИК, глобулиновой фракции, лимфоцитов.

Таблица 2. Динамика белково-синтетической функции печени и обмена холестерина в ходе лечения у пациентов с хроническим вирусным гепатитом

Показатель	Группа	Исходно	1-я нед	4-я нед	12-я нед	24-я нед
Общий белок, г/л	Основная	62,6±2,3	61,3±3,3	72,6±5,6	75,6±5,5	78,6±8,2
	Контрольная	60,4±3,5	62,3±6,8	63,4±2,7	65,4±1,3	67,9±5,2
Альбумин, г/л	Основная	31,0±5,2	32,2±6,8	43,6±4,2	48,6±5,1	49,9±8,5
	Контрольная	33,4±6,5	31,6±5,9	33,2±6,1	34,2±6,8	35,2±5,5
Фибриноген, г/л	Основная	2,12±0,60	2,2±0,7	3,4±1,2	3,8±0,9	3,7±1,1
	Контрольная	2,4±1,2	3,0±1,2	3,1±0,8	3,0±0,7	3,0±1,2
Протромбин, %	Основная	76,3±5,2	77,1±6,3	96,2±2,2	101,1±5,6	99,7±6,1
	Контрольная	78,9±6,1	80,4±4,3	81,6±2,3	83,1±4,1	85,2±4,6
Холестерин, ммоль/л	Основная	3,0±0,9	3,8±1,1	3,2±0,9	3,5±1,1	3,4±2,0
	Контрольная	3,2±1,1	3,3±0,8	4,6±0,6	5,3±2,0	5,8±1,9

Таблица 3. Динамика иммунологических показателей в ходе лечения у пациентов с хроническим вирусным гепатитом

Показатель	Группа	Исходно	1-я нед	4-я нед	12-я нед	24-я нед
Лимфоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Основная	1,4 \pm 0,9	1,6 \pm 0,9	2,9 \pm 1,9	1,6 \pm 0,5	1,9 \pm 0,4
	Контрольная	1,3 \pm 0,5	1,8 \pm 0,6	3,0 \pm 1,4	1,4 \pm 0,5	1,8 \pm 0,4
Глобулины, г/л	Основная	31,6 \pm 2,6	29,1 \pm 2,1	29,0 \pm 11,9	27,0 \pm 4,9	28,7 \pm 5,7
	Контрольная	27,0 \pm 3,4	30,7 \pm 4,3	30,2 \pm 10,5	31,2 \pm 1,6	32,7 \pm 3,8
Альбумины/глобулины	Основная	0,9 \pm 0,1	1,1 \pm 0,8	1,5 \pm 0,2	1,8 \pm 0,1	1,7 \pm 0,3
	Контрольная	1,2 \pm 0,2	1,0 \pm 1,0	1,1 \pm 0,2	1,1 \pm 0,2	1,1 \pm 0,4
ЦИК, ед.	Основная	43,5 \pm 3,6	53,3 \pm 5,2	86,2 \pm 4,3	49,6 \pm 5,4	52,3 \pm 6,0
	Контрольная	53,6 \pm 4,4	48,9 \pm 3,9	73,6 \pm 5,6	53,6 \pm 6,2	48,8 \pm 4,9
РТМЛ с ПА 1/20	Основная	151,3 \pm 10,6	150,0 \pm 11,4	169,3 \pm 12,0	70,6 \pm 8,9	69,9 \pm 9,2
	Контрольная	146,8 \pm 9,9	153,3 \pm 14,0	176,2 \pm 13,5	81,3 \pm 7,8	56,3 \pm 8,4
РТМЛ с ПА 1/50	Основная	142,6 \pm 6,2	112,3 \pm 10,3	123,5 \pm 14,2	68,2 \pm 9,2	53,3 \pm 4,2
	Контрольная	153,4 \pm 7,0	121,5 \pm 8,1	131,3 \pm 10,6	73,4 \pm 5,6	66,6 \pm 7,3

Терапия альтаном приводила к нормализации уровня цитолитических ферментов и гамма-глобулинов сыворотки крови; отмечено снижение спонтанной хемилюминесценции на 75 % — (5,73 \pm 0,69) имп/с, что свидетельствует о выраженном антирадикальном действии альтана; к концу курсовой терапии альтаном наблюдалось снижение малонового диальдегида на 25,0–35,7 %.

При монотерапии эссенциале Н ХВГС к концу 6-го месяца отмечена стабилизация фибротического процесса с тенденцией замедления его прогрессирования; также отмечено достоверное увеличение количества неизменных гепатоцитов с 10–30 до 30–50 % в поле зрения. За 6 месяцев лечения ХВГС эссенциале Н имела место тенденция к стабилизации процессов фиброза в ткани печени и нивелирование гепатоповреждающего эффекта.

Альтан оказался наиболее эффективным препаратом в терапии РГ, оказывая положительное влияние на течение процессов ПОЛ преимущественно благодаря повышенному антиоксидантному мембранному протекторному эффекту гепатоцитов и снижению активности воспалительного процесса в ткани печени.

Список литературы

1. Анисимов В.Е. Биохимия и клиническое применение липоевой кислоты. Казань, 1969. 133 с.
2. Логинов А.С., Нилова Т.В., Венедиктов Е.А., Ретрактов А.В. Исследование альфа-липоевой кислоты: динамика ее содержания в крови и ее эффекты на гемостаз при повреждении печени человека. Фармакол. и токсикол. 1990; 2: 47–53.
3. Логинов А.С., Нилова Т.В., Венедиктов Е.А., Ретрактов А.В. Фармакокинетика липоевой кислоты и ее эффекты на процесс АТФ при микросомальном и цитолитическом окислении в гепатоцитах при повреждении человеческой печени. Фармакол. и токсикол. 1989; 4: 78–82.
4. Новиков Б.М. Липоевая кислота (витамин N). Terra medica 1998; 4: 32–33.
5. Щербак А.В. Мультифакторные эффекты альфа-липоевой кислоты (эспа-липона) в патогенетическом лечении диабетической нейропатии и других патологических состояний: обзор литературы. Ліки 2001; 5: 45–52.

6. *Bustamante J., Lodge J., Marcocci L. et al.* Alfa-lipoic acid in liver metabolism and disease. *Free Radical Biology & Medicine* 1998; 24, 6: 1023–1039.
7. *Mohandass S., Varalakshmi P.* Role of DL alfa-lipoic acid in gentamicin induced nephrotoxicity. *Mol Cell Biochem.* 1995; 1: 11–17.
8. *Майер К.* Гепатит и последствия гепатита. М.: Медицина, 1999. 432 с.
9. *Шерлок Ш., Дули Д.* Заболевания печени и желчных путей. М.: Медицина, 1999. 859 с.
10. *Блохина Н.П.* Возможности, варианты и перспективы лечения хронического гепатита С после проведения одного курса интерферонотерапии. *Вирусные гепатиты: достижения и перспективы* 1998; 1 (2): 9–12.
11. *Бабак О.Я., Игнатов В.А., Пилипенко Ю.Г.* Динамика морфологических изменений ткани печени у пациентов с гепатитом С при монотерапии с эссенциальными фосфолипидами. *Матер. 3-й Республ. науч.-практич. конф. «Новое в клинической фармакологии и фармакотерапии заболеваний внутренних органов».* Харьков, 2000: 215.
12. *Бабак О.Я., Чернова В.М., Кушнир И.Э.* Эффективность альтана в лечении реактивного гепатита. Там же, 2000: 216.
13. *Бабак О.Я.* Хронические гепатиты. К.: Блиц-Информ, 1999. 208 с.

ФАРМАКОДИНАМІЧНІ ЕФЕКТИ ЕСПА-ЛІПОНУ ПРИ ТЕРАПІЇ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТІВ

Г.Ю. Панченко, М.І. Кліменко, О.Є. Гриднєв, О.І. Шушляпін, С.Б. Наугольнова

Представлені результати терапії різних варіантів хронічних гепатитів препаратами метаболічної дії — еспа-ліпоном, есенціале Н і альтаном, що мають різні механізми дії, але достатній синергічний фармакодинамічний ефект у плані поліпшення білково-синтетичної функції печінки, зниження холестази, зменшення виразності процесів цитолізу, запобігання прогресування фібропластичного процесу, нормалізації ліпідного обміну, зниження активності запалення і поліпшення імунологічного статусу. У комплексі з рекомбінантним інтерфероном реалізувався їх гепатопротекторний ефект, знижувалося число побічних ефектів при комбінованій терапії. Мультифакторні ефекти метаболічної терапії при хронічному активному гепатиті розширюють терапевтичний арсенал лікаря і дозволяють досягти синергічного патогенетичного і фармакодинамічного етіотропного ефекту з одночасним підвищенням якості життя хворих різними формами хронічних гепатитів.

Ключові слова: еспа-ліпон, есенціале Н, альтан, поліпшення функціонально-структурного стану печінки.

PHARMACODYNAMIC EFFECTS ESPA-LIPON IN THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS

G.Yu. Panchenko, N.I. Klimenko, A.Ye. Gridnev, O.I. Shushlyapin, S.B. Naugolnova

In work the results of therapy of various variants hepatitises by preparations of metabolic action — espa-lipon, essentielle H and altan, having the different mechanism of action, but there is enough synergetic pharmacodynamic effect by way of improvement protein metabolism of a liver, drop of a cholestasis, decrease of an expressiveness of processes cytotoxicity, prevention progressive of fibroplastic processes, normalization of a lipide exchange, downstroke of activity of inflammatory processes and improvement of immunological status. In the complex with recombinant interferons was realized them hepatoprotective effect, the number of by-effects was reduced at the combined therapy. Multifactorial effects of metabolic therapy at chronic active and reactive hepatitises dilate the therapeutical arsenals of a physicians and allow to reach synergetic pathogenetic and pharmacodynamic ethiotropic effect with simultaneous rising of quality of life of the patients by the various forms of chronic hepatitises.

Key words: espa-lipon, essentielle H, altan, improvement of a functional-structural condition of liver.

Поступила 07.04.2003

ВЛИЯНИЕ КАРВЕДИЛОЛА НА ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ СВОЙСТВА МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА И ТЕЧЕНИЕ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БОЛЬНЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ИНФАРКТ МИОКАРДА

Н.П. Копица, О.В. Петюнина, Назар Салех Сайд

Институт терапии АМН Украины

Харьковский государственный медицинский университет

Обследовано 57 больных с признаками СН I–III ФК, фракцией выброса левого желудочка (40 ± 12) % после перенесенного инфаркта миокарда (ИМ). Установлено, что терапия карведилолом в суточной дозе 50 мг предупреждает прогрессирование СН у больных, перенесших ИМ, вследствие положительного влияния на процессы ремоделирования, улучшения сократительной функции миокарда ЛЖ.

Ключевые слова: карведилол, сердечная недостаточность, фракция выброса левого желудочка.

Пациенты, перенесшие инфаркт миокарда (ИМ), подвержены опасности дальнейшего прогрессирования сердечной недостаточности (СН), несмотря на оптимальное лечение [1]. Одним из наиболее важных механизмов, способствующих развитию СН, является активация симпатoadренальной системы [2], в значительной степени изменяющей нейрогормональный статус пациентов. Активация нейрогормональной системы происходит на ранних этапах заболевания у пациентов с умеренными симптомами СН. В связи с отсутствием выраженности клинической картины заболевания этой категории пациентов до определенного момента уделяется мало внимания. Большинство клинических исследований посвящено лечению выраженной СН (III–IV ФК по NYHA) [3–5]. Представляет большой интерес изучение влияния β -адреноблокаторов на уменьшение риска развития СН на начальных ее этапах.

Целью настоящего исследования было изучение влияния карведилола на структурно-функциональные состояние левого желудочка (ЛЖ) и течение СН у пациентов после перенесенного ИМ.

Материал и методы. В исследование были включены пациенты мужского пола в возрасте от 47 до 73 лет с признаками умеренной СН — одышка, сердцебиение, слабость при физической нагрузке. Исследование проводилось на 4–6-й неделе после острого ИМ на этапе реабилитации в пригородном санатории кардиологического типа «Роща». Исключались пациенты с клапанными пороками, эпизодами желудочковой тахикардии, синдромом слабости синусового узла, нарушениями атриовентрикулярной проводимости II–III ст., заболе-

ванием периферических артерий, хроническим обструктивным бронхитом, низкими цифрами систолического артериального давления (САД < 100 мм рт. ст.) и выраженной артериальной гипертензией (САД > 170 мм рт. ст., ДАД > 110 мм рт. ст.). До и во время исследования пациенты не получали антиаритмические препараты и β -адреноблокаторы. Для определения ФК при включении в исследование проводили тест 6-минутной ходьбы: прошедшие от 426 до 550 м отнесены к I ФК, от 301 до 425 м — к II, от 151 до 300 м — к III. Группы сравнения были сбалансированы по возрасту, ФК СН, гемодинамическим показателям (ФВ ЛЖ, КДР ЛЖ, КСР ЛЖ), табл. 1. В опытную группу вошло 28 человек, в контрольную — 29.

Ультразвуковое исследование выполняли на сканере фирмы «Алока» (Япония) в одно- и двухмерном режимах. Определяли функциональные свойства миокарда ЛЖ: фракцию выброса (ФВ) в % по методу Teinholz, в качестве показателей ремоделирования использовали конечно-систолический размер (КСР) и конечно-диастолический размер (КДР) ЛЖ.

Карведилол назначали в дозе 3,125–25,0 мг 2 раза в день в зависимости от ФК СН, а также исходной ЧСС и АД.

Пациенты обследовались в последующие 3, 6 и 12 месяцев.

Полученные данные статистически обрабатывали с использованием t-критерия Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследований. Большинство пациентов относились ко II ФК СН (80 % контрольной группы и 82 % опытной, получавшие карведилол). В опытной группе зарегистрирована большая частота повторных ИМ (32 против 24 %), однако это не отразилось на ФК СН

и гемодинамических показателей ЛЖ. Из 57 пациентов пятерых исключили из исследования, так как они покинули больницу раньше положенного срока.

Результаты анализа течения заболевания у 52 пациентов в течение 12 месяцев приведены в табл. 2.

Изменения в клинической картине обследуемых пациентов сопровождалось динамикой процессов ремоделирования и сократи-

Таблица 1. Клинико-гемодинамическая характеристика обследованных больных

Показатель	Контрольная группа (n=29)	Опытная группа (n=28)
Возраст, лет	56±12	55±10
ИМ, абс. ч. (%)		
передний	16 (55)	17 (61)
нижний	13 (45)	11 (39)
повторный	7 (24)	9 (32)
ФК СН, абс. ч. (%)		
I	3 (10)	2 (7)
II	23 (80)	23 (82)
III	3 (10)	3 (11)
ФВ ЛЖ, %	39±12	40±11
КСР ЛЖ	3,3±0,5	3,4±0,4
КДР ЛЖ	5,4±0,8	5,3±0,7
Тест 6-мин ходьбы, м	492±28	488±33

Таблица 2. Эффективность лечения карведилолом больных, перенесших ИМ

Показатель	Контрольная группа (n=27)	Опытная группа (n=25)	p
Прогрессирование СН	8 (30)	4 (16)	0,005
Умерло от СН	2 (7,4)	1 (4)	0,05
в т. ч. внезапно	1 (3,7)	0	нд
Госпитализация	4 (15)	2 (8)	0,05
Увеличение терапевтической дозы ФК СН по NYHA			
улучшился	3 (11)	5 (20)	0,05
не изменился	20 (74)	18 (72)	нд
ухудшился	4 (15)	2 (8)	0,05
Тест 6-мин ходьбы, м	475±35	502±32	0,05

Примечания: 1. Абс. число (%) больных. 2. нд — нет данных.

тельной способности миокарда ЛЖ на протяжении 12 месяцев лечения (табл. 3).

Обсуждение результатов. Главный эффект карведилола заключается в предупреждении СН у пациентов, перенесших ИМ. Карведилол способствовал снижению клинических признаков СН с 30 до 16 %, то есть на 47 %, при этом наблюдалось уменьшение частоты смертельных исходов с 7,4 до 4 % и случаев повторной госпитализации с 15 до 8 %. Уменьшалась также необходимость в увеличении доз стандартной терапии и назначении дополнительных лекарственных средств в связи с ухудшением состояния. Карведилол увеличивал толерантность к физической нагрузке, о чем свидетельствовало повышение показателей теста 6-минутной ходьбы до (502±32) м. В контрольной группе наблюдалось снижение данного показателя до (475±35) м. Соответственно изменениям продолжительности 6-минутной ходьбы изменился и ФК СН, определяемый на основе данного теста. ФК СН улучшился в группе больных, принимавших карведилол, у 20 %, в то время как в контрольной — только у 11 % пациентов. Одним из механизмов, обеспечивающих клиническую эффективность карведилола, является его способность уменьшать дилатацию ЛЖ, предупреждать процессы его ремоделирования. Неблагоприятное ремоделирование ЛЖ, по мнению многих авторов, во многом определяет прогноз после перенесенного ИМ [6–8]. Следует отметить, что достигнутое уменьшение размеров ЛЖ с помощью карведилола происходило на фоне сочетанной терапии с ингибиторами АПФ. Однако, если в группе больных, принимавших карведилол, КДР ЛЖ уменьшался с до (5,0±0,5) см, то в контрольной группе, несмотря на эффект ингибиторов АПФ, КДР ЛЖ увеличился до (5,7±0,6) см. Эти различия и обусловили разницу в гемоди-

Таблица 3. Динамика процессов ремоделирования и сократительной способности миокарда ЛЖ (M±m)

Показатель	Контрольная группа	Опытная группа	p
ФВ ЛЖ, %			
в начале	39±12	40±11	нд
через 12 мес	36±10	46±10	0,005
КСР ЛЖ, см			
в начале	3,3±0,4	3,4±0,6	нд
через 12 мес	3,7±0,5	3,3±0,6	нд
КДР ЛЖ, см			
в начале	5,4±0,5	5,3±0,5	нд
через 12 мес	5,8±0,6	5,1±0,5	0,05

намических показателях между группами. ФВ ЛЖ на фоне терапии карведилолом увеличилась с (40 ± 11) до (47 ± 10) %, а в контрольной группе наблюдалось снижение этого показателя с (39 ± 12) до (36 ± 10) %. Хотя авторы [9] утверждают, что наиболее определяющим фактором исхода после ИМ является конечно-диастолический объем ЛЖ, а не ФВ, все же нельзя не считаться с результатами двух больших многоцентровых исследований MPRG [10] и CAMI [11], убедительно показывающими зависимость одногодичной смертности постинфарктных больных от состояния сократительной способности миокарда ЛЖ. При ФВ ЛЖ меньше 40 % смертность достигала 8–11 %, а увеличение этого показателя более 40 % сопровождалось снижением смертности до 3–5 %. В нашем исследовании в результате

улучшения ФВ ЛЖ на фоне карведилола часть пациентов переходила из группы высокого риска в группу с более благоприятным исходом.

Выводы

Установлено, что терапия карведилолом способствовала предупреждению прогрессирования сердечной недостаточности у пациентов, перенесших инфаркт миокарда, уменьшая смертность, частоту повторных госпитализаций, а также необходимость в усилении медикаментозной терапии.

Клиническая эффективность карведилола обусловлена его способностью влиять на процессы постинфарктного ремоделирования, что подтверждалось уменьшением размеров левого желудочка, а также улучшением гемодинамических свойств миокарда.

Список литературы

1. Gheorghiade M., Bonow R.O. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97: 282–289.
2. Mann D. Mechanisms and models in heart failure: a combinatorial approach. *Circulation* 1999; 100: 999–1008.
3. The CIBIS-II Investigators. The cardiac insufficiency bisoprolol study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet* 1999; 353: 9–13.
4. The MERIT-HF Investigators. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL randomised intervention trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353: 2001–2007.
5. Packer M., Coats A.J.S., Fowler M.B. et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344: 1651–1658.
6. Cohn J.N. Structural basis for heart failure: ventricular remodeling and its pharmacological inhibition. *Circulation* 1995; 91: 2504–2507.
7. Douglas P.S., Morrow R., Ioli A., Reicheck N. Left ventricular shape, afterload, and survival in idiopathic dilated cardiomyopathy. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1989; 13: 311–315.
8. Vasan R.S., Larson M.G., Benjamin E.J., Evans J.C., Levy D. Left ventricular dilatation and the risk of congestive heart failure in people without myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1997; 336: 1350–1355.
9. White H.D., Norris R.M., Brown M.A. et al. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987; 76: 44–51.
10. The Multicenter Postinfarction Research Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* 1983; 309: 331–336.
11. Rouleau J.L., Talajic M., Sussex B. et al. Myocardial infarction patients in the 1990: their risk factors, stratification and survival in Canada: the Canadian Assessment of Myocardial Infarction (CAMI) Study. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 27: 1119–1127.

ВПЛИВ КАРВЕДИЛОЛУ НА ФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ТА ПЕРЕБІГ СЕРЦЕВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ У ХВОРИХ ПІСЛЯ ІНФАРКТУ МІОКАРДА

М.П. Колиця, О.В. Петюніна, Назар Салех Сайд

Обстежено 57 хворих з ознаками СН I–III ФК, фракцією викиду лівого шлуночка (40 ± 12) % після перенесеного інфаркту міокарда (ІМ). Установлено, що терапія карведилолом у добовій дозі 50 мг попереджає прогресування СН у хворих після ІМ внаслідок позитивного впливу на процеси ремоделювання, покращення скоротливої функції міокарда ЛШ.

Ключові слова: карведилол, серцева недостатність, фракція викиду лівого шлуночка.

INFLUENCE OF KARVEDILOL ON FUNCTIONAL PROPERTIES OF LEFT VENTRICULAR MYOCARDIUM AND HEART FAILURE DURATION IN PATIENTS AFTER MYOCARDIUM INFARCTION

N.P. Kopitsa, O.V. Petyunina, Najar Salech Said

It has been researched 57 patients with HF signs (I–III, NYHA) and ejection fraction (40 ± 12) % after myocardium infarction. It was prescribed that using of karvedilol prevents HF-progression in patients after myocardium infarction at the expense of positive influence on remodelling, betterment of contractive function of left ventricular.

Key words: karvedilol, heart failure, ejection fraction of left ventricular.

Поступила 07.04.2003

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ГЕПАТИТОВ У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА

И.В. Летик, О.В. Сокруто, Н.К. Александрова, Н.П. Косенко

Харьковский государственный медицинский университет

Изучены особенности течения ХГ различной степени активности у больных ИБС (49 человек). Доказано, что данная сочетанная патология имеет более выраженную и тяжелую клиническую картину, чем каждое из указанных заболеваний в отдельности, и особенности ее течения зависят от степени активности ХГ. Отмечено, что тяжесть клинического течения ХГ может усугубляться нарушением кровообращения, связанного с сердечной недостаточностью, обусловленной ИБС. Выявлена прямая корреляционная зависимость между выраженностью дислипотеидемии, степенью активности ХГ и тяжестью проявлений ИБС.

Ключевые слова: хронический гепатит, сердечная недостаточность, клиническое течение заболевания.

Хронические заболевания печени являются одной из самых сложных проблем в современной гастроэнтерологии из-за роста распространенности и заболеваемости, неудовлетворительных результатов лечения, в ряде случаев недостаточного уровня диагностики и профилактики. Заболеваемость болезнями органов пищеварения в Украине за последние пять лет возросла на 42,3%. Распространенность хронического гепатита (ХГ) на 100 тыс. населения составила 303,6 в 1995 г. и 440,7 в 1999 г., а заболеваемость ХГ за последние 5 лет увеличилась с 40,3 (1995 г.) до 50,5 (1999 г.) [1, 2].

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) в конце XX в. стала основной причиной смертности не только в индустриально развитых странах, но и в мире в целом. За период с 1990 по 1999 г. количество случаев заболеваний органов системы кровообращения возросло почти в 2 раза на 100 тыс. населения. Это наиболее характерно для ИБС, показатель которой, по данным Центра медицинской статистики МОЗ Украины (2002 г.), увеличился в 1,97 раза [3, 4].

В последнее десятилетие на фоне неудовлетворительной экологической ситуации, чрезмерного употребления алкоголя, приема большого количества лекарств значительно увеличилась частота сочетанной патологии внутренних органов. Это дало основание для пересмотра как тактики лечения, так и первичной и вторичной профилактики некоторых болезней [5, 6].

Целью данной работы явилось изучение особенностей клинического течения ХГ в сочетании с ИБС.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 49 больных ХГ различной степени активности в сочетании с ИБС (стабильная стенокардия), которые находились

на лечении в гастроэнтерологическом отделении ХОКБ. Из них 37 мужчин и 12 женщин в возрасте от 41 до 52 лет, средний возраст (45,3±4,6) лет, длительность заболевания ХГ колебалась от 3 до 9 лет, ИБС — от 2 до 11 лет (табл. 1). Контрольную группу составили 10 больных ХГ без признаков ИБС.

Таблица 1. Клиническая характеристика обследованных больных ХГ с ИБС

Показатель	Число больных ХГ с активностью		
	минимальной (n=22)	умеренной (n=18)	максимальной (n=9)
Пол, м/ж	18/4	12/6	7/2
Средний возраст, лет	42,1±2,7	43,2±3,1	47,4±5,2
Длительность ХГ, лет			
1–3	5	7	6
3–5	14	7	3
>5	3	4	0
Стенокардия ФК			
I–II	17	5	0
II–III	5	11	6
IV	0	2	3
СН ФК			
I–II	2	6	2
II–III	0	10	4
IV	0	1	3
Аритмии	0	9	9

Диагноз криптогенного ХГ устанавливался при исключении вирусной, аутоиммунной и лекарственной этиологии и верифицировался на основании результатов клинического обследования, лабораторных показателей и данных ультразвукового исследования печени. Для оценки функционального состояния печени проводилось исследование общего белка колориметрическим биуретовым методом, белковых фракций методом электрофореза на бумаге, общего билирубина и его фракций методом Йендрашека, Клеггорна и Грофа, трансаминаз по Райтману и Френкелю, щелочной фосфатазы по Бодански, гаммаглутамил-транспептидазы унифицированным методом с помощью реактивов, выпускаемых Днепропетровским НИИ гастроэнтерологии; липидов сыворотки крови — общего холестерина (ХС), триглицеридов (ТГ), липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) ферментативным методом с помощью наборов Boehringer-Mannheim, и индекса атерогенности. Всем больным проводилось УЗИ органов брюшной полости, в том числе печени. Активность ХГ определяли по уровню сывороточной аланинаминотрансферазы (АлАТ): минимальная степень активности — при АлАТ, повышенной менее чем в 3 раза (норма 0,10–0,68 ммоль/л); умеренная сте-

пень активности — при АлАТ, повышенной в 3–10 раз, и максимальная степень активности — при АлАТ, повышенной более чем в 10 раз.

Диагноз ИБС, стабильной стенокардии и ее функциональный класс (ФК) устанавливали на основании анамнеза, данных ЭКГ и эхокардиографии (ЭхоКГ).

Результаты и их обсуждение. У больных ХГ отмечались достоверные изменения основных биохимических показателей сыворотки крови, отражающих функциональное состояние гепатоцитов. Наблюдалась выраженная диспротеинемия (увеличение содержания общего белка, γ -глобулинов и снижение альбуминов), рост активности аминотрансфераз, щелочной фосфатазы, умеренная гипербилирубинемия и выраженная дислипидопротеидемия (табл. 2). При УЗИ у обследованных больных было выявлено увеличение размеров печени (вертикального и сагитального на 2–5 см), гетерогенность, неоднородность структуры паренхимы печени.

При ЭхоКГ у больных выявлена тенденция к увеличению конечного систолического и диастолического размеров (КСР на 2,9 %, КДР на 1,6 %) и объемов (КСО на 6,6 %, КДО на 3,9 %) левого желудочка, ударного объема (УО на 2,2 %), снижение фракции выброса (на

Таблица 2. Показатели функционального состояния гепатоцитов и кардиогемодинамики у больных ХГ с ИБС

Показатель	Контроль (n=10)	Больные ХГ с ИБС (n=49)
АлАТ, ммоль/л	0,83±0,02	1,44±0,03
АсАТ, ммоль/л	0,68±0,04	1,13±0,05
ЩФ, ммоль/л	1,75±0,29	2,37±0,25
ГГТП, ммоль/л	8,91±0,07	12,37±0,06
Общий белок, г/л	72,80±0,05	81,13±0,05
Альбумины, %	54,40±0,07	52,53±0,06
γ -глобулины, %	17,30±0,03	21,8±0,30
Общий билирубин, мкмоль/л	21,80±0,04	23,6±0,03
Общий холестерин, ммоль/л	4,83±0,07	6,57±0,40
Триглицериды, ммоль/л	0,94±0,04	3,53±0,03
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,35±0,06	0,85±0,04
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,86±0,11	5,36±0,20
Индекс атерогенности	2,60±0,29	3,13±0,09
КСР, см	2,27±0,01	3,52±0,04
КДР, см	4,32±0,02	5,32±0,07
КСО, мл	43,70±2,60	52,09±1,77
КДО, мл	99,70±2,40	135,41±4,64
УО, мл	57,80±3,20	83,30±3,38

Продолжение табл. 2

Показатель	Контроль (n=10)	Больные ХГ с ИБС (n=49)
ФВ, %	58,70±1,40	61,12±0,69
ΔS, %	28,31±0,43	33,25±0,61
Толщина межжелудочковой перегородки, см	0,79±0,01	1,08±0,03
Толщина задней стенки левого желудочка, см	0,94±0,02	1,05±0,015
Масса миокарда левого желудочка, г	128,50±4,90	253,77±11,46
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	115,60±2,41	133,70±4,37

Примечание. $p < 0,05$; достоверно при сравнении показателей в группе больных с соответствующими показателями в контроле.

2,2 %) и степени укорочения размеров левого желудочка (ΔS на 3,4 %) в сравнении с аналогичными показателями у больных ХГ без признаков ИБС (табл. 2). Также отмечено увеличение толщины межжелудочковой перегородки (на 5,2 %), задней стенки (на 2,8 %) и массы миокарда левого желудочка (на 7,5 %).

Среди клинических проявлений заболевания обращалось внимание на характер, длительность и тяжесть болевого синдрома (абдоминального и кардиального), наличие диспепсических расстройств, астеноневротического синдрома и проявления печеночной энцефалопатии.

Клиническая картина ХГ характеризовалась болевым синдромом в правом подреберье меньшей или большей степени выраженности, диспепсическими явлениями (43 больных) — тошнотой (43), изжогой (38), отрыжкой воздухом (41), метеоризмом (40), вздутием живота (34); астеноневротическим синдромом (32), нарушением сна (37), ослаблением памяти (38), снижением трудоспособности (49), у 9 больных наблюдались признаки печеночной энцефалопатии I–II степени.

Клиническая картина стабильной стенокардии проявлялась типичными приступами стенокардии (49 больных) с характерной (39) или атипичной (10) иррадиацией болей, которые возникали при различной физической нагрузке или в покое (I–IV ФК).

Для лечения имеющейся патологии использовали общепринятые схемы терапии.

У больных ХГ минимальной степени активности отмечалось доброкачественное течение этих заболеваний, абдоминальный болевой синдром был практически не выражен, стабильная стенокардия имела I–II ФК, астенический синдром был слабо выражен (незначительное нарушение сна, умеренная раздражительность, снижение работоспособности).

При биохимическом исследовании крови уровень общего холестерина (ХС) находился в пределах нормы, отмечалась умеренная дислипидемия в результате незначительного снижения уровня ХС ЛПВП и минималь-

ного повышения триглицеридов (ТГ) и ХС ЛПНП (табл. 2). При лечении стенокардии отмечалась высокая эффективность антиангинальной терапии — использовался один антиангинальный препарат.

У больных с ХГ умеренной степени активности абдоминальный болевой синдром был умеренно выражен, отмечались диспепсические явления, стенокардия соответствовала II–III ФК, диагностировалась сердечная недостаточность I–IIА стадии, отмечался астенический синдром с невротической и тревожно-мнительной окраской из-за болевых ощущений абдоминального и стенокардитического характера. При биохимическом исследовании крови отмечалась значительная дислипидемия из-за увеличения в 1,5–2,0 раза общего ХС сыворотки крови, снижения уровня ХС ЛПВП в 2–3 раза и повышения ТГ и ХС ЛПНП в 1,2 раза. При лечении стенокардии использовалось сочетание двух–трех антиангинальных препаратов.

У больных ХГ с выраженной активностью — тяжелое течение — отмечалась полиорганная недостаточность, диагностировалась сердечная недостаточность IIБ–III стадии в сочетании с нарушением ритма сердечной деятельности и проявлениями печеночной энцефалопатии I–II стадии. При биохимическом исследовании крови отмечалась выраженная дислипидемия из-за увеличения более чем в 1,5–2,0 раза общего ХС сыворотки крови, снижения уровня ХС ЛПВП более чем в 3 раза и повышения ТГ и ХС ЛПНП в 1,5 и более раза. При лечении ИБС использовалось сочетание двух–трех антиангинальных препаратов с антиаритмическими и мочегонными средствами (табл. 3).

Данные проведенного исследования позволяют говорить о том, что сочетанная патология (ХГ и ИБС) имеет более тяжелое клиническое течение, чем каждое из указанных заболеваний в отдельности, что можно объяснить их отрицательным взаимным влиянием. Особенности биохимических изменений крови при указанном состоянии (диспротеинемия

Таблица 3. Показатели функционального состояния гепатоцитов и кардиогемодинамики у больных ХГ с ИБС в зависимости от степени активности ХГ

Показатель	Контроль (n=10)	Группы больных ХГ с активностью		
		минимальной (n=22)	умеренной (n=18)	максимальной (n=9)
АлАТ, ммоль/л	0,83±0,02	0,99±0,05	1,31±0,01	2,01±0,04
АсАТ, ммоль/л	0,68±0,04	0,83±0,07	1,08±0,02	1,48±0,03
ЩФ, ммоль/л	1,75±0,29	1,98±0,35	2,24±0,3	2,89±0,10
ГГТП, ммоль/л	8,91±0,07	9,50±0,06	12,81±0,05	14,80±0,06
Общий белок, г/л	72,80±0,05	74,50±0,25	81,30±0,04	87,60±0,06
Альбумины, %	54,40±0,07	55,42±0,05	53,82±0,05	48,36±0,04
γ-глобулины, %	17,30±0,03	17,09±0,04	20,20±0,06	27,90±0,03
Общий билирубин, мкмоль/л	21,80±0,04	24,69±0,45	23,62±0,3	22,50±0,20
Общий холестерин, ммоль/л	4,83±0,07	5,80±0,40	6,10±0,59	7,83±0,42
Триглицериды, ммоль/л	0,94±0,04	2,08±0,06	3,23±0,05	5,27±0,24
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,35±0,06	1,03±0,40	0,83±0,02	0,69±0,04
ХС ЛПНП, ммоль/л	2,86±0,11	4,07±0,50	5,27±0,2	6,73±0,03
Индекс атерогенности	2,60±0,29	2,33±0,90	2,33±0,9	3,93±1,10
КСР, см	2,27±0,01	3,46±0,01	3,54±0,05	3,57±0,05
КДР, см	4,32±0,02	5,25±0,07	5,29±0,07	5,43±0,08
КСО, мл	43,70±2,6	49,80±1,51	52,60±1,78	53,87±2,02
КДО, мл	99,7±2,4	132,37±4,26	135,53±4,65	138,33±5,02
УО, мл	57,8±3,2	82,50±3,31	82,93±3,34	84,47±3,51
ФВ, %	58,7±1,4	61,93±0,50	60,80±0,76	60,63±0,82
ΔS, %	28,31±0,43	33,87±0,65	33,10±0,61	32,80±0,58
Толщина межжелудочковой перегородки, см	0,79±0,01	1,05±0,02	1,08±0,03	1,13±0,04
Толщина задней стенки левого желудочка, см	0,94±0,02	1,03±0,01	1,05±0,02	1,07±0,02
Масса миокарда левого желудочка, г	128,50±4,90	244,47±9,12	249,47±13,18	267,37±12,09
Индекс массы миокарда левого желудочка, г/м ²	115,60±2,41	128,80±1,07	134,90±5,66	137,50±6,38

Примечание. $p < 0,05$; достоверно при сравнении показателей в группе больных с соответствующими показателями в контроле и между разными группами больных.

и дислипотеидемия) указывают на быстрое (в течение одного–трех лет) прогрессирующее (наличие стенокардии II–III ФК, сердечной недостаточности и аритмий) развитие ИБС при наличии ХГ. Степень активности воспалительного процесса в печени имеет прямую корреляционную зависимость с тяжестью ИБС (функциональным классом стенокардии), быстротой развития сердечной недостаточности и наличием аритмий.

Выводы

1. Сочетанная патология в виде ХГ и ИБС имеет более выраженную и тяжелую клиниче-

скую картину, чем каждое из указанных заболеваний в отдельности.

2. Особенности сочетанного течения ХГ и ИБС (стабильной стенокардии) зависят от степени активности ХГ.

3. Тяжесть клинического течения ХГ может усугубляться нарушением кровообращения, связанным с сердечной недостаточностью, обусловленной ИБС.

4. Выраженность дислипотеидемии имеет прямую корреляционную зависимость со степенью активности ХГ и тяжестью проявлений ИБС.

Список литературы

1. Харченко Н.В. Хронические гепатиты: достижения, нерешенные проблемы. Сучасна гастроентерологія і гепатологія 2000; 1: 50–54.
2. Бабак О.Я. Хронические гепатиты. К.: Блиц-принт АО Изд-во «Блиц-Информ», 1999. 208 с.
3. Руководство по медицине (диагностика и терапия). В 2-х томах. Пер. с англ. Под ред. Р. Беркоу, Е. Флетчера. М.: Мир, 1997: 247–269.
4. Шерлок Ш., Дули Д. Заболевания печени и желчных путей. М.: Гэотар-Медицина, 1999. 859 с.
5. Morris S., McGuire A., Caro J., Pettitt D. Strategies for the management of hypercholesterolemia: a systematic review of cost-effectiveness literature. J. Health Service Res. Policy 1997; 2: 231–250.
6. Miller M. New way of treatment for patients with low levels of cholesterol high-density lipoproteins. Curr. Atheroscl. Reports 1999; 1: 24–30.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНИХ ГЕПАТИТІВ У ХВОРИХ НА ІХС ТА ХВОРОБУ СЕРЦЯ

I.V. Letic, O.V. Sokruto, N.K. Alexandrova, N.P. Kosenko

Вивчені особливості перебігу ХГ різного ступеня активності у хворих на ІХС (49 осіб). Доведено, що дана поєднана патологія має більш виражену та тяжку клінічну картину, ніж кожне із вказаних захворювань окремо, а особливості її перебігу залежать від ступеня активності ХГ. Відмічено, що важкість клінічного перебігу ХГ може збільшуватись із-за розвитку порушення кровообігу, що пов'язаний з серцевою недостатністю, яка зумовлена ІХС. Виявлена пряма кореляційна залежність між вираженістю дисліпопротеїдемії, ступенем активності ХГ та тяжкістю проявів ІХС.

Ключові слова: хронічний гепатит, серцева недостатність серця, клінічний перебіг захворювання.

PECULIARITIES IN COURSE OF CHRONIC HEPATITIS IN PATIENTS WITH CORONARY DISEASE

I.V. Letic, O.V. Sokruto, N.K. Alexandrova, N.P. Kosenko

Peculiarities in the course of chronic hepatitis (CH) with different degrees of activity were studied in patients with coronary (CD) — 49 cases. It was proved that this combined pathology had a more expressed and severe clinical picture than each of the above diseases separately, and peculiarities of its course depended upon the degree of activity of CH. It was noticed that the severity in the clinical course of CH could aggravate with a circulatory disturbance connected with heart failure caused by CD. A direct correlatory relationship was revealed between expressiveness of dyslipoproteinemia, degree of CH activity and severity of CD manifestations.

Key words: chronic hepatitis, cardiac insufficiency, clinical course of disease.

Поступила 06.03.2003

ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РИТМА СЕРДЦА У БОЛЬНЫХ С ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

С.М. Карлов, В.И. Целуйко, Е.Г. Почепцова

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Обследовано 74 пациента с тропонин-верифицированным острым инфарктом миокарда (ИМ) в возрасте от 43 до 77 лет. В комплекс обследования больных включался суточный мониторинг ЭКГ с определением показателей variability ритма сердца (ВРС). Показана взаимосвязь показателей ВРС с клиническим течением ИМ. Низкая ВРС характеризуется более тяжелым течением с развитием сердечной недостаточности и безболевой ишемии миокарда, чаще встречается у пожилых пациентов с преимущественно передней локализацией ИМ.

Ключевые слова: инфаркт миокарда, variability ритма сердца, пожилой возраст.

Сравнительно новым неинвазивным методом оценки прогноза у больных с острым коронарным синдромом является исследование variability ритма сердца (ВРС), обладающей независимой прогностической ценностью в определении риска смерти и, как полагают, позволяющей оценить вегетативную регуляцию сердечной деятельности у больных, перенесших инфаркт миокарда (ИМ) [1–3]. ВРС представляет собой изменение длительности интервалов R–R (ЧСС) во времени или их колебания относительно среднего значения при наличии синусового ритма и отражает степень выраженности синусовой аритмии. В ряде исследований выявлено снижение вагусной активности и/или нарушение баланса вегетативных влияний на синусовый ритм в пользу симпатического отдела вегетативной нервной системы уже в ранние сроки ИМ, сохраняющиеся не менее 6–12 мес [1, 4–6]. Существующие экспериментальные данные проаритмического эффекта уменьшения вагусного влияния или повышения тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы при остром ИМ (ОИМ), а также защитного действия противоположных изменений вегетативной активности позволяют предопределить повышенный риск развития тяжелых осложнений и смерти [7–9].

В отечественной литературе проблема использования ВРС для оценки риска неблагоприятного течения заболевания при обострениях ишемической болезни сердца освещена мало [10–16].

Отсутствие исследований по изучению ВРС при ОИМ с включением большого количества пациентов не позволяет определить границы нормы и патологии, поэтому разные авторы [17–20] пытаются самостоятельно определить неблагоприятные частотные и/или временные показатели ВРС.

Целью данного исследования было сравнительное изучение спектральных и временных показателей ВРС в остром периоде ИМ, а также оценка их связи с течением и прогнозом заболевания.

Материал и методы. Обследовано 74 пациента с ОИМ в возрасте от 43 до 77 лет, средний возраст — $(63,04 \pm 1,28)$ года, из них 45 (60,81 %) мужчин и 29 (39,19 %) женщин. Диагноз устанавливали на основании характерной клиники заболевания, данных ЭКГ и определении биомаркера некроза — тропонина I (TnI). С Q-позитивным инфарктом было 63 (85,13 %) больных, с Q-негативным — 11 (14,87 %). Передняя локализация ИМ была у 40 (54,05 %) пациентов, задняя — у 34 (45,95 %). В исследование не включали больных с нарушением синоаурикулярной или атриовентрикулярной проводимости, отсутствием устойчивого синусового ритма (суправентрикулярные тахикардии, узловой ритм, частая экстрасистолия — по типу аллоритмии или количество экстрасистол, превышающее 20 % от общего числа желудочковых комплексов), гипертермией (температура тела более $37,0^\circ\text{C}$), наличием заболеваний, существенно влияющих на прогноз и/или изменяющих ВРС (инсулинзависимый сахарный диабет, хронический алкоголизм, нарушение функции щитовидной железы, анемия, тяжелая дыхательная и почечно-печеночная недостаточность, злокачественные новообразования). Все больные получали стандартную терапию: аспирин, гепарин, статины, β -блокаторы. При необходимости к терапии добавляли ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, нитраты.

Содержание в сыворотке крови TnI определяли иммуноферментным методом реактивами НПФ «Хема» (г. Москва). На 2–3-й неделе заболевания проводили ультразвуковое исследование сердца, суточное мониторирова-

ние ЭКГ (Cardiotens, Венгрия). Мониторирование больных проходило в обычных условиях, без каких-либо ограничений. К моменту исследования все пациенты находились на III двигательном режиме. Определялись временные и спектральные показатели ВРС*:

Мощность в диапазоне низких частот LF (0,04–0,15 Гц)

Мощность в диапазоне высоких частот HF (0,15–0,40 Гц)

Мера симпатовагального баланса LF/HF

Общая мощность спектра (0,003–0,40 Гц)

Стандартное отклонение интервалов RR SDNN

Среднеквадратичное различие между продолжительностью соседних синусовых интервалов RR rMSSD

Стандартное отклонение средних RR, вычисленных за короткие (5-мин) интервалы SDANN

Средняя 5-мин стандартных отклонений RR интервалов SDNN ind

Процентная представленность эпизодов различия последовательных интервалов RR более чем на 50 мс pNN50

Триангулярный индекс — интеграл плотности распределения, отнесенный к максимуму плотности распределения HRVti.

Результаты и их обсуждение. Для оценки клинического течения заболевания и сравнения показателей ВРС у пациентов различного возраста их разделили на две группы: 1-я — от 45 до 60 лет (31 чел.) и 2-я — старше 60 лет (43 чел.). Средний возраст в 1-й группе составил (49,80±0,86) лет, во 2-й — (67,23±0,74) лет. Количество женщин и мужчин в группе пожилых было примерно одинаковым (51 и 49 %), а в 1-й группе количество мужчин было статистически большим — 77,24 против 22,58 % ($p<0,01$). Передняя локализация ОИМ встречалась недостоверно чаще по сравнению с задней в обеих группах. В обеих группах превалировали ОИМ с зубцом Q, но их соотношение внутри групп было разным: у пациентов среднего возраста Q-негативные ИМ встречались чаще (25,81 против 11,63 %; $p<0,05$). Большой процент больных с Q-инфарктом в старшей возрастной группе объясняет и более значимые показатели уровня TnI у этих больных (5,15±3,50 против 3,10±1,05; $p<0,01$), а следовательно, и большой объем пораженного миокарда. Осложнения среди пациентов 1-й группы встречались у 14 чел. (45 %), 2-й — у 27 (62,79 %; $p<0,05$). При проведении суточного мониторирования больше эпизодов безболевой ишемии миокарда (ББИМ) также встречалось среди пациентов 2-й группы (34,88 против 22,88 %; $p<0,05$). При спектральном анализе ВРС различия были между уровнем симпато-вагального баланса LF/HF в группах с преобладанием в средневозрастной группе

(3,63±0,36 и 2,24±0,21; $p<0,01$), что свидетельствует о преобладании симпатических влияний на синусовый ритм. В литературе отмечена тесная корреляция значений мощности в диапазоне HF с rMSSD и pNN50 [21–23]. В настоящее время эти показатели рассматриваются многими исследователями в качестве маркера активности парасимпатического отдела вегетативной нервной системы [1]. В нашем исследовании у пациентов старшей возрастной группы более высокими были значения HF (324±46,34 против 237,83±36,11), rMSSD (35,20±2,67 против 27,45±3,21; $p<0,01$) и pNN50 (7,76±1,31 против 7,06±2,04), что указывает на преобладание у них парасимпатического звена регуляции.

Известно, что ИМ более тяжело протекает при передней локализации процесса. В нашем исследовании также отмечено, что, несмотря на меньшее количество Q-инфарктов (75 против 91,18 %), процент осложнений у больных с передней локализацией ИМ (n=40) был больше — 69,23, в то время как при задней локализации (n=34) — 41,18 %; $p<0,01$. По данным [24, 25], при 24-часовом мониторировании ЭКГ, проведенном в первые сутки от начала ОИМ, у больных с передней локализацией некроза в сравнении с нижней локализацией отмечены более низкие значения SDNN, SDANN, pNN50, мощность в диапазонах LF и HF. Однако уже на 2-е–3-и сутки заболевания, как и на 2-й неделе, зависимость показателей, характеризующих ВРС, от локализации поражения не выявлялась [8, 9, 26]. Некоторые авторы полагают, что причиной таких изменений могут быть транзиторные изменения вегетативной активности, возникающие в первые часы ОИМ с преобладанием при передней локализации симпатических, при задней — парасимпатических влияний [27, 28]. В нашем исследовании при спектральном анализе ВРС у больных с задней локализацией ИМ, напротив, большим оказался низкочастотный компонент, отражающий симпатическое звено вегетативной нервной системы, LF (693,91±88,76 против 533,47±62,53; $p<0,05$). Однако это различие практически не сказалось на уровне симпато-вагального баланса LF/HF. У пациентов с задней локализацией ИМ статистически достоверно большими были временные показатели: общая мощность (2900,79±311,33 против 2203,07±219,67; $p<0,05$), SDNN (120,59±6,07 против 109,27±4,80; $p<0,05$), триангулярный индекс HRVti (33,05±2,07 против 28,57±1,14; $p<0,05$).

Достоверно показатели ВРС различались у пациентов с проявлениями острой сердечной недостаточности (n=12) и без нее (n=62). Сред-

*Достоверность различий в группах определяли непараметрическим методом Уилкоксона–Манна–Уитни и с помощью критерия Z ($p<0,05$ и $p<0,01$).

ний возраст пациентов с ОЛЖН был ($64,33 \pm 2,51$) лет, без ОЛЖН — ($59,08 \pm 1,26$) лет. Соотношение передних и задних ИМ в обеих группах было одинаковым. Количество Q-инфарктов в группе с левожелудочковой дисфункцией было достоверно большим ($91,67$ и $80,65$ %; $p < 0,05$). Фракция выброса (ФВ) в группе с ОЛЖН была ниже ($48,6$ и $54,3$ %). Различия в спектральных и временных показателях ВРС представлены в таблице. Полученные нами результаты согласуются с данными [29, 30] о снижении показателей ВРС в целом при большем объеме поражения миокарда, большей степени дисфункции левого желудочка. Достоверно чаще (50 и $25,81$ %; $p < 0,01$) у пациентов с сердечной недостаточностью встречались эпизоды безболевой ишемии.

группе с высокой — только у $6,98$ % ($p < 0,05$) обследованных. По данным суточного мониторинга ЭКГ, также достоверно чаще в группе с низкой ВРС встречались и эпизоды ББИМ ($38,71$ и $23,26$ %; $p < 0,05$).

За год наблюдения из 74 обследованных умерло 6 человек (8 %). Это были пациенты старшей возрастной группы — ($71,2 \pm 2,03$) лет, $p < 0,01$, с более тяжелым течением ИМ. Различные осложнения у них встречались в 100 % случаев. Чаще, чем у выживших ($50,0$ против $13,24$ %; $p < 0,01$), отмечались ОЛЖН и эпизоды ББИМ. Большим у них был и уровень ТпI в крови — $23,16 \pm 6,91$; $p < 0,05$. Достоверно ниже была ФВ. У обследованных нами пациентов ни один из предлагаемых разными исследователями [17–20] показателей ВРС в качестве пре-

Показатели вариабельности ритма сердца в группах с ОЛЖН и без неё

Показатель	Группа с ОЛЖН (n=12)	Группа без ОЛЖН (n=62)	p
LF	$266,25 \pm 72,42$	$673,17 \pm 58,75$	$< 0,001$
HF	$197,50 \pm 63,91$	$305,75 \pm 34,76$	$< 0,05$
LF/HF	$1,87 \pm 0,35$	$3,01 \pm 0,23$	$< 0,01$
Общая мощность	$1346,25 \pm 302,15$	$2751,53 \pm 206,37$	$< 0,001$
SDNN	$96,25 \pm 9,65$	$117,96 \pm 4,06$	$< 0,01$
rMSSD	$30,33 \pm 7,95$	$32,27 \pm 2,01$	$< 0,05$
SDANN	$82,67 \pm 7,64$	$131,03 \pm 9,44$	$< 0,001$
SDNN ind	$41,00 \pm 7,55$	$54,33 \pm 1,89$	$< 0,001$
pNN50	$8,00 \pm 4,77$	$7,36 \pm 1,02$	$< 0,05$
HRVti	$22,25 \pm 1,98$	$32,25 \pm 1,23$	$< 0,001$

Учитывая выявленную связь течения заболевания с показателями ВРС, провели сопоставление среди больных с низкой и более высокой ВРС. За низкое значение ВРС был принят первый (нижний) квартиль распределения хотя бы одного из изученных показателей. В группу с низкой ВРС вошли 43 человека, с высокой — 31. Средний возраст в 1-й группе был достоверно выше — ($61,61 \pm 1,47$) лет, что согласуется с данными [21] о снижении ВРС с возрастом. Соотношение мужчин и женщин в группе с высокой ВРС было равным, а в группе с низкой ВРС количество мужчин было в два раза больше. Осложненное течение заболевания также чаще встречалось у пациентов с низкой ВРС. Вероятно, это было обусловлено преобладанием передней локализации ИМ ($64,52$ и $46,51$ %; $p < 0,05$), большим объемом некроза (содержание ТпI в 1-й группе в 2,4 раза превышало уровень во 2-й), сниженной ФВ — ($50,71 \pm 1,72$) против ($55,27 \pm 1,58$) %, $p < 0,05$, и, как следствие, более частое развитие признаков сердечной недостаточности — ОЛЖН в группе с низкой ВРС встречалась у $29,03$ %, в

диктора летального исхода практически не достигал критического уровня. Достоверно большим было только снижение низкочастотного компонента спектра LF ($348,8 \pm 122,67$ и $637,63 \pm 74,23$; $p < 0,05$), позволяющее предположить, что снижение LF может рассматриваться как предиктор неблагоприятного прогноза в течение года и обуславливает необходимость более тщательного наблюдения за ними.

Выводы

1. Результаты мониторинга ЭКГ у больных острым инфарктом миокарда свидетельствуют о взаимосвязи ВРС с течением заболевания.

2. Существуют возрастные особенности ВРС с преобладанием в старшей возрастной группе парасимпатических влияний, о чем свидетельствуют показатели HF, rMSSD и pNN50.

3. Низкая ВРС чаще встречается у пациентов старшей возрастной группы с передней локализацией инфаркта миокарда и характеризуется более тяжелым течением с частым развитием сердечной недостаточности, эпизодов безболевой ишемии.

4. Мощность в диапазоне низких частот является неблагоприятным прогностическим критерием, о чем свидетельствует более низкий ее уровень у умерших в течение года пациентов.

Список литературы

1. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart Rate Variability. Standards of Measurements, Physiological Interpretation and Clinical Use. *Circulation* 1996; 93: 1043–1065.
2. Malik M. Heart rate variability. *Curr Opin Cardiol.* 1998; 13: 36–44.
3. Lombardi F., Mortara A. Heart rate variability and cardiac failure. *Heart* 1998; 80: 214–231.
4. Bigger J.T., Fleiss J.L., Rolnitzky L.M. et al. Time course of recovery of heart period variability after myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 18: 1643–1649.
5. Bigger J.T., Kleiger R.E., Fleiss J.L. et al. Components of heart rate variability measured during healing of acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1988; 61: 208–215.
6. Lombardi F., Sandrone G., Mortara A. et al. Circadian variation of spectral indices of heart rate variability after myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1992; 123: 1521–1529.
7. Ewing D.J. Heart rate variability: new risk factor in patients following myocardial infarction. *Clin. Cardiol.* 1991; 14: 683–685.
8. Algra A., Tijssen J.G.P., Roelandt J.R.T.C. et al. Heart rate variability from 24-hour electrocardiography and 2-year risk of sudden death. *Circulation* 1993; 88: 180–185.
9. Malik M., Camm J. Heart rate variability and clinical cardiology. *Br. Heart J.* 1994; 71: 3–6.
10. Халфен Э.Ш., Темкин Б.М. Клиническое значение исследования энтропии сердечного ритма у больных инфарктом миокарда. *Кардиология* 1983; 9: 37–41.
11. Сметнев А.С., Жаринов О.И., Чубучный В.Н. Вариабельность ритма сердца, желудочковые аритмии и риск внезапной смерти. *Кардиология* 1995; 4: 49–52.
12. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Анализ вариабельности ритма сердца. *Кардиология* 1996; 10: 7–97.
13. Явелов И.С., Травина Е.Е., Грацианский Н.А. Изменения вариабельности ритма сердца, оцененной за короткое время в стандартных условиях у больных, перенесших инфаркт миокарда. *Кардиология* 1999; 5: 4–12.
14. Явелов И.С., Травина Е.Е., Грацианский Н.А. Факторы, связанные с низкой вариабельностью ритма сердца, оцененной за короткое время в покое в ранние сроки инфаркта миокарда. *Кардиология* 2001; 8: 4–10.
15. Явелов И.С., Грацианский Н.А., Зуйков Ю.А. Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания (часть I). *Кардиология* 1997; 2: 61–69.
16. Явелов И.С., Грацианский Н.А., Зуйков Ю.А. Вариабельность ритма сердца при острых коронарных синдромах: значение для оценки прогноза заболевания (часть II). *Кардиология* 1997; 3: 74–81.
17. Junker A., Mickley H., Moller M. Prognostic significance of 24-hour heart rate variability and residual myocardial ischemia after first acute myocardial infarction. *Eur. Heart J.* 1994; 15: 45.
18. Farrelly T.G., Paul V., Cripps T.R. et al. Baroreflex sensitivity and electrophysiological correlates in patients after acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 945–952.
19. Fei L., Camm A.J., Malik M. Short- and long-term assessment of heart rate variability for post-infarction risk stratification. *Eur. Heart J.* 1995; 16: 444.
20. Lombardi F., Sandrone G., Pernpruner S. et al. Heart rate variability as an index of sympatovagal interaction after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1987; 60: 1239–1245.
21. Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R.C. et al. RR variability in healthy, middle-aged persons compared with patients with chronic heart disease of recent acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 91: 1936–1943.
22. Bigger J.T., Albrecht P., Steinman R.C. et al. Comparison of time and frequency domain based measures of cardiac parasympathetic activity in holter recordings after myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1989; 64: 536–538.
23. Bigger J.T., Fleiss J.L., Steinman R.C. et al. Correlations among time and frequency domain measures of heart period variability two weeks after acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* 1992; 69: 891–898.
24. Pipilis A., Flather M., Orrnerod O. et al. Heart rate variability in acute myocardial infarction and its association with infarct site and clinical course. *Am. J. Cardiol.* 1991; 67: 1137–1139.
25. Singh N., Mironov D., Armstrong P.W. et al. Heart rate variability (HRV) during the first 48 hours post myocardial infarction (MI): GUSTO Angiographic. Clinical. Correlates. *Circulation* 1994; 90: 1–274.
26. Pedretti R., Colombo E., Braga S.S. et al. Effect of thrombolysis on heart rate variability and life-threatening ventricular arrhythmias in survivors of acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 23: 19–26.
27. Airaksinen K.E. J., Ylitalo K.V., Peuhkurinen K.J. et al. Heart rate variability during repeated arterial occlusion in coronary angioplasty. *Am. J. Cardiol.* 1995; 75: 877–881.
28. McAreavey D., Neilson J.M.M., Ewing D.J. et al. Cardiac parasympathetic activity during the early hours of acute myocardial infarction. *Br. Heart J.* 1989; 62: 165–170.
29. Халфен Э.Ш., Темкин Б.М. Клиническое значение исследования энтропии сердечного ритма у больных инфарктом миокарда. *Кардиология* 1983; 9: 37–41.
30. Farrelly T.G., Bashir Y., Cripps N. et al. Risk stratification for arrhythmic events in postinfarction patients based on heart rate variability, ambulatory electrocardiographic variables and signal-averaged electrocardiogram. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1991; 18: 687–697.

ВАРІАБЕЛЬНІСТЬ РИТМУ СЕРЦЯ У ХВОРИХ З ГОСТРИМ ІНФАРКТОМ МІОКАРДА***С.М. Карлов, В.І. Целуйко, О.Г. Почепцова***

Обстежено 74 пацієнти з тропонін-верифікованим гострим інфарктом міокарда (ІМ) у віці від 43 до 77 років. У комплекс обстеження хворих включався добовий моніторинг ЕКГ із визначенням показників варіабельності ритму серця (ВРС). Показано взаємозв'язок показників ВРС із клінічним перебігом ІМ. Низька ВРС характеризується більш важким перебігом з розвитком серцевої недостатності і безбольової ішемії міокарда, частіше зустрічається у пацієнтів похилого віку, переважно з передньою локалізацією ІМ.

Ключові слова: *інфаркт міокарда, варіабельність ритму серця, похилий вік.*

HEART RATE VARIABILITY IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION***S.M. Karlov, V.I. Tseluyko, E.G. Pochepstova***

We studied 74 patients at the age of 43–77 years with troponin-verified myocardial infarction. Investigation of patients included the 24-hour ECG monitoring with determination of heart rate variability (HRV) parameters. Correlation between the HRV parameters and clinical course of myocardial infarction (MI) is shown. Low HRV, associated with more severe clinical course, development of heart failure and silent myocardial ischemia, is seen more frequently in elderly patients predominantly with anterior MI.

Key words: *myocardial infarction, heart rate variability, elderly.*

Поступила 03.03.2003

ВЛИЯНИЕ ИНГИБИТОРОВ АНГИОТЕНЗИНПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА НА УРОВЕНЬ АРТЕРИАЛЬНОГО ДАВЛЕНИЯ И ПОКАЗАТЕЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ У БОЛЬНЫХ ОСТРЫМ ИНФАРКТОМ МИОКАРДА

Н.Б. Волненко, В.В. Школьник

*Институт терапии АМН Украины
Харьковский государственный медицинский университет*

Изучение влияния иАПФ на уровень артериального давления и показатели центральной гемодинамики у больных острым инфарктом миокарда показало, что назначение иАПФ препятствует прогрессированию хронической сердечной недостаточности, что улучшает прогноз больных инфарктом миокарда в остром периоде.

Ключевые слова: *ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, острый инфаркт миокарда, хроническая сердечная недостаточность.*

Интерес к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (иАПФ) и связанные с этим многочисленные многоцентровые и научные исследования открыли новые перспективы в лечении сердечно-сосудистых заболеваний [1, 2]. Доказано их позитивное влияние на течение хронической сердечной недостаточности (ХСН) и артериальной гипертензии [3, 4]. Небольшое число исследований посвящено применению иАПФ у больных острым инфарктом миокарда (ОИМ) [5, 6].

Прогноз после ОИМ зависит от степени левожелудочковой дисфункции, которая отражает распространенность некроза и функциональное состояние жизнеспособного миокарда. Кроме того, смертность и количество реинфарктов обратно пропорционально связаны с фракцией выброса (ФВ).

Учитывая результаты большого количества клинических исследований, которые подтверждают пользу раннего назначения иАПФ пациентам со сниженной функцией левого желудочка, прогноз развития осложнений, связанных с дисфункцией левого желудочка, следует признать назначение иАПФ очень важным, особенно на ранних этапах развития ОИМ [7].

Известно, что иАПФ снижают летальность больных ОИМ, однако в остром периоде заболевания существует опасность развития гипотонии, при которой усугубляется гипоперфузия тканей.

Целью данной работы явилось изучение влияния иАПФ на уровень артериального давления и показатели центральной гемодинамики у больных ОИМ.

Материал и методы. Обследовано 67 больных ОИМ, из них 48 мужчин и 19 женщин, средний возраст (56,3±2,3) года, в анамнезе у

которых определялась артериальная гипертензия. Обследованные были разделены на две группы. Больным 1-й группы (n=35, из них 27 мужчин и 8 женщин, средний возраст (58,2±1,9) года), кроме базисной терапии, которая включала нитраты и аспирин, дополнительно назначали эналаприла малеат (ЭНАП, KRKA, Slovenia) в начальной дозе 2,5 мг/сут с последующим ступенчатым возрастанием дозы до 40 мг/сут (в течение 7–10 дней). Терапию эналаприлом назначали с первых–четвертых суток заболевания при определении систолического АД 100 мм рт. ст. и более. Уровень АД измеряли в автоматическом режиме с помощью «Dash 3000 Patient monitor» (General Electric Medical Systems Company, США) с интервалом в 15 мин в течение первых 6 часов от начала терапии и 30 мин в течение двух суток. Больным 2-й (контрольной) группы (n=32, из них 26 мужчин и 6 женщин, средний возраст (56,2±2,1) года) назначали только базисную терапию. Для оценки эффективности лечения больным проводили эхокардиографию на ультразвуковом сканере ТИ628А (НИИРИ, Харьков) до и после двухнедельного приема иАПФ. Функциональное состояние левого желудочка оценивали, определяя ФВ левого желудочка, а также тип гемодинамики с выявлением позитивных изменений при увеличении ФВ на 10 % и больше (I тип), негативных — при уменьшении ФВ на 10 % и более (III тип) и при отсутствии изменений этого показателя в пределах ±10 % (II тип).

Статистическая обработка полученных результатов выполнена с использованием t-критерия Стьюдента; p<000,5.

Результаты и их обсуждение. Достоверное снижение систолического АД (САД) наблюда-

ли через 60 и 120 мин после приема первой, второй и третьей дозы эналаприла в течение первых суток и через 30–60 мин после приема первой дозы в 2,5 мг. Диастолическое АД (ДАД) снижалось через 60–120 мин после приема первой дозы препарата и первой максимальной его дозы (10 мг). Назначение эналаприла малеата в течение первых 6 часов привело к снижению САД до (91 ± 11) мм рт. ст., достигнутого в среднем через $(2,7 \pm 0,1)$ ч, и ДАД до (54 ± 10) мм рт. ст. У 12 больных (16,0 %) наблюдали развитие персистирующей гипотонии с САД менее 90 мм рт. ст. Целевая доза эналаприла малеата (20 мг в сутки) была достигнута у 55 больных (82 %). Побочных эффектов, приводящих к вынужденной отмене препарата зарегистрировано не было (рис. 1).

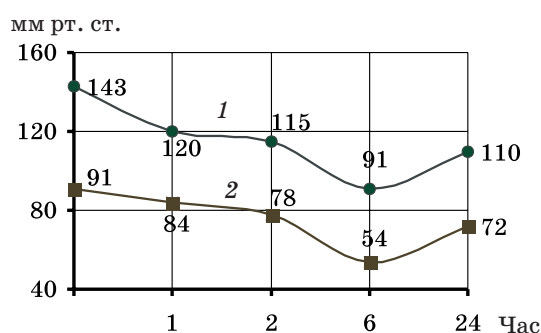


Рис. 1. Динамика САД (1) и ДАД (2) под влиянием эналаприла малеата у больных ОИМ

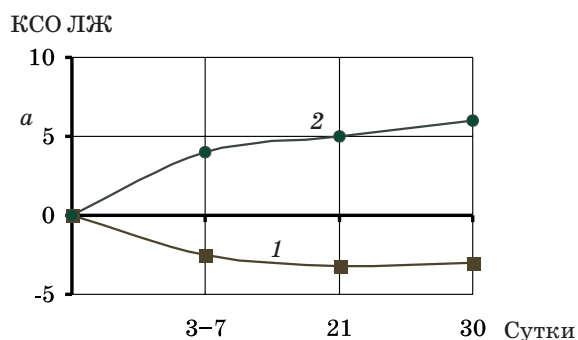


Рис. 2. Показатели динамики КСО левого желудочка (а) и ФВ (б) у больных ОИМ при лечении иАПФ (1) и в контроле (2)

Подобные данные были получены авторами [8], что подтверждает эффективное снижение АД на фоне приема эналаприла малеата.

Согласно полученным данным КДО возрос на 6,8 % в 1-й ($p > 0,05$) группе и на 12,4 % во 2-й ($p < 0,01$); через 2 недели КДО значительно уменьшился в 1-й группе (-14,8 %; $p < 0,001$) и достоверно не изменился во 2-й (+2,9 %; $p > 0,2$). КСО увеличился на 9,3 % в 1-й группе ($p > 0,1$) и на 9,8 % во 2-й ($p < 0,05$); а через 2 не-

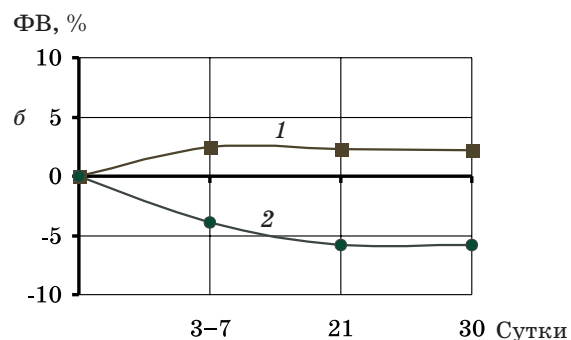
дели терапии КСО уменьшился на 22 % в 1-й ($p < 0,001$) и недостоверно увеличился на 6 % во 2-й ($p > 0,2$). ФВ при первом обследовании была выше во 2-й группе в сравнении с 1-й, проведенное лечение обусловило увеличение ФВ у больных 1-й группы (+5,7 %; $p < 0,02$). У больных контрольной группы этот показатель уменьшился на 5,4 % ($p < 0,05$), рис. 2.

Наблюдалось улучшение сократительной способности миокарда на фоне приема эналаприла малеата [8].

Анализ типов гемодинамики выявил некоторые особенности. В 1-й группе снизилось количество больных с III типом гемодинамики на фоне лечения от $(28,1 \pm 7,9)$ до $(9,4 \pm 5,2)$ % ($p < 0,05$) и со II типом — от $(71,9 \pm 7,9)$ до $(90,6 \pm 5,2)$ % ($p < 0,05$). Во 2-й группе у всех больных определялся II тип гемодинамики. После проведения базисной терапии у $(60,6 \pm 8,5)$ % больных регистрировался II тип гемодинамики и у $(39,4 \pm 8,5)$ % — III тип.

Выводы

1. Назначение иАПФ позитивно влияет на гемодинамику, препятствует прогрессированию дилатации и способствует её обратному развитию. Улучшается систолическая функция, связанная с улучшением сократительной способности миокарда, о чем свидетельствует увеличение ФВ. Терапия эналаприла малеатом пациентов в остром периоде инфаркта



миокарда сопровождалась хорошей переносимостью, начальная доза препарата в 2,5 мг является безопасной и достаточной для достижения гипотензивного эффекта в течение первых суток заболевания.

2. Назначение иАПФ препятствует прогрессированию хронической сердечной недостаточности, что улучшает прогноз больных инфарктом миокарда в остром периоде и его последствия.

Список литературы

1. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. Место современных ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента в лечении сердечно-сосудистых заболеваний. Кардиология 2000; 11: 92–103.

2. Чулаева И.И., Корочкин И.М., Прохорова Т.В. и др. Антиишемический и противовоспалительный эффекты ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента и их роль в ремоделировании сердца у больных, перенесших инфаркт миокарда. Кардиология 2000; 11: 17–22.
3. Гуревич М.А. Вопросы патогенеза и лечения сердечной недостаточности при инфаркте миокарда. Клини. медицина 2002; 4: 15–20.
4. White C.M. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in heart failure or after myocardial infarction. Am J Health Syst Pharm. 2000; 1, 57. Suppl 1: 18–25.
5. Мурадылов Т.М. О причинах досрочной летальности при инфаркте миокарда. Лікарська справа 2002; 3–4: 54–56.
6. Genoni M., Malacrida R., Sessa F. et al. Long-term safety of an early ACE-inhibitor treatment of patients with acute myocardial infarction: results of the 3 year follow-up period on 696 Swiss patients randomized to the ISIS-4 trial. ISIS-Switzerland Study Group. Z Kardiol. 2000; 89, 2: 81–83.
7. Нетяженко В., Березняк Ю., Лапшин О., Мельник І. Прогнозування серцевої недостатності при гострому інфаркті міокарда як спосіб вибору оптимального лікувального режиму. Ліки України 2001; 12: 15–20.
8. Wierzbicki M., Szymanowska K., Poplavski K. et al. Captopril in the treatment of acute myocardial infarction. Hypotension as an important clinical problem. Pol Merkuriusz Lek. 2002; 12, 70: 291–294.
9. Hrovatin E., Piazza R., Pavan D. et al. Dynamic left ventricular outflow tract obstruction in the setting of acute anterior myocardial infarction: a serious and potentially fatal complication? Echocardiography 2002; 19, 6: 449–455.

ВПЛИВ ІНГІБІТОРІВ АНГІОТЕНЗИНПЕРЕТВОРЮЮЧОГО ФЕРМЕНТУ НА РІВЕНЬ АРТЕРІАЛЬНОГО ТИСКУ ТА ПОКАЗНИКИ ЦЕНТРАЛЬНОЇ ГЕМОДИНАМІКИ У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА

Н.Б. Волненко, В.В. Школьник

Вивчення впливу іАПФ на рівень артеріального тиску та показники центральної гемодинаміки у хворих на гострий інфаркт міокарда показало, що призначення іАПФ перешкоджає прогресуванню хронічної серцевої недостатності, що поліпшує прогноз хворих на інфаркт міокарда в гострому періоді.

Ключові слова: інгібітори ангиотензинперетворюючого ферменту, гострий інфаркт міокарда, хронічна серцева недостатність.

USING OF ACE INHIBITORS ON THE LEVEL OF BLOOD PRESSURE AND CENTRAL HEMODYNAMICS PARAMETERS IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

N.B. Volnenko, V.V. Shkolnik

The influence of ACE inhibitors on the level of blood pressure and central haemodynamics in patients with acute myocardial infarction. Using of ACE inhibitors prevents the progression of heart failure, that makes better the prognosis of patients with myocardial infarction in acute period.

Key words: angiotensin-converting-enzyme inhibitors, acute myocardial infarction, heart failure.

Поступила 07.07.2003

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

В.Г. Чернуский, Ю.В. Одинец

Харьковский государственный медицинский университет

Представлены данные исследований у 89 детей, больных БА, медиаторной продукции сенсibilизированными Т-лимфоцитами, лимфокинов, которые принимают участие в патогенезе БА у детей и могут быть использованы для дифференциальной иммунодиагностики степени тяжести течения БА и контроля за эффективностью проводимой терапии.

Ключевые слова: *бронхиальная астма, лимфокины сенсibilизированных Т-лимфоцитов, дискфорез в полиакриламидном геле, гиперчувствительность замедленного типа.*

В последние годы во всем мире, в том числе и в Украине, отмечается тенденция к росту заболеваемости бронхиальной астмой (БА) детей разных возрастных групп и ее более тяжелому течению. В связи с этим проблема ранней диагностики и дифференциации степени тяжести течения БА приобретает первостепенное значение [1, 2].

Успехи в изучении механизмов развития БА позволили разработать новую концепцию ее патогенеза, согласно которой основу астмы составляет хроническое аллергическое воспаление бронхолегочной системы с доминированием аллергических реакций немедленного и замедленного типа. Эта концепция предопределила разработку новых подходов к дифференциальной иммунодиагностике степеней тяжести течения и стратегию терапии БА.

Под воздействием полиэтиологического стрессора сенсibilизированные Т-лимфоциты в сыворотке крови детей, больных БА, продуцируют специфические медиаторы — лимфокины (цитокины), которые определяют специфику патологического процесса в бронхолегочной системе [3–6].

Согласно наиболее принятому воззрению медиаторы ГЧЗТ — это растворимые вещества, которые выделяются лимфоцитами или экстрагируются из них и способны осуществлять ряд эффектов ГЧЗТ.

Оценивая роль клеточного иммунитета как защитного и повреждающего механизма при БА у детей, мы сочли возможным ограничиться целевым изучением их медиаторной функции в зависимости от тяжести течения БА, с которой связаны основные свойства Т-лимфоцитов.

В соответствии с существующими представлениями продуцируемые в культуральную жидкость медиаторы Т-лимфоцитов подразделяются на две фракции: F_1 , F_2 . Первая из них отягощает патогенез БА у детей и преимущественно продуцируется при иммунопатологиче-

ских реакциях, а вторая соответствует иммунологическим параметрам в активации Т-системы иммунитета и ее регуляции.

Применяемый для фракционного разделения данных медиаторов метод дискфореза в полиакриламидном геле основан на том, что компоненты, мигрирующие со скоростью альбумина, относятся к фракции F_2 , а со скоростью преальбумина — к фракции F_1 .

Фракция F_1 — самая большая и наиболее интенсивно изучаемая группа факторов, включающая в себя вещества, обнаруживаемые в надосадочной жидкости после инкубации *in vitro* сенсibilизированных Т-лимфоцитов детей, больных БА, со специфическими антигенами бронхов и легочной ткани или (для ряда медиаторов) интактных лимфоцитов с митогеном. К ней относятся: фактор, ингибирующий миграцию макрофагов; ингибирующий распространение макрофагов; агрегирующий макрофаги; кожно-реактивный; лимфотоксин; ингибирующий пролиферацию; хемотаксический; бластогенный; активирующий фагоцитоз; цитотоксический и др.

Фракция F_2 — вторая группа факторов — вещества, присутствующие в самих лимфоцитарных клетках и экстрагируемые из них различными способами: фактор переноса; проницаемости лимфоузлов; бластоген; защищающий макрофаги от некротизирующего действия бактерий и др.

Эффекторные медиаторы фракции F_1 могут вырабатываться под влияниями специфического антигена, а также неспецифических факторов. Данная группа лимфокинов может обладать антигенными свойствами и цитотоксическим эффектом на клеточно-тканевые структуры бронхолегочной системы, усугубляя патогенез заболевания.

Таким образом, при пофракционном разлении этой группы медиаторов можно оценить их отношение к патогенезу заболевания. Диагностический смысл исследований заклю-

чается в том, что при культивировании сенсibilизированные Т-лимфоциты детей, больных БА, активируют свою медиаторную функцию лишь на специфический митоген (антиген). Для Т-лимфоцитов детей, больных БА, такими митогенами являются антигены бронхов и легочной ткани.

Материал и методы. Проведен дискфорез в полиакриламидном геле медиаторов сенсibilизированных Т-лимфоцитов у 89 детей, больных БА, и у 15 здоровых детей в возрасте от 3 до 14 лет, со специфическими антигенами бронхов и легких, а также с неспецифическим митогенным ФГА.

Лимфокины сенсibilизированных Т-лимфоцитов определяли по методу В.И. Литвинова. Для определения качественного состава медиаторов Т-лимфоцитов в культуральной жидкости использован метод дискэлектрофореза в полиакриламидном геле И. Лефковитс, Б. Пернис.

При неспецифической активации ФГА культивированных Т-лимфоцитов у детей, больных БА и здоровых, не выявлена специфическая продукция медиаторов Т-лимфоцитов, а также установлено, что качественный состав дискфореграммы медиаторов Т-лимфоцитов при БА существенно отличается как по количественному составу и величине выявляемых полос, так и по их подвижности в полиакриламидном геле. При БА у детей установлено более высокое содержание полос в дискфореграммах в зависимости от тяжести течения заболевания, что свидетельствует о напряженной медиаторной функции Т-лимфоцитов. При этом преимущественная продукция медиаторов группы F_1 дает основание судить о них как о патогенетических факторах заболевания.

Результаты исследований. Анализ структурной характеристики дискфореграмм медиаторов при БА, полученных в условиях митогенной активности культивированных Т-лимфоцитов с липополисахаридными антигенами бронхов и легочной ткани, показал их различие: дискфореграммы при активации антигеном бронхов отличаются от дискфореграмм при активации антигеном легочной ткани содержанием двух полос, которые имеют качественные различия, определяемые толщиной полос, при общей нумерации от старта имеют порядковый номер 8 и 9. Отношение полос 8 и 9 к фракции F_1 медиаторов дает основание для предположения об их иммунопатологической роли при БА у детей и для определения тяжести течения заболевания.

Надо полагать, что основная физиологическая функция медиаторов Т-лимфоцитов, состоящая в регуляции иммунитета, обеспечивается выработкой их в таком количестве, ко-

торое полностью расходуется на иммунологическую реакцию. В случае же иммунопатологической роли они должны продуцироваться в избыточном количестве и выявляться в системных жидкостях организма ребенка в свободном или комплексном состоянии.

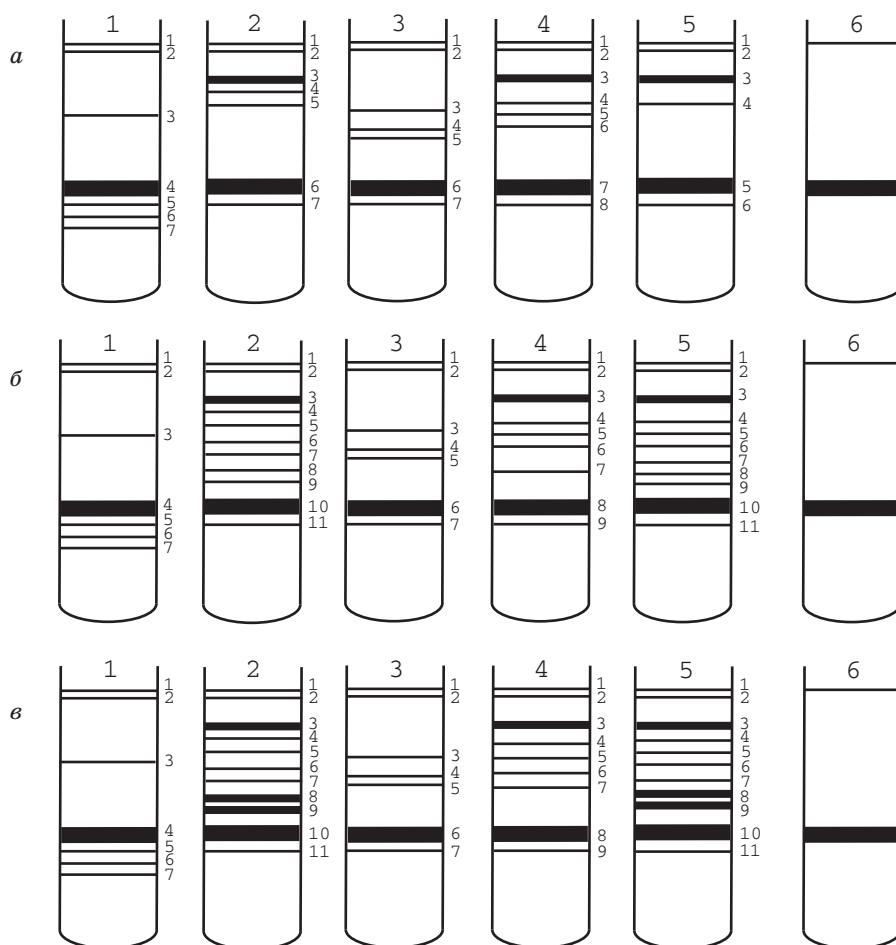
При дискфорезе сыворотки крови детей, больных БА, выявлены полосы, идентичные полосам на дискфореграммах соответствующих медиаторов Т-лимфоцитов в надосадочной жидкости. При этом следует отметить, что качественные характеристики выявленных в крови специфических медиаторов Т-лимфоцитов (толщина полос) и частота их встречаемости различались в зависимости от тяжести течения заболевания. Минимальная толщина полос и наименьшая частота встречаемости установлена для легкого течения БА у детей и наиболее выражена у детей с тяжелым течением БА на специфический антиген легочной ткани.

Так, при легком течении БА у детей до проведения терапии конценсуса дискфореграммы медиаторов Т-лимфоцитов со специфическими антигенами бронхов и легочной ткани показывают высокую продукцию медиаторов на антиген бронхов и в меньшей степени на антиген легочной ткани, что свидетельствует о напряженном контроле со стороны иммунной системы антигенов легочной ткани при данной степени тяжести заболевания (рисунок, а).

При среднетяжелом течении БА отмечается повышение медиаторной продукции Т-лимфоцитами на антигены бронхов и легочной ткани с появлением специфических полос медиаторов 8 и 9 как в надосадочной жидкости, так и в сыворотке крови, что указывает на развитие аутоиммунного процесса на структурах бронхов и легочной ткани (рисунок, б).

При тяжелом течении БА у детей отмечается повышенная медиаторная продукция Т-лимфоцитами на антигены бронхов и легочной ткани с гиперпродукцией специфических медиаторов 8 и 9 как в надосадочную жидкость, так и в сыворотку крови, что свидетельствует о выраженном аутоиммунном процессе на структурах бронхов и легочной ткани и усугубляющихся морфологических изменениях в бронхолегочной системе (рисунок, в).

Согласно современной концепции патогенеза бронхиальной астмы в его развитии принимают участие эффекторные клетки (тучные, макрофаги, эозинофилы, тромбоциты), которые продуцируют хемотрактанты с четко определенными свойствами бронхоконстрикции, а также развитие метаболизма арахидоновой кислоты по линоксигеназному пути синтеза лейкотриенов C_4 , D_4 , E_4 , что обуславливает клинические проявления заболевания



Спектр дискфореграмм медиаторов Т-лимфоцитов детей, больных БА, легкое течение, период обострения до проведения терапии Международного консенсуса:

a — легкое течение; *b* — среднетяжелое; *v* — тяжелое; 1 — у здорового ребенка; 2 — сыворотки крови ребенка, больного БА; 3 — медиаторы, культивированные с ФГА; 4 — культивированные с АГБ; 5 — культивированные с АГЛ; 6 — контроль (альбумин); 1–11 — номера полос

в виде развития бронхоспазма, отека и гиперсекреции слизи. Это дает основание полагать, что данная направленность синтеза хемотрактантов эффекторными клетками контролируется специфическими медиаторами сенсibilизированных Т-лимфоцитов крови детей, больных БА, которые относятся к фракции F_1 . Данная группа лимфокинов в дискфорезе полиакриламидного геля разгоняется со скоростью преальбумина. Именно продукция данной группы лимфокинов сенсibilизированными Т-лимфоцитами определяет тяжесть течения заболевания и его клинические особенности. Как видно из проведенного исследования, только у контрольной группы здоровых детей имеет место продукция фракции F_2 медиаторов, которые разгоняются в дискфорезе полиакриламидного геля со скоростью альбумина и обладают регуляторными свойствами на восстановления иммунологического гомеостаза в организме ребенка. Не-

обходимо разработать новые терапевтические подходы, направленные на снятие патологического воздействия гиперчувствительности замедленного типа на структуры бронхолегочной системы.

Выводы

1. При использовании специфических антигенов в бронхолегочной системе выявлены специфические полосы продукции медиаторов сенсibilизированных Т-лимфоцитов в надосадочную жидкость и сыворотку крови.

2. Тяжесть заболевания коррелировала с выраженностью спектра продукции медиаторов сенсibilизированных Т-лимфоцитов в сыворотку крови у детей, больных БА.

3. По продукции специфических медиаторов сенсibilизированных Т-лимфоцитов как в надосадочную жидкость, так и в сыворотку крови можно с высокой точностью диагностировать степень тяжести течения БА.

Список литературы

1. Бронхиальная астма. Глобальная стратегия. Основные направления лечения и профилактики астмы. Совместный доклад Нац. ин-та сердца, легких и Всемирной организации здравоохранения: 1992 г., март. Пульмонология (приложение), 1996. 134 с.
2. *Авербах М.М., Литвинов В.И., Блох Э.Л., Мороз А.М.* Изучение медиаторов повышенной чувствительности замедленного типа при туберкулезе. Проблемы туберкулеза 1975; 1: 62–65.
3. *Медуницын Н.В., Литвинов В.И., Мороз А.М.* Медиаторы клеточного иммунитета и межклеточного взаимодействия. М.: Медицина, 1980. 263 с.
4. *Медуницын Н.В.* Повышенная чувствительность замедленного типа. М.: Медицина, 1983. 159 с.
5. *Намазова Л.С., Ревякина В.А., Балаболкин И.И.* Роль цитокинов в формировании аллергических реакций у детей. Педиатрия 2000; 1: 56–65.
6. *Зайцева О.В., Лаврентьев А.В., Самсыгина Г.А.* Роль некоторых цитокинов при бронхиальной астме у детей. Педиатрия 2001; 1: 13–18.

ІМУНОЛОГІЧНІ ПІДХОДИ ДО ДІАГНОСТИКИ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ***В.Г. Чернуський, Ю.В. Одинець***

Наведені дані досліджень у 89 дітей, хворих на БА, медіаторної продукції сенсibilізованими Т-лімфоцитами лімфокінів, котрі приймають участь у патогенезі БА у дітей і можуть бути застосованими з метою диференціальної імунодіагностики ступеня тяжкості перебігу БА та контролю за ефективністю проведеної терапії.

Ключові слова: *бронхіальна астма, лімфокіни, сенсibilізовані Т-лімфоцити, дискфорез в поліакриламідному гелі, гіперчутливість повільного типу.*

IMMUNOLOGICAL APPROACHES TO DIAGNOSIS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN***V.G. Chernuskij, Yu.V. Odinets***

The role of sensitized T-lymphocytes in the production of specific lymphokines in 89 children with bronchial asthma are presented. A number of diskphoregrams show the dependence of course severity from the production of specific mediators on bronchopulmonal antigenes. The effectiveness of carried out therapy of BA in children and of its influence on mediator production of sensitized T-lymphocytes in children with BA was showed.

Key words: *bronchial asthma, lymphokines of sensitized T-lymphocytes, diskphoresis in polyacrilamide gel, hypersensitivity.*

Поступила 04.03.2003

ТЕОРЕТИЧЕСКАЯ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

МИЕЛОГРАММА ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЖИВОТНЫХ ПОД ВЛИЯНИЕМ ОЛИВОМИЦИНА И ВАКЦИНЫ

А.Я. Цыганенко, Н.В. Павленко

Харьковский государственный медицинский университет

Изучено влияние оливомицина при раздельном и комбинированном введении с убитой кишечной вакциной (штамм O_{55}) на морфофункциональное состояние костного мозга линейных мышей $C_{57}BL$. Установлено, что оливомицин *per se* и в комбинациях не оказывает влияния на процессы эритроидного кроветворения, но обладает выраженным токсическим действием на миелоидный росток кроветворения.

Ключевые слова: *костный мозг, оливомицин, убитая кишечная вакцина.*

Повреждение кроветворения является частым побочным действием противоопухолевой химио- и антибиотикотерапии [1–3] вследствие неселективного ингибирования препаратами не только пролиферирующих нейтрофилов опухолей, но и нейтрофилов органов кроветворения [4].

Оливомицин обладает антибластомным действием на экспериментальные опухоли — опухоль Эрлиха, саркому 180, саркому М-1, саркому 45. К этому препарату чувствительны меланобластомы, рак легкого, лимфогранулематоз, рак яичка, хориоэпителиома, рак шейки матки [5–7].

Иммунотерапия злокачественных опухолей, несмотря на множество нерешенных вопросов, имеет ряд преимуществ перед химиотерапией. Многие исследователи указывают на возможность применения неспецифической и специфической (активной и пассивной) иммунотерапии у онкологических больных; неспецифической иммунотерапии с помощью различных бактериальных стимуляторов (БЦЖ, туляремийная вакцина, *S. parvum*, ОК-432, *Micobacterium tuberculosis* [8–13].

В доступной литературе мало данных о результатах комбинированного действия оливомицина и убитых бактериальных вакцин на процессы кроветворения.

Целью работы явилось изучение влияния оливомицина в сочетании с убитой кишечной вакциной (штамм O_{55}) на морфофункциональное состояние костного мозга экспериментальных животных.

Материал и методы. Исследования выполнены на линейных мышках $C_{57}BL$ массой 18–20 г, которые были разделены на 6 групп по 10 в каждой: 1-я (К) — контрольная группа, получавшие изотонический раствор хлорида натрия; 2-я (О) — животные, получавшие оливомицин *per se*; 3-я (Во) — иммунизированные кишечной вакциной; 4-я (ВоО) — получавшие вакцину и оливомицин одновременно; 5-я (Во+О) — получавшие оливомицин на фоне иммунизации и 6-я (О+Во) — получавшие вакцину после 10-дневного введения оливомицина.

Оливомицин вводили в терапевтической дозе по 200 мг/кг массы тела, внутримышечно, ежедневно (1 раз в сутки) в течение 10 дней. Убитую кишечную вакцину *E. coli* (штамм O_{55}) вводили однократно в дозе 200 млн микробных тел, подкожно каждому животному.

Мазки-отпечатки для световой микроскопии приготавливали из костного мозга мышшей, извлеченного из бедренной кости. Гистологические препараты фиксировали в метилом спирте 3–5 мин и окрашивали азур-эозином 8–10 мин и исследовали с помощью светового микроскопа.

Миелограмму определяли по методике Elliot [14]: считали 100 клеток костного мозга и высчитывали каждый вид клеток в процентах.

Исследование костного мозга проводили на 5, 10 и 15-е сутки от начала введения препаратов. Полученные результаты обрабатывали методами математической статистики.

Результаты. При исследовании влияния оливомицина на клеточный состав костного

мозга животных было установлено, что на 5, 10 и 15-е сутки количество юных и палочкоядерных нейтрофилов достоверно снижено относительно нормы. На 10-е сутки количество миелобластов также было достоверно ниже контрольного значения [(11±1) и (14±1) % соответственно]. Со стороны сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов наблюдалась тенденция к их повышению во все сроки эксперимента. Количество остальных клеточных форм было сравнимо с контролем (таблица).

У вакцинированных мышей (Во) в костном мозге на 5-е сутки эксперимента по сравнению с контролем наблюдалось достоверное увеличение содержания миелобластов, юных

и палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов. На 10-е сутки только количество юных нейтрофилов и моноцитов было больше, чем в контроле. На 15-е сутки клеточный состав костного мозга стабилизировался.

При изучении клеточного состава костного мозга линейных мышей под воздействием убитой кишечной вакцины и оливомицина (ВоО) на 5-е и 10-е сутки отмечено достоверное снижение количества миелобластов, юных и палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов. По сравнению с контролем на 5-е сутки наблюдалось значительное увеличение популяции сегментоядерных нейтрофилов, а количество лимфоцитов на 10-е сутки уменьшилось. Ко-

Раздельное и комбинированное действие оливомицина и кишечной вакцины на костный мозг животных

Клетки крови	Срок наблюдения, сут	Группы					
		К	О	Во	ВоО	Во+О	О+Во
Миелобласты	5-е	16±1	15±1	20±1*	13±1*	15±1	13±1*
	10-е	14±1	11±1*	14±1	11±1*	18±1*	11±1*
	15-е	14±1	14±1	15±2	13±1	11±1*	10±1*
Юные нейтрофилы	5-е	14±1	11±1*	17±1*	11±1*	17±1*	11±1*
	10-е	13±1	10±1*	17±1*	10±1*	17±1*	10±1*
	15-е	13±1	10±1*	14±1	13±1	9±1*	9±1*
Палочкоядерные нейтрофилы	5-е	13±1	10±1*	17±1*	10±1*	17±1*	10±1*
	10-е	14±1	10±1*	14±1	11±1*	17±1*	10±1*
	15-е	11±1	8±1*	13±1	12±2	8±1*	8±1*
Сегментоядерные нейтрофилы	5-е	22±2	25±2	17±2	28±2*	19±2	28±1
	10-е	24±2	27±3	22±2	28±2	18±2*	29±3
	15-е	26±2	27±2	24±2	26±2	31±2	32±3*
Клетки эритроидного ряда	5-е	21±2	22±2	18±2	22±2	20±1	23±2
	10-е	20±2	23±1	21±2	23±2	19±2	23±2
	15-е	22±2	23±2	20±2	21±2	23±2	23±2
Лимфоциты	5-е	9±1	11±1	8±1	12±1	9±1	12±1
	10-е	9±1	12±1	8±1	12±1*	8±1	13±1
	15-е	10±1	12±1	9±1	9±1	13±1	12±2
Моноциты	5-е	3±0	3±1	4±1*	1±1*	2±1	1±1*
	10-е	3±0	4±1	4±0*	1±0*	1±1*	1±0*
	15-е	3±0	4±1	3±1	3±0	1±1*	1±0*
Другие	5-е	3±0	4±1	—	4±1	2±0	4±1
	10-е	3±0	4±0	—	4±1	2±0	4±0
	15-е	3±0	4±0	3±0	4±0	5±0	5±0

Примечание. * $p < 0,05$; достоверное отличие показателей от контрольных; К — контрольная группа животных, получавших физиологический раствор; О — группа животных, получавших оливомицин; Во — получавших вакцину; ВоО — получавших вакцину и оливомицин одновременно; Во+О — получавших оливомицин на фоне иммунизации; О+Во — получавших вакцину после 10-дневного введения оливомицина.

личество клеток эритроидного ряда было сравнимо с контрольным значением.

У опытных мышей группы Во+О на 5-е сутки эксперимента определялось достоверное увеличение по сравнению с контролем количества юных и палочкоядерных нейтрофилов, которое оставалось на таком уровне до 10-х суток. На 10-е сутки увеличился процент миелобластов, а количество юных и палочкоядерных нейтрофилов оставалось на прежнем уровне. В этот же срок наблюдения отмечалось достоверное снижение содержания сегментоядерных нейтрофилов и моноцитов. К 15-м суткам по сравнению с контролем было отмечено резкое снижение количества миелобластов, юных и палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов. Количество сегментоядерных нейтрофилов незначительно увеличивалось. Процентное соотношение нейтрофилов эритроидного ряда изменялось в пределах контрольных значений в течение всего периода исследования. На 5-е и 10-е сутки отмечалась тенденция к снижению количества лимфоцитов, а к 15-м суткам их содержание возрастало по сравнению с контролем.

У животных, иммунизированных после 10-дневного введения оливомицина (О+Во), данные миелограмм показали, что на 5-е и 10-е сутки количество миелобластов, юных и палочкоядерных нейтрофилов и моноцитов было достоверно ниже контрольных значений. Обращает внимание увеличение количества сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов во все

сроки эксперимента. Однако достоверное увеличение по сравнению с контролем отмечалось только сегментоядерных нейтрофилов на 15-е сутки. Количество нейтрофилов эритроидного ряда не отличалось от контрольных значений.

Таким образом, оливомицин *per se* и в комбинациях не оказывает влияния на процессы эритроидного кроветворения, но обладает выраженным токсическим действием на миелоидный росток кроветворения.

Выводы

1. Установлено, что вакцинация животных убитой кишечной вакциной стимулировала процессы миелопоэза, выражающиеся в достоверном увеличении миелобластов по сравнению с контролем, особенно на 5-е сутки.

2. Оливомицин *per se* и одновременно с вакциной ингибировал процессы миелоидного кроветворения по сравнению с контролем на 10-е сутки, тогда как на процессы эритроидного кроветворения не оказывал влияния.

3. Под влиянием вакцины и оливомицина (Во+О) в костном мозге экспериментальных животных наблюдалось угнетение миелопоэза на 10-е и 15-е сутки, а также оливомицина и вакцины (О+Во) во все сроки наблюдения.

4. Оливомицин *per se* и в комбинациях не оказывает влияния на процессы эритроидного кроветворения, но обладает выраженным токсическим действием на миелоидный росток кроветворения.

Список литературы

1. Вишневецкая Е.Е. Общие принципы лечения. Детская онкогинекология Минск: Вишэйшая школа, 1997: 56–66.
2. Гершанович М.Л., Струков А.Н., Акимов А.А., Филев В.А. Токсикология противоопухолевых препаратов. Токсикол. вестник 1995; 5: 6–14.
3. Тюляндин С.А. Новые противоопухолевые препараты. Вопросы онкологии 1995; 41, 2: 131–133.
4. Kleiner P. Poruchy kwetvorby po cutostatike leebe. Cas. Lek. Cesk. 1981; 120, 25: 769–773.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства: Пособие по фармакотерапии для врачей. Харьков: Торсинг, 1997. 592 с.
6. Ильинская Е.Г., Панков А.К., Сидоренко Ю.С., Бирбраев В.М. Применение оливомицина в лечении рака шейки матки. Вопросы онкологии 1976; 22, 6: 31–36.
7. Яцковская Н.Л. Опыт лечения больных раком шейки матки оливомицином. Вопросы онкологии 1980; 26, 6: 86–87.
8. Мовсесян М.А., Адамян Р.Е., Гарибян Г.М., Арутюнян Д.Е. Влияние туляремийной вакцины на некоторые показатели иммунной и неспецифической противоопухолевой резистентности организма. Эксперим. онкология 1995; 16, 4–6: 375–379.
9. Маянский А.Н. Микробиология для врачей. Очерки патогенетической микробиологии. Н. Новгород: Изд-во Нижегородской государств. мед. акад., 1999. 400 с.
10. Нерсенян А.К., Зильфян В.Н., Кумнумаджян В.А. Цитогенетическое действие циклофосфана на миелокариоциты и клетки рака яичника крыс, иммунизированных туляремийной вакциной. Эксперим. онкология 1991; 13, 2: 67–70.
11. Носик Н.Н., Стаханова В.М. Лабораторная диагностика вирусных инфекций. Клини. микробиология и антимикробная химиотерапия 2000; 2, 2: 70–77.
12. Guinan P., Ray P., Shaw M. Immunotherapy of prostate cancer. A review Prostate 1984; 5, 2: 221–230.
13. Waranad U., Iwa F. Clinical value of immunotherapy for lung cancer by the streptococcal preparation OK-432. Cancer (Philad.) 1984; 53, 2: 248–253.
14. Elliot B.E. A sensitive method for the separation of rosette forming cell: Immunological Methods. Eds. I. Lefkowitz and B. Pernis. N.Y.: Academic Press, 1979: 241–259.

МІЄЛОГРАМА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ТВАРИН ПІД ВПЛИВОМ ОЛІВОМІЦИНУ ТА ВАКЦИНИ***А.Я. Циганенко, Н.В. Павленко***

Вивчено вплив олівоміцину при окремому та комбінованому введенні з вбитою кишковою вакциною (штам O₅₅) на морфофункціональний стан кісткового мозку мишей лінії C₅₇BL. Встановлено, що олівоміцин per se та в комбінаціях не впливає на процеси еритроїдного кровотворення, але має виражену дію на мієлоїдну ділянку кровотворення.

Ключові слова: кістковий мозок, олівоміцин, вбита кишкова вакцина.

MYELOGRAM OF EXPERIMENTAL ANIMALS UNDER IN FLUENCE OF OLIVOMYCIN AND VACCINE***A.Ya. Tsyganenko, N.V. Pavlenko***

The effect of olivomycin after its separate and combined injection with killed *E. coli* vaccine (strain O₅₅) on the morphofunctional state of the marrow of mice of C₅₇BL line was studied. Olivomycin per se and in combinations does not affect processes of erythroid haematopoiesis, but produces a marked toxic on the myeloid sprout of haemopoiesesis.

Key words: marrow, olivomycin, killed *E. coli*.

Поступила 28.05.2003

ВПЛИВ ТРИПТОФАНУ НА ВМІСТ СЕРОТОНІНУ ТА КІНУРЕНІНУ В ГОЛОВНОМУ МОЗКУ ЩУРІВ З РІЗНИМ РІВНЕМ СУДОМНОЇ ГОТОВНОСТІ

Л.Д. Попова, Г.О. Логінова

Харківський державний медичний університет

Досліджено вплив перорально введеного триптофану (50 мг/кг маси тіла) на вміст триптофану, серотоніну та кінуреніну в різних відділах головного мозку щурів з низькою (група Н) та високою (група В) судомною готовністю. У тварин групи В триптофан не впливав на вміст триптофану і серотоніну в усіх досліджених відділах, за виключенням гіпоталамусу, де вміст серотоніну за умов впливу триптофану вірогідно підвищувався. У щурів групи Н триптофан зменшував рівень триптофану у двох відділах (гіпоталамусі та стовбурі), рівень серотоніну — в усіх структурах, за виключенням гіпоталамусу. Різниця між групами у вмісті триптофану та серотоніну повністю усувалася. Вплив триптофану на рівень кінуреніну в головному мозку щурів також залежав від вихідного рівня збудливості. Після впливу триптофану різниця в концентрації кінуреніну між групами залишалась лише у мозочку.

Ключові слова: триптофан, серотонін, кінуренін, судомна готовність.

Згідно з даними [1, 2] використання L-триптофану при лікуванні епілепсії дає позитивний терапевтичний ефект. Дози, що використовувались, коливались у межах від 0,100–0,125 мг 3 рази на добу протягом 20 днів [2] до 1 г 3 рази на добу протягом тижня [1], тобто від 5,4 до 43–50 мг/кг маси на добу. Як вважають автори [3], оптимальна доза триптофану для підвищення рівня серотоніну мозку — 25 мг на 1 кг маси тіла. Можливо, що терапевтичний ефект триптофану реалізується не шляхом підвищення рівня серотоніну в головному мозку, а через кінуреніновий шлях метаболізму триптофану. Це припущення підтверджується отриманими нами результатами, які свідчать про залежність ефектів метаболітів кінуренінового шляху триптофану на різні медіаторні системи від рівня вихідної збудливості головного мозку [4, 5].

У зв'язку з цим нами було досліджено вплив триптофану на рівень серотоніну та кінуреніну у різних відділах головного мозку щурів з низькою та високою судомною готовністю.

Матеріал і методи. Робота виконана на 50 щурах лінії Вістар, тестованих за чутливістю до аудіогенного подразника [6] — дзвінка силою 96 дБ. Тривалість дії звуку — 120 с. З загальної популяції тварин було відібрано дві групи: з низькою (група Н) та високою (група В) судомною готовністю. Тварин використовували в експерименті через 2 тижні після тестування. Частина тварин з різним рівнем судомної готовності протягом 20 днів утримувалась на раціоні, що містив 50 мг триптофану на 1 кг маси тіла на добу. Вибрана доза трип-

тофану узгоджувалась з терапевтично ефективною дозою L-триптофану при лікуванні епілепсії [1], з дозою цієї амінокислоти в експериментах на щурах на стадії доклінічних досліджень [2] і відповідала дозі, що була ефективною в стимуляції кінуренінового шляху обміну триптофану [3].

Вміст триптофану і кінуреніну визначали методом високоефективної рідинної хроматографії, використовуючи методичні підходи [7]. Для розділення використовували колонку Сепарон С18. Елюцію проводили в ізократичному режимі, використовуючи як елюент суміш ацетонітрилу (5 %) та 0,004 М Na-фосфатного буфера (рН 4,0). Швидкість елюції складала 100 мкл/1 хв. Концентрацію триптофану та кінуреніну визначали за допомогою ультрафіолетової детекції (для кінуреніну $\lambda=360$ нм, для триптофану $\lambda=280$ нм).

Серотонін визначали за методом [8]. Розділення проводили на кислій катіонообмінній смолі DOWEX 50W (X-4, 200-400 mesh, діаметром 4 мм, довжиною 75 мм, натрієва форма). Біогенні аміни вимивали різними елюентами, зокрема серотоніну — 1 N етанольною HCl. Концентрацію серотоніну в елюаті визначали за власною флуоресценцією на спектрофлуориметрі МПФ-4А фірми «Хітачі» (довжина хвилі збудження — 303 нм, довжина хвилі люмінесценції — 330 нм).

Результати та їх обговорення. Пероральне введення триптофану не позначалося на вмісті цієї амінокислоти у головному мозку щурів з високою судомною готовністю, проте у щурів з низькою судомною готовністю вміст трипто-

фану в гіпоталамусі та стовбурі вірогідно зменшувався (табл. 1). Різниця у вмісті триптофану між групами повністю усувалася.

Вплив триптофану на вміст серотоніну також залежав від вихідного рівня збудливості головного мозку. Так, у щурів з низькою судомною готовністю триптофан приводив до зменшення вмісту серотоніну у головному мозку, у трьох відділах (корі великих півкуль, мозочку та стовбурі) воно було статистично вірогідним (табл. 2).

ження, а в аналогічних відділах групи В — до підвищення досліджуваного параметра. У стовбурі та корі зменшення вмісту триптофану було більш виразним у щурів групи Н. Внаслідок цього різниця між групами в рівні триптофану усувалася в усіх досліджених відділах.

При дослідженні впливу кінуренинової кислоти на вміст серотоніну [4] було виявлено, що у тварин групи Н вона викликала тенденцію до зниження вмісту серотоніну, який був статистично вірогідним лише в корі великих

Таблиця 1. Вплив перорально введеного триптофану на вміст триптофану у відділах головного мозку щурів з низькою (Н) та високою (В) судомною готовністю, ($M \pm t$) нмоль/г тканини

Відділ мозку	Контрольна група		Дослідна група	
	Н	В	Н	В
Кора великих півкуль	30,60±2,40	26,22±1,42	25,80±2,22	31,4±4,22
Гіпоталамус	62,42±4,38	46,63±2,94*	50,40±2,82 [#]	49,32±2,18
Мозочок	49,42±4,12	36,42±3,16*	40,22±2,96	39,80±2,68
Стовбур	46,82±5,68	33,25±4,12	31,60±1,82 [#]	32,84±4,02

Примітка. $p < 0,05$; * вірогідність різниці між групами Н та В; [#] вірогідність різниці між контрольною та дослідною групами.

Таблиця 2. Вплив перорально введеного триптофану на вміст серотоніну у відділах головного мозку щурів з низькою (Н) та високою (В) судомною готовністю, ($M \pm t$) нмоль/г тканини

Відділ мозку	Контрольна група		Дослідна група	
	Н	В	Н	В
Кора великих півкуль	2,56±0,46	0,77±0,20*	0,85±0,29 [#]	0,95±0,11
Гіпоталамус	12,7±2,5	5,66±1,36*	7,43±0,60	10,74±1,11 [#]
Мозочок	12,02±0,40	3,1±0,9*	4,41±1,12 [#]	3,55±0,90
Стовбур	11,16±1,92	6,0±1,8*	2,45±0,61 [@]	2,37±0,68

Примітка. * $p < 0,05$, вірогідність різниці між групами Н та В; [#] $p < 0,05$ і [@] $p < 0,01$, вірогідність різниці між контрольною та дослідною групами.

У щурів з високою судомною готовністю триптофан не впливав на вміст серотоніну в корі великих півкуль і мозочку, у стовбурі спостерігалась тенденція до зменшення його вмісту. В гіпоталамусі вміст серотоніну вірогідно зростав (табл. 2). Різниця між групами повністю усувалася. За абсолютною кількістю вміст серотоніну у головному мозку обох груп тварин наближувався до вихідних значень серотоніну у щурів групи В.

Ті ж тенденції спостерігалися при дослідженні впливу кінуренинової кислоти на вміст триптофану і серотоніну у відділах головного мозку щурів [4]. Хоча кінуренинова кислота не викликала статистично вірогідних змін у вмісті триптофану в гіпоталамусі та мозочку і зменшувала його рівень у стовбурі та корі у щурів як з низькою, так і з високою судомною готовністю, однак у гіпоталамусі та мозочку тварин групи Н спостерігалась тенденція до зни-

півкуль. У щурів групи В, навпаки, кінуренинова кислота викликала статистично вірогідне зростання серотоніну в гіпоталамусі. В інших структурах спостерігалась тенденція до його підвищення. Кінуренинова кислота усувала різницю в рівні серотоніну між групами, наближуючи їх до рівня у тварин з високою судомною готовністю [4].

При дослідженні впливу триптофану на вміст кінуреніну в головному мозку було виявлено, що у щурів групи Н пероральне введення триптофану приводило до зростання вмісту кінуреніну у мозочку, а у щурів групи В — до зростання його вмісту в гіпоталамусі та зменшення — у стовбурі (табл. 3).

У мозочку різниця між групами зберігалася, у стовбурі та гіпоталамусі — нівелювалася.

Отримані дані свідчать про залежність ефектів триптофану на вміст серотоніну і кінуреніну в головному мозку від вихідного рівня

Таблица 3. Вплив перорально введеного триптофану на вміст кінуреніну у відділах головного мозку щурів з низькою (Н) та високою (В) судомною готовністю, ($M \pm t$) нмоль/г тканини

Відділ мозку	Контрольна група		Дослідна група	
	Н	В	Н	В
Кора великих півкуль	2,14±0,22	2,06±0,18	1,86±0,16	2,12±0,22
Гіпоталамус	2,26±0,32	1,06±0,16**	2,64±0,42	1,92±0,28 [#]
Мозочок	0,82±0,07	0,26±0,02**	1,85±0,38 [#]	0,36±0,05**
Стовбур	2,05±0,22	3,32±0,36*	1,74±0,18	2,32±0,28 [#]

Примітка. * $p < 0,05$ і ** $p < 0,01$, вірогідність різниці між групами Н та В; [#] $p < 0,05$, вірогідність різниці між контрольною та дослідною групами.

його збудливості, про посилене перетворення триптофану за кінуреніновим шляхом, особливо у щурів групи Н. Про це свідчать також результати дослідження різних фармакологічних препаратів [9], що здійснюють свої ефекти через вплив на обмін триптофану. На фоні емоційного стресу автором [9] було показано, що стрес приводить до зменшення вмісту триптофану, кінуреніну та серотоніну у головному мозку щурів. Введення триптофану на фоні емоційного стресу у дозі 50 мг/кг маси тіла приводило до подальшого зменшення вмісту триптофану в корі та мозочку. У гіпоталамусі вміст триптофану підвищувався, але залишався вірогідно нижчим у порівнянні з контролем. Рівень серотоніну у гіпоталамусі та мозочку повертався до рівня контролю, рівень кінуре-

ніну також зростав у цих структурах, перевищуючи в мозочку рівень контролю.

Отже, ефект перорально введеного триптофану на вміст його метаболітів залежав від вихідного рівня збудливості головного мозку. Він по-різному впливав на вміст триптофану, кінуреніну, серотоніну в головному мозку щурів груп з низькою та високою судомною готовністю, практично повністю усуваючи різницю між ними. Аналіз отриманих у роботі результатів та даних літератури дає підставу припустити, що терапевтичний ефект перорально введеного триптофану забезпечується не тільки стимуляцією синтезу серотоніну, але й посиленням перетворенням триптофану за кінуреніновим шляхом завдяки впливу кінуренінів на різні медіаторні системи.

Список літератури

1. Сисин Б.А. Об изменении содержания серотонина у больных эпилепсией и его значение для терапии заболевания. Тр. Ленингр. НИИ психиатрии 1977; 83: 42–46.
2. Сергиенко Н.Г., Грищенко В.И., Логинова Г.А. Биогенные моноамины и возбудимость головного мозга. К.: Наук. думка, 1992. 148 с.
3. Gal E.M., Young R.B., Sherman A.D. Tryptophan loading consequent effects on the synthesis of kynurenine and 5-hydroxyindoles in rat brain. J. Neurochem. 1978; 31, 1: 237–244.
4. Попова Л.Д. Особенности обмена триптофана у животных с высокой и низкой аудиогенной судорожной готовностью: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. Харьков, 1986. 16 с.
5. Попова Л.Д. Вплив кінуренової кислоти на вміст катехоламінів у головному мозку щурів з різним рівнем судомної готовності. Фізіол. журн. 2002; 48, 6: 41–44.
6. Захария Б.А. Предрасположенность организма к эпилептическим припадкам. К.: Здоров'я, 1974. 200 с.
7. Costa C., Bettero A., Allegti G. Rapid determination of tryptophan and its metabolites along kynurenine pathway by HPLC. Progress in tryptophan and serotonin research. 1984: 67–70.
8. Atack C., Magnusson T. A procedure for the isolation of noradrenaline (together with 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.
9. Кратенко А.С. Фармакологическая коррекция стресса путем воздействия на обмен триптофана: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харьков, 1995. 24 с.

ВЛИЯНИЕ ТРИПТОФАНА НА СОДЕРЖАНИЕ СЕРОТОНИНА И КИНУРЕНИНА У КРЫС С РАЗНЫМ УРОВНЕМ СУДОРОЖНОЙ ГОТОВНОСТИ

Л.Д. Попова, Г.А. Логинова

Изучено влияние перорально введенного триптофана (50 мг/кг массы тела) на содержание триптофана, серотонина и кинуренина в разных отделах головного мозга крыс с низкой (группа Н) и высокой (группа В) судорожной готовностью. У животных группы В триптофан не влиял на содержание триптофана и серотонина во всех исследованных структурах, за исключением гипоталамуса, где содержание серотонина достоверно повышалось. У крыс группы Н триптофан снижал уровень триптофана в двух отделах (гипоталамусе и стволе), уровень серотонина — во всех структурах, за исключе-

нием гипоталамуса. Разница между группами в содержании триптофана и серотонина полностью устранялась. Эффект триптофана на уровень кинуренина в головном мозге крыс также зависел от исходного уровня возбудимости. После воздействия триптофана различие в концентрации кинуренина между группами сохранялось только в мозжечке.

Ключевые слова: триптофан, серотонин, кинуренин, судорожная готовность.

INFLUENCE OF TRYPTOPHAN ON THE SEROTONIN AND KYNURENINE LEVELS IN BRAIN OF RATS WITH DIFFERENT SEIZURE SUSCEPTIBILITY

L.D. Popova, G.A. Loginova

The influence of perorally administered tryptophan (50 mg/kg of body weight) on the tryptophan, serotonin and kynurenine levels in different brain areas of rats with low (group L) and high (group H) seizure susceptibility was studied. In group H tryptophan had no influence on the tryptophan and serotonin levels in all the investigated areas except hypothalamus, where it increased the serotonin content. In rats of group L tryptophan decreased the tryptophan content in 2 areas (hypothalamus and stream) and serotonin one in all the investigated areas except hypothalamus. The difference in tryptophan and serotonin contents between groups was fully disappeared. The effects of tryptophan on the kynurenine level in rat brain depended from initial level of excitability too. The difference in kynurenine concentration between groups after tryptophan action was only in cerebellum.

Key words: tryptophan, serotonin, kynurenine, seizure susceptibility.

Поступила 19.03.2003

МОРФОМЕТРИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ТУЧНЫХ КЛЕТОК ОЧАГА ПОВРЕЖДЕНИЯ, ВЫЗВАННОГО ЛОКАЛЬНЫМ ОБЛУЧЕНИЕМ КОЖИ У КРЫС

Т.В. Звягинцева

Харьковский государственный медицинский университет

На модели местного лучевого повреждения кожи у крыс проведено комплексное морфометрическое исследование тучных клеток очага облучения. Модификации тучноклеточной реакции очага выражаются в монотонном характере изменений во всех стадиях развития повреждения — уменьшение количества тучных клеток сочетается с усилением их дегрануляции, падением степени насыщенности гепарином. Реакция тучных клеток на облучение расценивается не только как показатель разрегулированности клеточных взаимодействий, но и как реакция, направленная на восстановление гомеостаза.

Ключевые слова: тучные клетки, лучевая терапия, повреждения кожи.

В литературе имеются данные о ключевой роли тучных клеток (ТК) в ряде осложнений лучевой терапии, таких как радиоиндуцированные фиброзы. Показана дозозависимая статистически достоверная корреляция между численностью ТК и объемной плотностью коллагеновых волокон облученной легочной ткани, количественными и качественными изменениями ТК, уровнем биогенных аминов и прогрессирующим радиоиндуцированным фиброзом легких, печени, кожи [1–3]. Роль ТК в развитии нарушений регенерации при радиоиндуцированной сухой и влажной десквамации, язве не исследована. В основе несостоятельности репарационных процессов при лучевых повреждениях кожи, как показали наши исследования, лежат персистирующие воспалительные явления [4]. Под таким углом зрения целесообразно выяснить роль ТК как эффекторов воспаления.

Целью настоящего исследования было проведение комплексного морфометрического изучения ТК кожи очага облучения на этапе формирования радиоиндуцированного повреждения кожи.

Материал и методы. Опыты проведены на 120 крысах популяции Вистар массой 180–220 г в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Для воспроизведения радиоиндуцированных повреждений кожи использовали однократное локальное рентгеновское облучение участка задней конечности в дозе 70 Гр по разработанной нами методике [5]. У другой группы животных воспроизводили механическое повреждение путем удаления участка кожи [6]. Площадь и локализация поля облучения соответствовали механическому повреждению. Исследования проводили в

интервале 1–30-е сутки после воздействия лучевого и механического агентов. Изучали также кожу интактных крыс. ТК кожи в очаге исследовали на препаратах, окрашенных толуидиновым синим, раздельно в субэпидермальных и глубоких отделах дермы [7]. Подсчитывали количество ТК в поле зрения при увеличении 320. Использовали комплексную морфометрическую оценку ТК популяции [8], включающую цитограмму, индекс насыщения гепарином (ИНГ), процентное содержание дегранулированных клеток, относительную частоту степени дегрануляции. По убыванию количества гранул и степени метахромазии различали четыре группы клеток: 1-я — очень темные, плотно заполненные интенсивно метахроматическими гранулами, отдельные гранулы различить невозможно; 2-я — темные, плотно заполненные интенсивно метахроматическими гранулами, отдельные гранулы различимы; 3-я — светлые, рыхло заполненные хорошо различимыми гранулами с менее интенсивной метахромазией; 4-я — очень светлые, с небольшим количеством слабо метахроматических гранул и опустошенные клетки с единичными гранулами и слабой метахромазией цитоплазмы. Вычисляли отношение суммы всех темных клеток к сумме всех светлых — ИНГ. Процентное содержание дегранулированных ТК подсчитывали с учетом относительной частоты ее слабой, умеренной и сильной степени. Слабая дегрануляция характеризуется небольшим количеством гранул, расположенных за пределами клеточной мембраны, на незначительном ее протяжении. При умеренной дегрануляции гранулы, находящиеся полностью или частично за пределами клетки, располагаются по всей поверхности клеточной мембраны, однако контуры

клетки сохранены. При сильной форме дегрануляции контуры клетки становятся неразличимыми, клетка представляется россыпью, диссеминацией гранул в окружающей ткани.

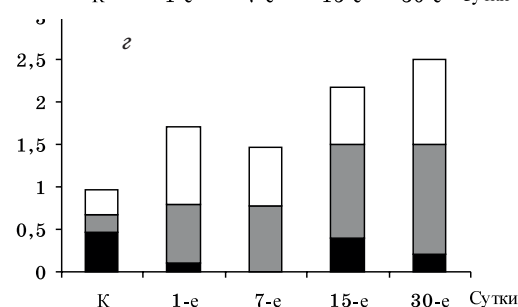
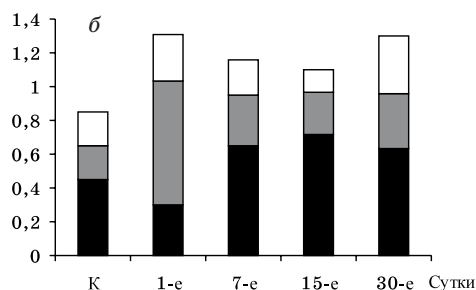
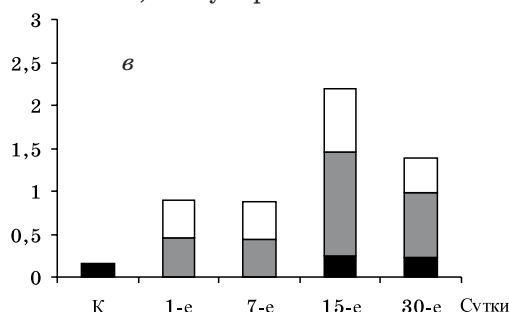
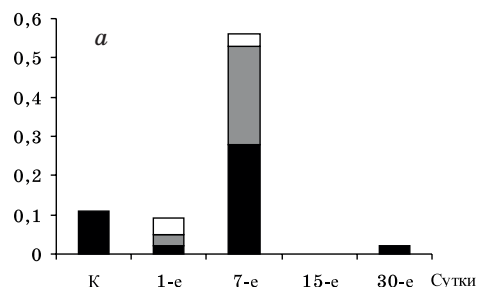
Результаты и их обсуждение. В поле облучения на 1–2-е сутки развивалась гиперемия, которая постепенно исчезала. На 14–15-е сутки после облучения наблюдалось поредение шерстного покрова, на 15–21-е — полная эпиляция облученного участка. В центре появлялись краснота, многослойные корки, плотно спаянные с подлежащими тканями, влажная десквамация. К 25–30-м суткам корка становилась плотной, уплотненной. Под ней формировалась язва площадью до 400 мм².

Рана, воспроизведенная иссечением участка кожи, заживала вторичным натяжением, с образованием грануляционной ткани, что соответствует данным [9]. Планиметрическими исследованиями выявлено закономерное уменьшение площади раневого дефекта. Последний значительно уменьшался между 7-ми и 14-ми сутками, что соответствует нашим предыдущим данным по моделированию кожной раны [6]. После 16–20 суток у всех крыс раневой дефект отсутствовал, края раны соединялись.

У интактных крыс ТК в субэпидермальных отделах были представлены преимущественно мелкими формами с малочисленной зернистостью в цитоплазме, проявляли β-метахромазию. В глубоких отделах дермы клетки выглядели много крупнее, окрашивались более интенсивно и проявляли γ-метахромазию.

Спонтанная дегрануляция в субэпидермальных слоях не превышала 2,5 %. Степень дегрануляции была незначительной. В глубоких отделах количество ТК с явлениями спонтанной дегрануляции составляло 20,3 %, из которых около половины находились в состоянии умеренной и выраженной степени дегрануляции. В субэпидермальных отделах преобладали ТК средней степени окраски. Крайние варианты — очень темные, перенасыщенные гранулами, и очень светлые, опустошенные клетки — практически не встречались. Дегранулированных клеток было мало, чаще всего встречалась слабая форма секреции. В глубоких отделах дермы ТК были темными.

К концу первых суток после механического повреждения количество ТК в поверхностных отделах дермы не отличалось от такового в контроле. Количество дегранулированных клеток увеличилось (рисунок, а). Преобладали светлые клетки и соответственно палал ИНГ, однако крайние варианты были очень редки. В глубоких отделах дермы также имел место сдвиг тучноклеточной популяции влево. Дегранулированных клеток много — 40,7 %, слабая и сильная форма секреции встречались с одинаковой частотой, умеренная — в два раза чаще (рисунок, б). Происходил значительный сдвиг популяции влево с падением ИНГ. Суммарное количество светлых ТК, в том числе опустошенных, возрастало. Интенсификация дегрануляции происходила за счет суммарного увеличения не только слабых, но и умеренных и сильных степеней.



Количество дегранулированных ТК в динамике кожной раны, вызванной механическим воздействием (в субэпидермальных (а) и глубоких (б) отделах кожи) и лучевым воздействием (в субэпидермальных (в) и глубоких (г) отделах кожи) у крыс. К — контроль. Светлая часть столбиков — сильная степень дегрануляции, заштрихованная — умеренная, темная — слабая (в поле зрения, $\times 320$)

На 7-е сутки отмечалось достоверное увеличение количества ТК в поверхностных отделах дермы и одновременное снижение количества дегранулированных клеток по сравнению с первыми сутками, но количество дегранулированных клеток оставалось выше, чем в контроле, из-за слабых и умеренных степеней. В глубоких отделах количество ТК и морфометрические показатели приближались к контрольным значениям. Имела место некоторая интенсификация дегрануляции из-за слабых степеней.

В последующие сроки, на 15–30-е сутки, количество ТК в субэпидермальных отделах постепенно снижалось. В глубоких отделах количество ТК, как и другие морфометрические параметры, не отличалось от контрольных значений.

Таким образом, заживление кожной раны, вызванной механическим фактором, сопровождается реакцией со стороны тучноклеточной популяции. Из состояния равновесия тучноклеточная популяция выходит только через 24 ч. Вернее, это окончание процесса, начало и разгар которого, как показано в работе [6], наблюдается на ранних этапах повреждения (1–30 мин после повреждения). В дальнейшем, на 7–30-е сутки, популяция ТК приходит в состояние равновесия. Количественное увеличение субэпидермальных форм ТК, видимо, является компенсаторным и сопровождается снижением числа дегранулированных форм. У крыс, подвергшихся локальному воздействию ионизирующего излучения, кривая изменений количества ТК в обоих отделах дермы носила монотонный характер на протяжении всего времени исследования (рисунок, в, г). В сравнении с контролем количество ТК было существенно снижено в глубоких отделах дермы (рисунок, г). При этом во все сроки исследования происходил сдвиг популяции влево и падал ИНГ. Количество содержащихся в ТК гранул и степень метахромазии клеток уменьшались. Особенно выраженное снижение количества ТК, в том числе и в субэпидермальных отделах, обнаруживалось при сопоставлении с динамикой изменений тучноклеточной популяции в очаге кожной раны после механического воздействия. Это сочеталось с резким сдвигом популяции влево за счет увеличения светлых и очень светлых клеток в обоих слоях дермы и соответственно падением ИНГ. Суммарное увеличение количества светлых клеток происходило в значительной степени за счет существенного роста крайнего левого (опустошенного) варианта. Интенсификация дегрануляции происходила за счет увеличения количества ТК умеренной и сильной степени, лишь в первые сутки небольшую часть составляла слабая степень дегрануляции. Однообраз-

ная кинетика морфометрических показателей тучноклеточной популяции сопровождала последовательно сменяющиеся фазы лучевого повреждения кожи — сухую десквамацию, влажную десквамацию, изъязвление.

Полученные данные свидетельствуют о том, что наиболее выраженные нарушения морфометрических показателей ТК, как результат выхода популяции из состояния равновесия, наблюдаются при формировании лучевых повреждений кожи, причем эти нарушения обнаруживаются еще до формирования язвенного дефекта, в предшествующих ему латентном периоде, стадиях сухой и влажной десквамации. Об участии ТК в репаративных процессах свидетельствуют результаты, связывающие морфофункциональное состояние ТК с увеличением количества фибробластов, усилением новообразования соединительной ткани и уменьшением площади раневого дефекта при заживлении экспериментальной кожной раны [10], а также литературные данные, подтверждающие участие ТК в репаративных процессах. Эти данные получены при изучении рубцующихся язв желудка [11], склеротических процессов в легких [12–15], способности биологически активных веществ ТК стимулировать размножение клеток [16, 17], синтез гликозаминогликанов и межучного вещества соединительной ткани [18] и др. Эти данные согласуются с полученными нами данными об уменьшении количества ТК, соотносимого с угнетением фибробластической реакции, репаративных процессов, извращением динамики заживления при радиоиндуцированных язвах. Механизм влияния ТК на репаративные процессы в значительной степени реализуется путем секреции содержащихся в ТК биологически активных веществ, что подтверждается наличием корреляции между численностью дегранулированных форм ТК и накоплением коллагеновых волокон [1], а также использованием в эксперименте *in vivo et in vitro* веществ, секретлируемых ТК, и их антагонистов [19].

Полученные данные согласуются также с данными [20] о роли ТК в инфильтративных и репаративных явлениях, полученными на моделях острого инфекционного перитонита. Было показано модулирующее влияние ТК на лейкоциты, направленное на ограничение альтеративных и усиление репаративных явлений.

Яркую реакцию ТК на раздражитель мы рассматриваем не только как показатель разрегулированности клеточных и тканевых взаимодействий, но и как реакцию, направленную на восстановление местного гомеостаза. Подтверждением этому является обратная отрицательная связь между количеством ТК и их функциональной активностью в виде

изменений цитогаммы, ИНГ, дегрануляции разных степеней, проявляемой при обоих видах повреждений: механическом, когда рав-

новесие в популяции ТК довольно быстро восстанавливается, и лучевом, когда популяция выходит из состояния равновесия.

Список литературы

1. Дубровская В.Ф. Динамика структурных параметров тучных клеток и накопления коллагеновых волокон в процессе формирования радиоиндуцированного пневмосклероза у крыс. Радиобиология 1991; 31, 4: 485–480.
2. Aldenborg F., Nilsson K., Jarlskamar B., Bjetmer L., Enerback L. Mast cells and biogenic amines in radiation-induced pulmonary fibrosis. Amer. J. Resp. Cell et Molecular Biology 1993; 8, 1: 112–117.
3. Bunenstoch J., Tomioka M., Stead R. et al. J. Mast cell involvement in various inflammatory processes. Arch. Rew. Respir. Dis. 1987; 135: 5–8.
4. Губина-Вакулик Г.И., Звягинцева Т.В. Морфологические изменения кожи крыс после локального рентгеновского облучения. Эксперим. і клін. медицина 2000; 3: 26–28.
5. Звягинцева Т.В. Моделивання місцевих променевих пошкоджень шкіри. Фізіол. журн. 1998; 44, 56: 106–112.
6. Липищ Р.У., Цераудис Г.С., Звягинцева Т.В. Реакция тучных клеток в поврежденной коже при экспериментальной ране. Вестник дерматол. и венерол. 1984; 1: 25–30.
7. Пат. 98115811. Украина. Спосіб прогнозування перебігу пострадіаційних ушкоджень шкіри в експерименті. Т.В. Звягинцева, Є.Б. Буслович, Є.В. Желнін. Опубл. 15.12.2000. Бюл. № 7–III.
8. Лунднер Д.П., Поберий И.А., Розкан М.Я., Ефимов В.С. Морфометрический анализ популяции тучных клеток. Архив пат. 1980; XLII, 6: 60–64.
9. Раны и раневая инфекция: Руководство для врачей. Под ред. М.И. Кузина, Б.М. Костюченко. М.: Медицина, 1990. 592 с.
10. Липищ Р.У., Звягинцева Т.В. Міжклітинні взаємодії у процесі загоювання експериментальної шкірної рани. Фізіол. журн. 1997; 43, 1–2: 78–82.
11. Потапова Р.Я. Некоторые актуальные вопросы в учении о язвенной болезни. Инта, 1976: 20–25.
12. Fortoul T., Barrios R. Mast cells and idiopathic lung Fibrosis. Arch. Invest. Med. Mex. 1990; 21, 1: 5–10.
13. Everett E., Pablos J., Harbey R., Leroy E.C., Morris S.S. The role of mast cells in the development of skin Fibrosis in tight — skin mutant mice. Comp. Biochem. Physiol. 1995; 110, 2: 159–165.
14. Inoue Y., King T.E., Tinkle S.S. et al. Mast cell — associated basic fibroblast growth factor in the fibrotic response to environmental toxins. Amer. J. Pathol. 1996; 149, 6: 2037–2054.
15. Зуга М.В., Невзорова В.А., Гельцер Б.И. Тучные клетки и их значение в патологии легких. Тер. архив 1999; 71, 3: 76–80.
16. Lyle R., Tryka A., Griffin A., Taylor B.J. Tryptase immunoreactive mast cell hyperplasia in bronchopulmonary dysplasia. Pediatr. Pulmonol. 1995; 19, 6: 336–343.
17. Ruoss S.J., Hartmann T., Caughey G.H. Mast cell tryptase is mitogen for cultured Fibroblasts. J. Clin. Invest. 1991; 88, 2: 493–499.
18. Юрина Н.А., Радостина А.И. Морфофункциональная гетерогенность и взаимодействие клеток соединительной ткани. М.: Изд-во Ун-та Дружбы народов, 1990. 321 с.
19. Воспаление: Руководство для врачей. Под ред. В.В. Серова, В.С. Паукова. М.: Медицина, 1995. 640 с.
20. Клименко Н.А., Пышнов Г.Ю. Механизмы модулирующего влияния тучных клеток на лейкоцитарную реакцию при воспалении. Бюл. эксперим. биол. и медицины 1993; 115, 1: 29–30.

МОРФОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ТУЧНИХ КЛІТИН ВОГНИЩА УШКОДЖЕННЯ, ВИКЛИКАНОГО ЛОКАЛЬНИМ ОПРОМІНЕННЯМ ШКІРИ У ЩУРІВ

Т.В. Звягинцева

На моделі місцевого променевого ушкодження шкіри у щурів виконано комплексне морфометричне дослідження тучних клітин в осередку ушкодження. Модифікації тучноклітинної реакції осередку виявляються в монотонному характері змін на всіх стадіях розвитку ушкодження — зменшення кількості тучних клітин поєднується з посиленою їх дегрануляцією, падінням ступеня насиченості гепарином. Реакція тучних клітин на опромінення розцінюється не тільки як показник розрегульованості клітинних взаємодій, а також як реакція, спрямована на відновлення гомеостазу.

Ключові слова: тучні клітини, променева терапія, ушкодження шкіри.

MORPHOMETRIC STUDY OF MAST CELLS IN THE FOCUS INJURY INDUCED BY LOCAL IRRADIATION OF SKIN IN RATS

T.V. Zvyagintseva

The morphometric study of mast cells in the focus has been performed on the model of the skin injury, induced by local skin irradiation in rats. The modifications of mast cells reaction were represented by monotonous character of changes in the all stages of injury development. The decreasing of mast cells quantity is accompanied with high rate its degranulation, reduce rate of heparin saturation. The reaction of mast cells on irradiation were stimulated as not only sign of disregulate cell interaction, but as reaction refer to restoration of homeostasis.

Key words: mast cells, radial therapy, radiation injury of skin.

Поступила 27.01.2003

УГНЕТЕНИЕ ЭТЕРИФИКАЦИИ ХОЛЕСТЕРИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ В УСЛОВИЯХ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЭТАНОЛОМ

В.В. Соколик

Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков

Изучали влияние острой этанольной интоксикации на этерифицирующую способность сыворотки крови, а также содержание общего, свободного и этерифицированного холестерина в сыворотке крови крыс. Выявлено снижение этерифицирующей способности сыворотки крови и содержания свободного холестерина под действием этанола. С помощью циклогексимида (ингибитора белкового синтеза) показано, что лецитин-холестерин ацилтрансферазная (ЛХАТ) активность в сыворотке крови крыс снижается не в результате ингибирования этанолом биосинтеза фермента *de novo*. Обсуждается адаптивный характер изменений активности ЛХАТ в механизмах обратного транспорта холестерина липопротеинами сыворотки крови в условиях острой этанольной интоксикации.

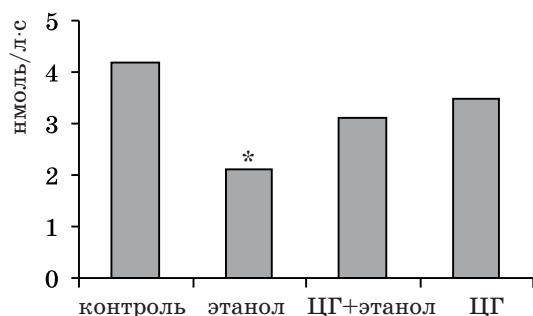
Ключевые слова: этанол, лецитин-холестерин ацилтрансфераза, циклогексимид.

Проблема интоксикации этанолом актуальна в настоящее время. По данным ВОЗ, алкоголизм как причина смерти во всем мире занимает по частоте третье место, уступая только сердечно-сосудистым заболеваниям и злокачественным новообразованиям. Токсические эффекты экзогенного этанола при острых воздействиях прежде всего реализуются на уровне липидов клеточных мембран (структурная разновидность липидов) [1]. Показано, что молекулы этанола способны не только связываться с внешней поверхностью мембран клеток, но и внедряться между полярными головками молекул фосфолипидов, что приводит к повышению текучести мембран [2]. Интоксикация этанолом оказывает влияние и на транспортную разновидность липидов организма, в частности замедляется взаимопревращение липопротеинов в кровяном русле [3]. Логично предположить, что механизм угнетения этанолом системы сывороточных липопротеинов непосредственно связан с ингибированием активности ключевых ферментов их взаимопревращения, в частности лецитин-холестерин-ацилтрансферазы. В связи со сказанным целью нашего исследования явилось изучение влияния острой этанольной интоксикации на этерификацию холестерина в системе сывороточных липопротеинов.

Материал и методы. Исследование *in vivo* проведено на крысах-самках линии Wistar массой 200–230 г. Острую этанольную интоксикацию (экспозиция этанола составляла 2 ч) моделировали одноразовым введением 25% -ного раствора этанола в дозе 4 мг на кг массы животного внутривенно (группа — этанол). Эффект этанола в условиях ингибирования циклогексимидом биосинтеза белка

изучали в группе циклогексимид + этанол: циклогексимид в дозе 2 мг на кг массы тела вводили внутривенно за 15 мин до инъекции этанола. Крысы, которым вводили только циклогексимид, составили группу сравнения. Контрольным животным вводили соответствующий объем физиологического раствора. Все манипуляции проводили под тиопенталовым наркозом. В сыворотке крови определяли содержание общего, свободного и этерифицированного холестерина непрямым методом Златкиса–Заке с дигитонином [4]. О ЛХАТ-активности судили косвенно по увеличению этерифицирующей способности сыворотки крови, определяемой методом K. Stokke et K. Nørum [5] и выражали в абсолютном количестве свободного холестерина, подвергнутого этерификации за 1 с инкубации в 1 л сыворотки крови (нмоль/л·с). Прямое воздействие экзогенного этанола на интенсивность ЛХАТ-реакции исследовали в постановке *in vitro*. В аликвоты сыворотки контрольной группы животных вводили 4,5 или 9 мг этанола. Степень ингибирования этанолом этерификации холестерина выражали в процентах. Результаты статистически обработали с использованием критерия Манна–Уитни.

Результаты и их обсуждение. Снижение на 51 % этерифицирующей способности сыворотки крови через 2 ч после введения этанола (рисунк) можно было бы объяснить угнетением синтеза фермента лецитин-холестерин-ацилтрансферазы в печени *de novo*, поскольку известна способность этанола дозозависимо ингибировать биосинтез белка на уровне трансляции [6]. С целью уточнения этого вопроса применили блокаду белкового синтеза циклогексимидом. Установили, что ингибирование



Ингибирующее влияние этанола и циклогексимида (ЦГ) на ЛХАТ-активность в сыворотке крови крыс *in vivo* (* достоверно по отношению к контролю)

трансляции циклогексимидом снижает этерифицирующую способность сыворотки крови (на 20 % по сравнению с контролем), но это снижение было существенно меньше, чем в случае с этанолом. Введение циклогексимида за 15 мин до воздействия этанола смягчало эффект этанола на ЛХАТ-активность сыворотки.

Лецитин-холестерин-ацилтрансфераза (КФ 23.1.43) является ферментом, катализирующим синтез основной массы эфиров холестерина сыворотки крови [7]. Обнаружено, что этанол вызывал достоверное снижение концентрации одного из субстратов ЛХАТ-реакции — свободного холестерина (на 46 % по сравнению с контролем), таблица. При этом предварительное введение ингибитора белкового синтеза нивелировало этот эффект этанола: концентрация свободного холестерина в

Для проверки гипотезы прямого влияния этанола на ЛХАТ-активность провели исследование *in vitro*. Полученные результаты подтверждают возможность прямого ингибирующего влияния этанола на лецитин-холестерин-ацилтрансферазную активность сыворотки крови крыс (n=10) *in vitro*:

Воздействие	ЛХАТ-активность, %
Контроль	100
Этанол (4,5 мг в пробе)	47 (p<0,05)
Этанол (9,0 мг в пробе)	30 (p<0,05)

Механизм обнаруженного эффекта может заключаться как в вытеснении этанолом свободного холестерина из связи с ферментом, так и в изменении pH-среды в результате окисления этанола.

Известно, что в сыворотке крови обнаруживается альдегиддегидрогеназная активность, а ацетальдегид (метаболит этанола) в свободной форме практически отсутствует [6]. И все же нельзя исключить возможность образования в эксперименте *in vitro* из этанола ацетальдегида и ингибирующий эффект последнего на ЛХАТ-активность путем образования тиополацеталей с сульфгидрильными группами в активном центре фермента.

Возвращаясь к результатам *in vivo*, следует отметить, что снижение содержания субстрата ЛХАТ-реакции (свободного холестерина), снижение активности самого фермента и отсутствие изменений в содержании продукта реакции (эфиры холестерина) может свидетельствовать о торможении транспорта холестерина из пери-

Влияние этанола, циклогексимида и их совместное действие на содержание общего холестерина и его фракций в сыворотке крови крыс (n=10) in vivo

Воздействие	Холестерин, ммоль/л		
	общий	свободный	эфиры
Контроль	1,26±0,16	0,46±0,04**	0,80±0,13
Этанол	1,20±0,04	0,25±0,02*	0,95±0,11
Циклогексимид + этанол	1,19±0,12	0,40±0,09**	0,79±0,10
Циклогексимид	1,15±0,19	0,43±0,06**	0,72±0,15

Примечание. p<0,05; * достоверно по отношению к контролю; ** по отношению к этанолу.

группе циклогексимид-этанол достоверно не отличалась от контрольных значений. Содержание продукта ЛХАТ-реакции — этерифицированного холестерина в сыворотке крови не изменялось в результате действия любого из использованных агентов. Таким образом, снижение ЛХАТ-активности сыворотки крови в условиях острого влияния этанола не связано с угнетением синтеза данного фермента в печени животных. Поэтому логично допустить непосредственное влияние этанола (или его метаболита ацетальдегида) на этерифицирующую способность сыворотки крови.

ферических тканей в печень системой сывороточных липопротеинов под действием экзогенного этанола. Биологический смысл такого торможения, по-видимому, заключается в обогащении мембран клеток периферических тканей свободным холестерином, увеличении их жесткости и в итоге в ослаблении солубилизирующего эффекта на них этанола.

Выводы

1. Снижение этерифицирующей способности сыворотки крови под действием острой этанольной интоксикации не является следствием ингибирования биосинтеза белка.

2. Торможение обратного транспорта холестерина в сыворотке крови носит адаптив-

ный характер к солюбилизирующему влиянию этанола на клеточные мембраны.

Список литературы

1. Зезеров Е.Г. Биохимические механизмы острого и хронического действия этанола на организм человека. Вопросы биол., мед. и фарм. химии 1998; 2: 47–55.
2. Сторожок С.А., Панченко Л.Ф., Филиппович Ю.Д., Глушков В.С. Изменения физико-химических свойств биологических мембран при развитии толерантности к этанолу. Вопросы мед. химии 2001; 47, 2: 198–208.
3. Божко Г.Х., Артемчук А.П., Чурсіна В.С., Артемчук О.А. Зміни ліпопротеїнів відокремленої сироватки крові хворих на алкоголізм. Мед. хімія 2002; 4, 2: 19–22.
4. Меньшиков В.В. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина, 1987. 243 с.
5. Stokke K.T., Norum K.R. Determination of lecithin:cholesterol acyltransferase. Scand. J. Clin. Lab. Invest. 1971; 27: 21–27.
6. Островский Ю.М., Сатановская В.И., Садовник М.Н. Биологический компонент в генезисе алкоголизма. М.: Наука и техника, 1986. 96 с.
7. Dobiasova M., Adler L., Ohta T., Frohlich J. Effect of labeling of plasma lipoproteins with [³H] cholesterol on values of etherification rate of cholesterol in apolipoprotein B-depleted plasma. J. Lipid Research 2000; 41: 1356–1357.

ПРИГНІЧЕННЯ ЕТЕРИФІКАЦІЇ ХОЛЕСТЕРИНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЗА УМОВ ГОСТРОЇ ЕТАНОЛЬНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

В.В. Соколік

Вивчали вплив гострої етанольної інтоксикації на етерифікуючу здатність сироватки крові, а також вміст загального, вільного та етерифікованого холестерину в сироватці крові щурів. З'ясовано зниження етерифікуючої здатності сироватки крові та вмісту вільного холестерину за дії етанолу. За допомогою циклогексиміду показано, що лецитин-холестерин-ацилтрансферазна (ЛХАТ) активність у сироватці крові щурів знижується не шляхом інгібуючої дії етанолу на біосинтез ферменту *de novo*. Обговорюється адаптивний характер змін активності ЛХАТ у механізмах зворотного транспорту холестерину ліпопротеїнами сироватки крові за умов гострої інтоксикації етанолом.

Ключові слова: етанол, лецитин-холестерин-ацилтрансфераза, циклогексимід.

DEPRESSION OF CHOLESTEROL ETHERIFICATION OF BLOOD SERUM, CAUSED BY WHILE THE ACUTE ETHANOL INTOXICATION

V.V. Sokolik

The ether ability of the blood serum as well as the content of total, free and ether cholesterol in the blood serum of rats, caused by ethanol has been investigated. Decrease of serum ether ability and free cholesterol content have been revealed in ethanol treatment rats. It is shown that the lecithin-cholesterol acyltransferase (LCAT) activity in the blood serum of rats is decreased not owing to ethanol inhibition of protein of enzyme. The paper deals with the adaptative character of LCAT activity alterations in mechanism of reverse cholesterol transport of serum lipoproteins, caused by while the acute ethanol intoxication.

Key words: ethanol, lecithin-cholesterol acyltransferase, cholesterol, cycloheximide.

Поступила 25.11.2002

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА НА СОСТОЯНИЕ ЗАЩИТНЫХ СИСТЕМ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗА

В.В. Гаргин, И.К. Кондаков, В.Ю. Гальчинская*,
Е.В. Сомова**, И.Ю. Попова***

*Харьковский государственный медицинский университет
Институт терапии АМН Украины

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

Изучали влияние хронического стресса на состояние эндотелия, процессов ПОЛ и активности синтетазы оксида азота в аорте. Исследованиями на кролях установлено, что хронический стресс, вызванный длительным круглосуточным освещением, вызывает комплекс биохимических и морфологических изменений, характерных для атеросклеротических поражений, при которых происходит активация процессов ПОЛ и подавление продукции оксида азота.

Ключевые слова: эндотелий, оксид азота, перекисное окисление липидов.

Ранее нами было показано, что продолжительное действие света вызывает развитие хронического психоэмоционального, а затем гуморального стресса, ведущего к ускорению темпов старения сердечно-сосудистой системы [1]. Повреждение сосудистого эндотелия, важного регулятора сосудистого гомеостаза [2], при этом может быть связано с дефицитом мелатонина, обладающего антиоксидантными свойствами, синтез которого подавляется светом [3], что способствует активации свободнорадикального окисления. Ослабление антиоксидантной защиты путем активации процессов свободнорадикального окисления, в частности перекисного окисления липидов (ПОЛ), является одним из возможных механизмов атерогенного поражения органов сердечно-сосудистой системы [4, 5] в целом и сосудистого эндотелия в частности.

Считается, что высоким цитопротекторным действием, предотвращающим повреждение эндотелия, обладает оксид азота (NO) [6]. Его недостаток является одним из инициаторных факторов в развитии атеросклероза [7].

Активность синтеза NO зависит от синтетазы оксида азота (NO-синтетаза), относящейся к группе NADPH-диафораз, которая является основным ферментом, способствующим продукции оксида азота в эндотелиоцитах и некоторых других клетках из L-аргинина [8].

Можно утверждать, что ведущими факторами в состоянии эндотелиального гомеостаза являются показатели антиоксидантной системы и уровень оксида азота. В связи с этим

целью данного исследования явилось изучение влияния хронического стресса на состояние процессов ПОЛ и NO-синтетазы в аорте, сосуде с наиболее выраженным эндотелиальным компонентом.

Материал и методы. Экспериментальная часть работы выполнена на базе лаборатории хроноэндокринологии Института проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского АМН Украины¹. С целью моделирования хронического стресса экспериментальных животных (10 половозрелых самцов кролей породы шиншила) удерживали в условиях продолжительного круглосуточного освещения: днем — обычный солнечный свет, ночью — электрическое освещение. Контрольная группа (8 животных) содержалась в условиях естественной смены дня и ночи.

Из краевой вены уха собирали кровь для определения показателей ПОЛ. После забоя животных их аорты и сердца фиксировали в глутаровом альдегиде, нейтральном 10% -ном формалине и 4% -ном растворе параформальдегида на фосфатном буфере. Из нефиксированного материала делали гомогенаты, в которых определяли содержание первичных (структуры с изолированными двойными связями, диеновые конъюгаты (ДК), кетодиены и сопряженные триены) и вторичных (вещества, реагирующие с тиобарбитуровой кислотой, основным из которых является малоновый диальдегид — МДА) продуктов ПОЛ. Срезы, изготовленные из ткани, фиксированной в формалине, после стандартной парафиновой

¹Зав. лабораторией Л.А. Бондаренко.

проводки окрашивали гематоксилином и эозином, по ван Гизон, по Бильшовскому–Гросс. Из ткани, фиксированной в параформальдегиде, делали криостатные срезы, на которых ставили тетразолиевую реакцию на NADPH-диафоразную активность. Изготавливали пленочные Хетченевские препараты эндотелия. Электронно-микроскопическое исследование проводили на микроскопе ТЕМ ЕМВ-100АК (г. Сумы, Украина). Микропрепараты изучали на микроскопе Olympus BX-41 с последующей морфометрией с помощью программы Olympus DP-Soft. Полученные цифровые показатели обрабатывали методом вариационной статистики.

Результаты. Установлено, что хронический стресс, вызванный длительным круглосуточным освещением, реализуется морфофункциональными изменениями аорты в виде спазма гладкой мускулатуры сосудистой стенки, расщепления эластических мембран средней оболочки аорты, сокращения эндотелиальных клеток, пролиферации, гиперплазии и гипертрофии лейомиоцитов средней оболочки, усиления ее колагеново-эластического каркаса и формирования в участках повышенной гемодинамической травматизации нелипидогенных утолщений интимы, которые состоят преимущественно из модифицированных гладкомышечных клеток, что свидетельствует об активном ремоделировании сосудистой стенки. Неоднородное состояние эндотелия над участками безлипидных утолщений интимы аорты может быть свидетельством компенсаторной реакции клеток в ответ на гемодинамический стресс, о чем свидетельствует сокращение эндотелиоцитов,

уменьшение плотности нервных волокон и сплетений, повышение удельного количества атрофических нейроцитов.

С помощью тетразолиевой реакции в контрольной группе выявлены отложения гранул формазана преимущественно в стенках артерий и артериол, периваскулярном пространстве. При этом сосуды часто удается определить только по микроячейному отложению гранул формазана. Отложения гранул вне сосудистого русла как в контрольной группе, так и в исследуемой незначительны и представлены преимущественно иголецатыми включениями. При проведении цитотометрии выявляется угнетение накопления NO-синтазы в ткани исследуемой группы до $(9,2 \pm 0,9)$ усл.ед. по сравнению с $(14,7 \pm 1,9)$ усл.ед. в контрольной группе ($p < 0,05$).

Исследование содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ в плазме крови у кроликов, подвергнутых длительному круглосуточному освещению, показало следующее.

Содержание ДК в исходном состоянии составляло $(1,00 \pm 0,12)$ усл. ед./л, а через 5 мес после начала освещения — $(1,37 \pm 0,16)$ усл. ед./л, что на 37 % больше. Уровень ТБК-активных веществ в исходном состоянии составлял $(3,08 \pm 0,50)$ мкмоль/л, а к концу эксперимента — $(5,10 \pm 1,44)$ мкмоль/л, что на 65,6 % выше нормы. В то же время в аорте кроликов наблюдались более отчетливые сдвиги в показателях ПОЛ. Данные изучения содержания первичных и вторичных продуктов ПОЛ в гомогенатах аорты у контрольных и подопытных кроликов представлены в таблице, из которой следует, что у кроликов, содержащихся в течение 5 мес в условиях круглосуточного освещения, уровень

Показатели уровня первичных и вторичных продуктов ПОЛ в гомогенатах аорты кроликов через 5 мес содержания в условиях круглосуточного освещения ($M \pm m$)

Показатель	Условия эксперимента	
	естественная смена дня и ночи	круглосуточное освещение, 5 мес
Первичные продукты ПОЛ, усл. ед./г белка		
структуры с изолированными двойными связями	$0,39 \pm 0,02$	$0,74 \pm 0,10^*$
ДК	$0,25 \pm 0,03$	$0,48 \pm 0,07^*$
кетодиены и сопряженные триены	$0,07 \pm 0,01$	$0,21 \pm 0,03^\#$
Вторичные продукты ПОЛ (ТБК-активные вещества), мкмоль/г белка	$1,74 \pm 0,31$	$2,58 \pm 0,23^\oplus$

* $p < 0,02$; # $p < 0,001$; $\oplus p < 0,05$.

что приводит к нарушению межэндотелиальных контактов и формированию по их ходу межклеточных дефектов.

В периваскулярном пространстве обнаруживается разрастание соединительной ткани,

первичных продуктов ПОЛ в гомогенатах аорты был значительно выше, чем у интактных животных. Так, содержание структур с изолированными двойными связями и уровень ДК увеличивались почти вдвое, а содержание кетодие-

нов и сопряженных триенов — в 3 раза. Концентрация вторичных (ТБК-активных) продуктов ПОЛ в аорте подопытных кроликов также достоверно повышалась по сравнению с контролем, хотя и в меньшей степени — в 1,5 раза. То есть полученные данные могут свидетельствовать об активации процессов ПОЛ в выбранных условиях проведения эксперимента.

Как известно, освещение в ночное время препятствует формированию ночного пика синтеза мелатонина, вследствие чего классическая суточная кривая этого гормона трансформируется на плато на низком дневном уровне [9], что проявляется картиной хронических стрессорных изменений во внутренних органах. В нашем исследовании мы наблюдали отчетливые сдвиги прооксидантно-антиоксидантного баланса, что может быть связано с дефицитом мелатонина [3]. Так, в опытах *in vitro* показано, что мелатонин способен уменьшать вызванную действием свободных радикалов фрагментацию ДНК в эндотелиоцитах мозга быка и таким образом предупреждать их гибель [10], а также ингибировать процессы пероксидации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и внутриклеточное образование ТБК-активных веществ в инкубационной среде, содержащей эндотелиальные клетки аорты быка [11].

Известно, что оксид азота предохраняет клетки эндотелия от оксидативного стресса путем потенцирования синтеза глутатиона [12], а мелатонин индуцирует в эндотелиоцитах активность γ -глутамилцистеинсинтетазы, катализирующей процесс биосинтеза глутатиона [13]. В то же время окисленные ЛПНП потенцируют сосудистое напряжение путем угнетения синтеза NO в эндотелиальных клетках, а свойства мелатонина уменьшать вазоспастический эффект окисленных ЛПНП посредством поглощения гидроксильных радикалов, возникающих из окисленных форм ЛПНП [14] в нашем исследовании, по всей видимости, оказались подавленными.

Список литературы

1. Яковцова А.Ф., Гаргин В.В., Кондаков И.К., Гальчинская В.Ю., Бондаренко Л.А. Использование физиологической пинеалэктомии для моделирования ишемической болезни сердца. *Вісник проблем біології і медицини* 2003; 1: 48–49.
2. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Х.: Торсинг, 2000. 432 с.
3. Reiter R.J. Melatonin: the chemical expression of darkness. *Mol. Cell Endocrinol.* 1991; 79: 153–158.
4. Witztum J.L. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344: 793–795.
5. Ланкин В.З., Вихерт А.М., Тихадзе А.К. и др. Роль перекисного окисления липидов в этиологии и патогенезе атеросклероза. *Вопр. мед. химии* 1989; 35, 3: 18–25.
6. Cooke J.P., Tsao P.S. Cytoprotective effects of nitric oxide. *Circulation* 1993; 11: 2451–2454.
7. Белоус А.М., Малахов В.А. Клеточные механизмы сосудистой патологии. *Журн. АМН України* 1998; 4, 4: 581–596.
8. Ma S., Abboud F.M., Felder R.B. Effects of L-arginine-derived nitric oxide synthesis on neuronal activity in nucleus tractus solitarius. *Am. J. Physiology* 1995; 2: 487–491.
9. Lemaigre-Voreaux P. Melatonine et lumiere. *Lux* 1986; 139: 183–197.

Повышение содержания атерогенных ЛПНП благодаря окисленным формам ведет к рецепторному ингибированию продукции NO именно вследствие угнетения NO-синтетазы [15]. Выявленная нами картина подавления активности NO-синтетазы является звеном эндотелиальной дисфункции, тканевой дезорганизации и, как следствие, дисциркуляторных расстройств.

Таким образом, можно предположить, что активация ПОЛ и ослабление системы антиоксидантной защиты в нашем исследовании, подавление активности синтеза оксида азота являются определяющими моментами в снижении защитных свойств эндотелия, что ведет и к морфологическим изменениям данного органа.

Выводы

1. Хронический стресс, вызванный длительным круглосуточным освещением, вызывает целый комплекс биохимических и морфологических изменений, который можно рассматривать как факторы риска относительно развития атеросклеротических повреждений.
2. Использование света в ночное время путем подавления мелатонинобразующей функции пинеальной железы приводит к эндотелиальной дисфункции.
3. Ритмическая суточная активность пинеальной железы является одним из необходимых условий, обеспечивающих целостность и нормальное функционирование эндотелия аорты.
4. Снижение активности синтетазы оксида азота в условиях хронического стресса является одним из звеньев патогенеза повреждения эндотелия.
5. Перспектива дальнейших исследований состоит в определении последовательности звеньев патогенеза и их взаимосвязи в развитии морфофункциональных изменений эндотелия и, как следствие, снижении его защитных свойств.

10. *Shaikh A.Y., Xu J., Hscu C.Y.* Melatonin protects bovine cerebral endothelial cells from hyperoxia-induced DNA damage and death. *Neurosci Let.* 1997; 229, 3: 193–197.
11. *Geary G.G., Furman C., Fouquet S.* A high concentration of melatonin inhibits in vitro LDL peroxidation but not oxidized LDL toxicity toward cultured endothelial cells. *J. Cardiovasc Pharmacol.* 1998; 4, 32: 582–592.
12. *Mollering D., Mc Andrew J., Patel R.P.* The induction of GSH synthesis by nanomolar concentrations of NO in endothelial cells: a role for γ -glutamyl-cysteine synthetase and γ -glutamyl transpeptidase. *FEBS Let.* 1999; 448, 2–3: 292–296.
13. *Urata Y., Honma S., Goto S.* Melatonin induces gamma-glutamylcysteine synthetase mediated by activator protein-1 in human endothelial cells. *Free Radic Biol Med.* 1999; 7–8, 27: 838–847.
14. *Okatani Y., Wakatsuki A., Watanabe K.* Melatonin inhibits vasospastic action of oxidized low-density lipoprotein in huma umbilical arteries. *J. Pineal Res.* 2000; 2, 29: 74–80.
15. *Cardona-Sanclemente L.E., Born G.V.* Effect of inhibition of nitric oxide synthesis on the uptake of LDL and fibrinogen by arterial walls and other organs of the rat. *British J. Pharmacology* 1995; 114: 1490–1494.

ВПЛИВ ХРОНІЧНОГО СТРЕСУ НА СТАН ЗАХИСНИХ СИСТЕМ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ГОМЕОСТАЗУ

В.В. Гаргін, І.К. Кондаков, В.Ю. Гальчинська, О.В. Сомова, І.Ю. Попова

Вивчали вплив хронічного стресу на стан ендотелію, процесів ПОЛ і активність синтетази оксиду азоту в аорті. Дослідженнями на кролях встановлено, що хронічний стрес, викликаний тривалим цілодобовим освітленням, викликає комплекс біохімічних і морфологічних змін, характерних для атеросклеротичних порушень, при яких відбувається активація процесів ПОЛ і пригнічення продукції оксиду азоту.

Ключові слова: ендотелій, оксид азоту, перекисне окислення ліпідів.

INFLUENCE OF CHRONIC STRESS ON CONDITION OF PROTECTIVE SYSTEMS OF ENDOTHELIAL HOMEOSTASIS

V.V. Gargin, I.K. Kondakov, V.U. Galchinska, E.V. Somova, I.U. Popova

The influence of chronic stress on a state of endothelium, POL processes and activity of nitrogen oxide synthetase in aorta have been studied. In experiments rabbits it was established, that chronic stress called by long-lived around the clock lighting produces a complex of biochemical and morphological changes which are similiar for atherosclerotic injuries, such as activation of processes of peroxide oxidation of lipids and depressing of production of oxide of nitrogen.

Key words: endothelium, oxide of nitrogen, peroxide oxidation of lipids.

Поступила 01.07.2003

ИЗМЕНЕНИЯ УЛЬТРАСТРУКТУРЫ МАКРОФАГОВ И ЭНДОТЕЛИОЦИТОВ ПЕЧЕНИ, ЛЕГКИХ И ТОНКОЙ КИШКИ ПРИ ПЕРИТОНИТЕ У КРЫС

И.В. Гусак, В.П. Невзоров, О.Ф. Невзорова

Институт общей и неотложной хирургии АМН Украины

Прогрессирование процессов дистрофии–деструкции макрофагов и клеток эндотелия при разлитом гнойном перитоните наиболее выражено в тонком кишечнике, что позволяет считать его одним из ведущих звеньев формирования полиорганной дисфункции при данной патологии.

Ключевые слова: макрофаги, клетки эндотелия, перитонит, полиорганная дисфункция.

При ряде критических состояний и типовых патологических процессов (сепсис, тяжелые ранения и травмы, тяжелая гипоксия, ишемия и др.) системная адренергическая стимуляция, потерявшая защитный характер, интенсивный выброс цитокинов–флогенов активированными макрофагами и иммунокомпетентными клетками, активация эндотелиоцитов и рост их тромбогенного потенциала, замедление периферического кровотока вызывают во многих органах в той или иной степени выраженное воспаление, не имеющее биологической цели.

Основные механизмы, лежащие в основе развития синдрома полиорганной дисфункции при разлитом гнойном перитоните, до конца не изучены [1, 2]. Вместе с тем возникшие на фоне воспаления, распространенные в пределах всего организма адгезия нейтрофилов к эндотелиоцитам и агрегация полиморфонуклеаров в микрососудах могут быть звеньями патогенеза множественной системной («полиорганной») недостаточности [1].

Целью данного исследования явилось изучение взаимодействия системы макрофагов и клеток эндотелия в динамике разлитого гнойного перитонита у крыс.

Материал и методы. Исследования проведены на 40 крысах–самцах линии Вистар массой 200–250 г. Содержание, уход и методы экспериментальной работы с животными соответствовали общепринятым нормам [3].

Крыс оперировали в асептических условиях под тиопенталовым наркозом (10 мг/100 г массы тела внутримышечно). Острый гнойный перитонит вызывали путем перевязки червеобразного отростка и введения в брюшную полость 2 мл 10%–ной каловой взвеси в физиологическом растворе [4]. В контрольной группе крыс производили лапаротомию с введением в брюшную полость 2 мл физиологического раствора и релапаротомию.

Для электронно–микроскопического исследования иссекали кусочки ткани легкого, печени и слизистой оболочки дистального отдела тонкой кишки, которые фиксировали в 1%–ном растворе четырехоксида осмия на фосфатном буфере (рН 7,2). После обезвоживания в спиртах возрастающих концентраций и ацетоне ткань заключали в смесь эпоксидных смол (эпон–аралдит) по общепринятым методикам. Полимеризацию блоков проводили в термостате при температуре 60 °С в течение двух суток. Из полученных блоков с помощью ультрамикротомы УМТП–6 изготавливали ультратонкие срезы, которые после контрастирования цитратом свинца изучали под электронным микроскопом ЭВМ–100БР при ускоряющем напряжении 75 кВ. Забор материала производили через 2, 6, 12, 24 и 48 часов после моделирования перитонита.

Результаты и их обсуждение. Исследование эндотелиоцитов и альвеолоцитов I типа легких крыс с перитонитом выявило нарастающие дистрофические изменения, переходящих в деструктивные в зависимости от длительности эксперимента.

Через 2 часа после моделирования перитонита в ультраструктурной организации аэрогематического барьера и альвеолярных макрофагов наблюдаются изменения, характерные для стрессорной реакции в виде набухания митохондрий и умеренного расширения цистерн гранулярной эндоплазматической сети.

К 6–му часу экспериментального перитонита нарастают дистрофические изменения органелл, составляющих аэрогематический барьер. Увеличивается степень набухания митохондрий и расширения цистерн гранулярной эндоплазматической сети. Следует отметить, что в этот срок наблюдения часть клеток сохраняет высокую степень функциональной активности. В них наблюдаются гиперплазия

мембран гранулярной эндоплазматической сети и увеличение количества митохондрий.

Спустя 12 часов в эндотелиоцитах легких продолжают нарастать и углубляться дистрофические нарушения. Появляются первые признаки деструктивных нарушений в виде очагового лизиса наружных мембран и крист митохондрий, мембран гранулярной эндоплазматической сети (рис. 1). Ввиду того, что

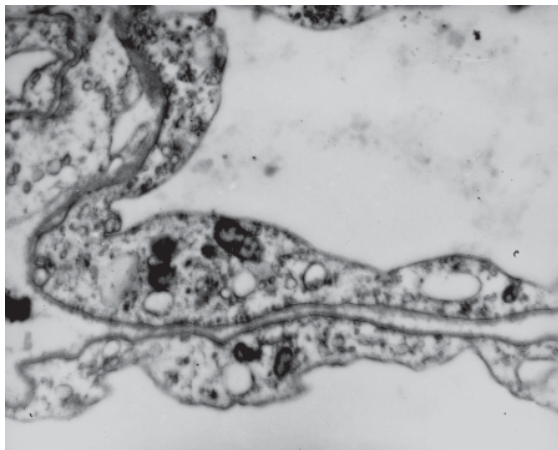


Рис. 1. Ультраструктура аэрогематического барьера легких крыс через 12 ч после моделирования перитонита. Деструкция митохондрий и мембран гранулярной эндоплазматической сети, $\times 48000$. Контрастировано цитратом свинца

функция этих органелл связана с биоэнергетической внутриклеточного метаболизма и синтетической активностью клеток, можно констатировать нарушение этих функций. В дальнейшем происходит нарастание деструктивных процессов, и к 48 часам катаболические процессы на ультраструктурном уровне преобладают над синтетическими. Уменьшение и практически полное отсутствие к этому сроку микропиноцитозных пузырьков в структуре аэрогематического барьера свидетельствует о замедлении транспорта веществ через него.

Несколько иная динамика изменений наблюдается в субмикроскопической архитектонике альвеолярных макрофагов. В начальные сроки после моделирования перитонита активность альвеолярных макрофагов возрастает, что структурно выражается в увеличении количества рибосом в цитоплазме, гиперплазии гранулярного эндоплазматического ретикулума, гипертрофии пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи и возрастании числа митохондрий. При этом в цитоплазме альвеолярных макрофагов возрастает количество аутофагосом (рис. 2). К 48 часам эксперимента активность альвеолярных макрофагов резко падает, что структурно выражается в деструкции внутриклеточных мембран.

При исследовании клеток печени через 2 часа после моделирования перитонита существенных изменений в ультраструктурной архитектонике эндотелиоцитов синусоидных капилляров не выявлено. Наблюдается некоторое ускорение метаболической активности звездчатых макрофагов печени, что структурно выражается в умеренном расширении цистерн гранулярного эндоплазматического

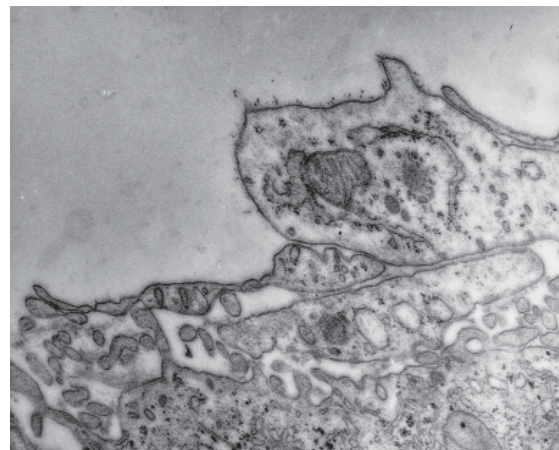


Рис. 2. Ультраструктура альвеолярных макрофагов респираторного отдела легких крыс через 24 ч после моделирования перитонита. Большое количество аутофагосом в цитоплазме, $\times 28000$. Контрастировано цитратом свинца

ского ретикулума, набухании митохондрий и гипертрофии пластинчатого цитоплазматического комплекса Гольджи.

Цитоплазматические структуры эндотелиоцитов синусоидных капилляров через 24–48 часов подвержены лизису (рис. 3). В отрост-

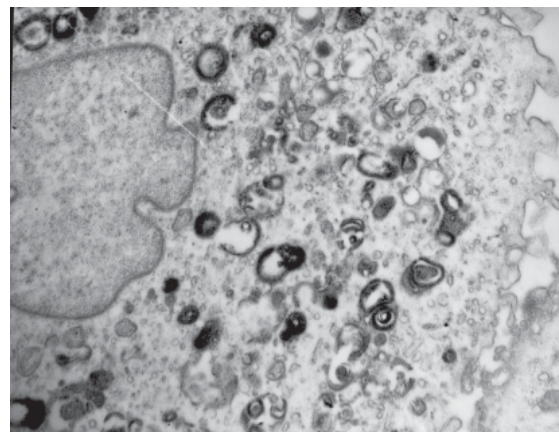


Рис. 3. Ультраструктура эндотелиоцитов синусоидных капилляров печени крыс через 24 ч после моделирования перитонита. Очаговая деструкция мембран эндоплазматического ретикулума, $\times 39000$. Контрастировано цитратом свинца

ках цитоплазмы этих клеток отсутствуют микропиноцитозные пузырьки, что указывает на прекращение трансцеллюлярного транспорта веществ и электролитов. Появляются фрагменты цитоплазматических структур в просвете синусоидных капилляров. К этому сроку, вероятно, происходит и нарушение реологических свойств крови в синусоидных капиллярах, о чем свидетельствует образование агрегатов эритроцитов, разрыхление мембран эритроцитов в месте их контакта. При контакте эритроцита с эндотелиоцитом наблюдается разрыхление и цитоплазматических мембран этих клеток.

Звездчатые макрофагоциты к 12-му часу активируются, на что указывает хорошо развитая ультраструктурная архитектура. В их цитоплазме появляются митохондрии с многочисленными кристами, большое количество рибосом и полисом, а также делящиеся формы митохондрий. В небольшом количестве в цитоплазме присутствуют и фагосомы. На поверхности звездчатых макрофагоцитов появляются многочисленные микроворсинки. Изменения со стороны эндотелиоцитов синусоидных капилляров сводятся, в основном, к набуханию цитоплазмы с резким просветлением гиалоплазмы, что характерно для нарушения трансцеллюлярного транспорта и структурно подтверждается и уменьшением количества микропиноцитозных пузырьков в цитоплазме отростков эндотелиоцитов.

Звездчатые макрофаги через 24 часа находятся в состоянии высокой функциональной и метаболической активности. В их цитоплазме присутствует множество фагосом и первичных лизосом.

К 48 часам цитоплазма звездчатых макрофагоцитов заполнена множеством фагосом. Наблюдается спад метаболической активности органелл этих клеток, что, вероятно, объясняется срывом компенсаторных внутриклеточных процессов, вызванным нарастанием интоксикации, с одной стороны, и увеличением продуктов распада печеночных клеток, с другой. В цитоплазме звездчатых макрофагоцитов обнаруживаются множественные очаги лизиса внутриклеточных мембран и органелл.

В основе развития ультраструктурных нарушений в эндотелиальных клетках тонкой кишки при перитоните лежат изменения в структуре митохондрий: количество митохондрий прогрессивно уменьшается, они набухают, появляются деструкции наружных мембран и крист, что свидетельствует о нарушении окислительно-восстановительных реакций, протекающих в них. Динамика этого процесса присуща и секреторным клеткам слизистой оболочки тонкой кишки. Описанные изменения свидетельствуют о перераста-

нии дистрофических процессов, являющихся по своей сути компенсаторными, в деструктивные. К 24-му часу происходят необратимые нарушения органелл, сопровождающиеся их лизисом (рис. 4).

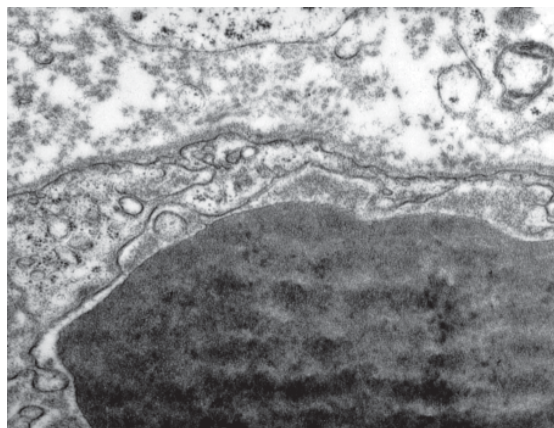


Рис. 4. Ультраструктура эндотелиоцитов микроциркуляторного русла тонкой кишки через 24 ч после моделирования перитонита. Лизис участков цитоплазматической мембраны, $\times 38000$. Контрастировано цитратом свинца

Через 2–6 часов прослеживаются ультраструктурные нарушения архитектуры макрофагов, связанные с повышением их активности. Наблюдается гиперплазия гранулярного эндоплазматического ретикулума, увеличение количества как связанных с его мембранами рибосом, так и свободно лежащих в цитоплазме рибосом и полисом. Увеличивается число митохондрий и крист в них, появляются делящиеся формы митохондрий.

К 12-му часу в цитоплазме макрофагов увеличивается количество вторичных лизосом, заполненных фагоцитированным веществом. К 24-му часу наблюдается истощение активности макрофагов, появляются очаги деструкции внутриклеточных мембран и органелл. К 48-му часу наблюдается полная деструкция органелл макрофагов.

Анализ проведенных экспериментальных исследований и результаты исследований, полученные нами ранее [5], свидетельствуют о существенных морфофункциональных (синтетических, репаративных, биоэнергетических) изменениях, возникающих в легких, печени и кишечнике животных с экспериментальным перитонитом. При этом наиболее выраженные изменения отмечены в тонком кишечнике.

Таким образом, прогрессирование процессов дистрофии–деструкции макрофагов и клеток эндотелия является одним из ведущих звеньев формирования синдрома полиорганной дисфункции при экспериментальном перитоните.

Список литературы

1. Саенко В.Ф., Десятерик В.И., Перцева Т.А., и др. Сепсис и нозокомиальная инфекция. Кривой Рог, 2002. 225 с.
2. Gallinoro R.N., Polk H.C. Intra-abdominal sepsis: The role of surgery. Clin. Gastroenterol. 1991; 5, 3: 611–637.
3. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А., Западнюк Б.В. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. К.: Вища школа, 1983. 383 с.
4. Усиков Ф.Ф., Пастернак Е.В. Романова Л.Д. и др. Хирургическая модель острого гнойного перитонита. Хирургия. 1984; 8: 27–29.
5. Криворучко И.А., Бойко В.В., Иванова Ю.В., Гусак И.В., Андреещев С.А. Роль кишечника в патогенезе синдрома полиорганной дисфункции при распространенном перитоните. Клін. хірургія 2000; 6: 45–48.

ЗМІНИ УЛЬТРАСТРУКТУРИ МАКРОФАГІВ І ЕНДОТЕЛІОЦИТІВ ПЕЧІНКИ, ЛЕГЕНЬ ТА ТОНКОЇ КИШКИ ПРИ ПЕРИТОНІТІ У ЩУРІВ

I.V. Gusac, V.P. Nevzorov, O.F. Nevzorova

Прогресування процесів дистрофії–деструкції макрофагів і клітин ендотелію при розповсюдженому гнійному перитоніті найбільш виражене у тонкому кишечнику, що дозволяє вважати його однією з ведучих ланок формування поліорганної дисфункції при даній патології.

Ключові слова: макрофаги, клітини ендотелію, перитоніт, поліорганна дисфункція.

CHANGES OF ULTRASTRUCTURE OF MACROPHAGES AND ENDOTHELIOCYTES OF LIVER, LUNGS AND SMALL INTESTINE BY THE PERITONITIS IN RATS

I.V. Gusac, V.P. Nevzorov, O.F. Nevzorova

The progressing of dystrophy–destruction of macrophages and endothelial cells by the diffuse purulent peritonitis is expressed the most in small intestine what allows to consider it one from the leading links of forming of multiple organ dysfunction by given pathology.

Key words: macrophages, endothelial cells, peritonitis, multiple organ dysfunction.

Поступила 08.07.2003

ЭФФЕКТИВНОСТЬ УСВОЕНИЯ АЗОТА ПРИ ЭНТЕРАЛЬНОМ ЗОНДОВОМ ПИТАНИИ

К.А. Вандер, Б.И. Пеев

Харьковская медицинская академия последипломного образования

В эксперименте на собаках в первые 7 суток послеоперационного периода изучена динамика концентрации в крови мочевины в течение 3 часов после введения пищевых смесей в начальный отдел тощей кишки. Показано, что исследованный параметр является высокоинформативным маркером эффективности усвоения азота; проведение энтерального питания в форсированном режиме формирует защитную реакцию трансформации поступающего азота в мочевины. Увеличение потребности в белке, обусловленное эндотоксикозом, голоданием, операционной травмой, нивелирует эту реакцию.

Ключевые слова: моделирование желтухи, энтеральное зондовое питание, усвоение азота, концентрация мочевины.

Несмотря на значительные успехи хирургического лечения заболеваний органов пищеварения, тем не менее непосредственные и отдалённые результаты не могут в полной мере удовлетворить ни врачей, ни пациентов. Положение усугубляется тем, что при решении чисто технических и в значительной мере тактических вопросов исчерпаны практически все резервы.

В этих условиях одним из ключевых направлений является интенсификация процесса реабилитации, базирующаяся на основных звеньях патофизиологии организма после хирургической операции. Важным звеном раннего послеоперационного периода является нарушение питания организма — истощение различной степени тяжести, что обуславливает потребность в специальных методах питания в хирургической клинике, потребность в которых достаточно высока. Одним из специальных методов питания является энтеральное зондовое, которое в Украине остается малоизученным и потому мало востребованным.

Оценка эффективности питания, в особенности проводимого в раннем послеоперационном периоде, методически достаточно сложная задача, поскольку значимые изменения большинства параметров фиксируются только после применения питания в течение 2–3 недель.

Вместе с тем рядом исследований доказано наличие связи между концентрацией мочевины в крови и степенью усвоения белков при питании [1–3], что позволяет использовать этот метод для мониторинга за эффективностью проведения питания в раннем послеоперационном периоде.

Целью данного исследования является оценка эффективности энтерального зондового питания (ЭЗП) на фоне эндотоксикоза и в первые 7 суток послеоперационного периода.

Материал и методы. Исследования выполнены на 43 беспородных взрослых собаках обоего пола с массой от 12 до 25 кг [4, 5] и включали следующие этапы: оперативное моделирование механической желтухи, через 3 недели восстановительная операция.

Все операции выполняли под калипсоловым наркозом (8–10 мг/кг внутримышечно) через 40–60 мин после премедикации дроперидолом (1 мг/кг), реланиумом (5 мг/кг), атропином (1 мг), вводимых внутримышечно [4].

Операция у контрольных животных — верхнесрединная лапаротомия, катетеризация воротной вены (катетером длиной 25–35 см и наружным диаметром 3 мм, через одну из ветвей селезеночной вены), интубация (через гастростому по Кадеру) желудка или начального отдела тощей кишки.

Операция моделирования желтухи — верхнесрединная лапаротомия, лигирование холедоха в супрадуоденальной части, катетеризация воротной вены, интубация начального отдела тощей кишки.

Операция восстановления пассажа желчи — верхнесрединная лапаротомия, холецистэктомия, холедоходуоденостомия по Юрашу.

Исследование пищеварения проводили в конце 1, 2, 3-й недели желтухи и на 1, 3, 7-е сутки после восстановительной операции; вначале определяли комплекс параметров натошак — базальные значения, а потом каждый час в течение 3 ч после введения пищи — стимулированные значения.

Все животные были разделены на 3 группы в зависимости от пищеварения: 1-я — гастральное пищеварение при физиологическом состоянии метаболизма (ГП) — пищевую смесь из натуральных продуктов вводили через зонд в желудок; 2-я — энтеральное при физиологическом состоянии метаболизма (ЭПф) — пищевую смесь из натуральных продуктов или

адаптированный «Оволакт» [6] вводили через зонд в начальный отдел тощей кишки; 3-я — энтеральное пищеварение в период механической желтухи (ЭПж1, ЭПж2, ЭПж3) и в раннем послеоперационном периоде (ЭПо1, ЭПо3, ЭПо7) (данная группа включала две подгруппы, в которых изучали ЭПНП (n=16) и ЭПАО (n=15) с последующим суммированием и усреднением).

О поступлении белков судили по изменениям концентрации в крови свободного аминокислотного азота [7, 8] после пищевой нагрузки 0,9–1,0 г белка на 1 кг массы тела.

Состав пищевой смеси натуральных продуктов: творог нежирный — 250 г, яйца куриные — 94 г, крахмал картофельный — 300 г, маргарин сливочный — 25 г, масло подсолнечное — 25 г, крахмальный кисель 3–5%-ный — 1000 г.

Свободный аминокислотный азот определяли методом Г.А. Узбекиова в модификации З.С. Чулковой [9] — нормальное значение в данном исследовании ($1,27 \pm 0,04$) ммоль/л, концентрацию мочевины — реакцией с диацетилмонооксимом [10] — нормальное значение ($6,2 \pm 0,4$) ммоль/л.

Результаты и их обсуждение. При гастральном пищеварении в течение 1-го часа коэффициент мочевины снижался вдвое ($0,99 \pm 0,01$; $p < 0,01$), оставаясь минимальным в течение 2-го часа ($0,48 \pm 0,01$; $p < 0,01$) с формированием его минимума при максимуме концентрации аминокислотного азота. В течение 3-го часа исследования коэффициент мочевины несколько возрастал ($0,55 \pm 0,02$), но оставался достоверно ниже исходного ($p < 0,01$), рис. 1.

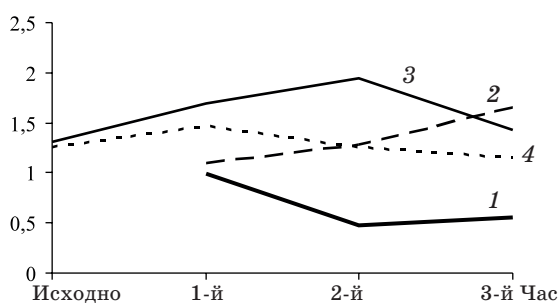


Рис. 1. Динамика коэффициента мочевины (1 и 2) и свободного аминокислотного азота (3, 4) в первые 3 часа гастрального (1, 3) и энтерального (2, 4) пищеварения

Можно выделить три фазы реакции клеток на поступление белков при ГП: первичную (1-й час), активного анаболизма (2-й) и успокоения (3-й).

Отношение величины концентрации мочевины (K_M) в процессе пищеварения к исходному ее значению является маркером соотношения в организме степени метаболического

шунтирования поступающего при пищеварении азота и уровня потребности в нем. Наиболее информативен K_M в фазе успокоения.

При энтеральном пищеварении (ЭПф) уже к концу 1-го часа имела место тенденция к росту K_M ($1,10 \pm 0,05$) при параллельном максимуме поступления белков (рис. 1). В течение 2-го часа K_M возрастала ($1,28 \pm 0,06$) и достигала к концу 3-го ч ($1,65 \pm 0,08$), $p < 0,05$, т. е. была на 165 % выше — массивное метаболическое шунтирование поступающего при пищеварении азота.

Поступление белка в 1-й час энтерального пищеварения (ЭПф) было меньше, чем при гастральном, в 2 раза, а величина реакции метаболических структур — больше. Следовательно, первичная реакция обмена формируется не под влиянием собственно поступления нутриентов, а под влиянием рецепции пищи в просвете кишки.

При ГП поступление белка во 2-й час наблюдения больше, чем в 1-й, в 2,6 раза, а соотношение процессов, отражаемых мочевиной, отличаются на целый порядок — по показателю площади в 26 раз, по величине тангенса в 24 раза; при ЭПф поступление белка в 1-й и 2-й часы идентично, а показатели площади и величины тангенсов разнятся в 2,0–3,3 раза.

Следовательно, в последующей реакции есть эндогенный компонент ее усиления — выявляется влияние поступающих нутриентов.

В третьей фазе при ГП происходит возврат обмена в исходное состояние, а при ЭПф, наоборот, имеет место усиление процессов во 2-й час, что позволяет говорить о пролонгации вторичной реакции метаболических структур при ЭПф.

Отличия скоростей процесса во 2-й и 3-й часы (тангенсы соответственно 0,4 и 0,9) и амплитуд (на 30 %; $p < 0,02$) показывают, что существует также повторная стимуляция.

В конце 1-й недели желтухи (табл. 1) K_M был на 29 % ($p < 0,01$) ниже, чем при ЭПф, что свидетельствует об улучшении усвоения азота в этот период.

В конце 2-й недели (табл. 2) отличие K_M от такового при ЭПф минимально (23 %; $p < 0,05$), что отражает влияние компенсаторных процессов.

К концу 3-й недели желтухи K_M снижался на 4 % ($p > 0,1$) относительно уровня на 2-й неделе, оставаясь всего на 2 % ($p > 0,1$) выше, чем на 1-й, и на 27 % ($p < 0,05$) меньше, чем при энтеральном пищеварении в физиологическом состоянии, что свидетельствует о начале декомпенсации.

На 1-е сутки после операции (табл. 1) K_M достоверно меньше его значений во все сроки желтухи — уменьшение эндотоксикоза, несмотря на угнетение метаболизма операцион-

Таблица 1. Динамика коэффициента мочевины в 3-й час пищеварения

Условия исследования	$K_M (M \pm m)$	%
Физиологическое состояние		
ГП	0,55±0,02	100
ЭП	1,65±0,08	300
Патологическое состояние, ЭП		
механическая желтуха, нед		
1-я	1,17±0,07	213
2-я	1,27±0,08	231
3-я	1,21±0,08	220
послеоперационный период, сут		
1-е	1,11±0,07	202
3-и	1,02±0,06	185
7-е	1,40±0,10	255

Примечание. Здесь и в табл. 2 ГП — гастральное пищеварение; ЭП — энтеральное.

Таблица 2. Динамика концентрации аминного азота в воротной вене при пищеварении

Условия исследования	$K_{aa}, (M \pm m)$ ммоль/л			
	исходная	через 1 ч	через 2 ч	через 3 ч
Физиологическое состояние				
ГП	1,31±0,07	1,69±0,08	1,95±0,10	1,43±0,08
ЭП	1,26±0,07	1,47±0,08	1,26±0,08	1,15±0,06
Патологическое состояние, ЭП				
механическая желтуха, нед				
1-я	1,34±0,07	1,28±0,08	1,24±0,05	1,43±0,09
2-я	1,37±0,06	1,27±0,06	1,13±0,05	1,07±0,05
3-я	1,22±0,04	1,26±0,07	1,18±0,06	1,10±0,06
послеоперационный период, сут				
1-е	0,97±0,04	1,12±0,08	1,09±0,07	1,02±0,07
3-и	1,11±0,06	1,16±0,09	1,14±0,07	1,11±0,06
7-е	1,11±0,04	1,18±0,09	1,28±0,07	1,06±0,05

ной травмой, и влияние истощения повышают эффективность метаболизма поступающего белка.

На 3-и сутки после операции значение K_M минимальное среди всех сроков исследования (табл. 1), хотя поступление белка (табл. 2) ниже, чем в 1-е сутки. Значения K_M на 7-е сутки после операции (табл. 1), как и величина поступления белка (табл. 2), приближаются к таковым при ЭПф.

Среднее значение K_M для периода желтухи — 1,22, для послеоперационного — 1,18, что означает снижение потребности в белке в период эндотоксикоза.

Оба значения K_M выше, чем аналогичные значения при ЭПф, и ниже таковых при ГП,

что свидетельствует о формировании механизмов компенсации.

Выводы

Проведенное исследование показало высокую информативность определения динамики концентрации мочевины в крови после однократного приема пищи в качестве маркера усвоения азота.

Форсированное проведение энтерального зондового питания при физиологическом состоянии метаболизма формирует защитно-тормозную реакцию трансформации поступающего азота в мочевины.

Увеличение потребности в белке, обусловленное патологией, — эндотоксикозом, голо-

данием, операционной травмой, нивелирует этот компонент патофизиологии энтерального зондового питания, причем в наибольшей степени этот эффект зафиксирован в отношении истощения.

Энтеральное зондовое питание является эффективным методом обеспечения организма белком в условиях как эндотоксикоза, так и в условиях раннего послеоперационного периода.

Список литературы

1. Мизгалин С.В., Степаненко В.В., Липкан Г.Н. Оценка усвоения препаратов кристаллических аминокислот по концентрации мочевины в крови и тканях. *Анестезиол. и реаниматол.* 1992; 3: 67–69.
2. Huizenga J.R., Gips C.H., Tangerman A. The contribution of various organs to ammonia formation: a review of factors determining the arterial ammonia concentration. *Am. Clin. Biochem.* 1996; 33: 23–30.
3. Stein T.P., Buzby G.P. Protein Metabolism in Surgical Patients. *Surg. Clin. N. Am.* 1981; 61, 3: 519–527.
4. Гиммельфарб Г.Н. Анестезия у экспериментальных животных. Ташкент: Фан, 1984. 144 с.
5. Шалимов С.А., Радзиховский А.П., Кейсевич Л.В. Руководство по экспериментальной хирургии. М.: Медицина, 1989. 270 с.
6. Использование питательных смесей «Оволакт» и «Композит» для энтерального лечебного питания: Метод. рекомендации. М., 1988. 21 с.
7. Современные методы исследования в гастроэнтерологии. Под ред. В.Х. Василенко. М.: Медицина, 1981. 400 с.
8. Уголев А.М., Иезуитова Н.Н., Масевич Ц.Г. Исследования пищеварительного аппарата у человека. Л.: Наука, 1969. 216 с.
9. Колб В.Г., Камышников В.С. Клиническая биохимия. Минск: Беларусь, 1976. 311 с.
10. Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. Лабораторные методы исследования в клинике. Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987. 367 с.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСВОЄННЯ АЗОТУ ПРИ ЕНТЕРАЛЬНОМУ ЗОНДОВОМУ ГОДУВАННІ

К.О. Вандер, В.І. Пеев

В експерименті на собаках у перші 7 діб післяопераційного періоду вивчена динаміка концентрації в крові сечовини протягом 3 годин після введення харчових сумішей у початковий відділ худі кишки. Показано, що досліджений параметр є високоінформативним маркером ефективності засвоєння азоту; проведення ентерального годування у форсованому режимі формує захисну реакцію трансформації азоту, що надходить, у сечовину. Збільшення потреби в білку, зумовлене ендотоксикозом, голодуванням, операційною травмою, нівелює цю реакцію.

Ключові слова: моделювання жовтухи, ентеральне зондове годування, засвоєння азоту, концентрація сечовини.

EFFICACY OF ASSIMILATION OF NITROGEN AT ENTERAL NUTRITION

K.A. Vander, V.I. Peev

In experiment on dogs per the first 7-day of the postoperative period the dynamics of concentration in a blood of a urea during 3 hours after the introduction of a food admixtures into an initial department of an intestinum jejunum had been studied. Was demonstrated, that the researched parameter is highly informative marker of efficacy of assimilation of nitrogen; the conducting of an enteral nutrition in a forced regimen shapes a defense reaction of transformation of nitrogen in a urea. The increasing of requirement in protein caused by endotoxycosis, starvation, operating trauma, decreases this response.

Key words: simulation of jaundice, enteral nutrition, assimilation of nitrogen, concentration of urea.

Поступила 22.11.2002

РЕАКЦИЯ СТЕНКИ АРТЕРИИ У КРОЛИКОВ С ПОВЫШЕННОЙ АТЕРОГЕННОСТЬЮ ПЛАЗМЫ КРОВИ НА ИМПЛАНТАЦИЮ СТЕНТОВ, ПОКРЫТЫХ ФТОРСОДЕРЖАЩИМИ ПОЛИУРЕТАНМОЧЕВИНАМИ

О.Н. Лазаренко, О.В. Шекера, Т.А. Алексеева**, С.П. Ошкадеров***

Институт кардиологии им. Н.Д. Стражеско АМН Украины, г. Киев

**Институт высокомолекулярных соединений НАН Украины, г. Киев*

***Институт металлофизики им. В.Г. Курдюмова НАН Украины, г. Киев*

Изучена реакция аорты кролика на покрытия стентов с различными фторсодержащими полиуретанмочевинами на фоне повышенной атерогенности плазмы. При гистохимическом анализе пригодными для стентов оказались покрытия из фторсодержащих полимеров третьей группы, которые практически не вызывали реакции стенки аорты животного.

Ключевые слова: стенты, покрытия фторсодержащими полиуретанмочевинами, сосудистая стенка.

«Ахиллесовой пятой» эндоваскулярной хирургии называют развитие рестеноза в стенке. Разные авторы отмечают его развитие в эндопротезе у 10–58 % больных [1–3] на протяжении первых 6 месяцев после операции. Одним из решений этой проблемы является подбор оптимального покрытия стента, которое не вызывает чрезмерной реакции сосудистой стенки. Многие фирмы предлагают покрытия для внутрисосудистых конструкций: «Jomed» — импрегнацию гепарина на поверхность стента, «BioDiamond» — алмазоподобное углеродное покрытие; «InFlow Dynamics» и «Medinol» — золотом; «Biocompatibles» — фосфохолином; «Biotronik» — карбидом кремния; «Sorin Biomedica» — Carbofilm; «Cordis» — новое полимерное покрытие с введенным в него природным цитостатическим веществом — сиролимусом [4].

После проведения баллонной ангиопластики остается участок сосуда с повреждением внутренних слоев артерии вокруг атеромы [5] и посттравматическим асептическим воспалением. При развитии воспалительных процессов в организме характерным является уменьшение концентрации липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в крови, которое рассматривается рядом авторов как фактор риска возникновения атеросклероза [6]. Известно, что повреждение эндотелия в ранние сроки развития атеросклероза при участии измененных ЛПВП провоцирует запуск процесса клеточного апоптоза. Этот эффект сочетается с на-

растанием активности протеазы CPP32, являющейся важнейшим ферментом, который запускает протеолитический каскад и приводит к гибели клеток. На основании этих данных был сделан вывод о том, что эндотелиоциты под влиянием видоизмененных ЛПВП усиливают продукцию кислородных радикалов, которые вызывают апоптоз клеток [7, 8].

Согласно исследованиям [9, 10] травма баллоном стенки артерии может вызывать обострение сопутствующей инфекции и приводить к утолщению интимы и развитию рестеноза. Во время поисков модели атеросклероза и рестеноза у экспериментальных животных [11–13] мы нашли наиболее подходящую, по нашему мнению, и применили ее в постановке эксперимента [14].

Целью работы было изучить реакцию стенки артерии на различные покрытия имплантантов при повышенной атерогенности плазмы крови у экспериментальных животных. Работа выполнена в рамках проекта INTAS-Ukraine 95-0038 «Development and assessment of novel Biocompatibles stents for angioplastic surgery»¹.

Материал и методы. Исследования выполнены на кроликах самца породы серый великан массой 3,0–3,5 кг, возрастом от 6 до 12 месяцев, которые содержались в виварии Института кардиологии на нормальной лабораторной диете. Экспериментальным животным для повышения атерогенности плазмы крови внутривенно вводился пирогенал, по 10 мл МПД три раза в день, через сутки в течение

¹Авторы выражают искреннюю благодарность сотрудникам отдела экспериментальной кардиологии Института кардиологии им. Н.Д. Стражеско докт. мед. наук, проф. В.В. Братусю, докт. мед. наук Т.В. Талаевой и канд. мед. наук И.В. Третьяк за помощь в проведении работ с экспериментальными животными и интерпретации биохимических показателей плазмы крови кроликов.

4 недели. По истечении 5 недель проводили повторное однократное внутривенное введение пирогенала в дозе 10 мл [14]. Для подтверждения повышения атерогенности плазмы крови у экспериментальных животных изучали показатели холестерина в крови и уровень С-реактивного белка. Показатели сыворотки крови кроликов до установки стентов контролировали на аппаратах биохимической лаборатории Института кардиологии. Полученные результаты обрабатывали с помощью методов непараметрической статистики [15]. Достоверность показателей составила $p < 0,001$.

Исследовали реакцию стенки аорты кролика на пленки трех разновидностей фторсодержащего полиуретанмочевины (ФПУМ), нанесенного на стенты соответственно 1–3-й групп. Толщина покрытия составляла 0,3–0,4 мкм. Стенты с одинаковыми покрытиями устанавливали шести кроликам. Операции проводили под внутривенным наркозом тиопентала с предоперационным внутривенным введением 300 ед/кг гепарина. В брюшную аорту кролика через бедренный доступ имплантировали саморасправляющиеся Z-стенты из проволоки нержавеющей стали марки 316, диам. 0,18–0,20 мм. Животных подвергли эвтаназии через 8 нед после операции путем внутривенного введения летальной дозы тиопентала.

Из стенки аорты через всю толщину в месте нахождения стента и в условно интактной зоне, единообразно во всех случаях, иссекали циркулярные кусочки. Образцы фиксировали в течение 24 ч в 10% -ном растворе формалина на 0,1 М фосфатном буфере (рН 7,4), дегидратировали по стандартизированной схеме в спиртах восходящей крепости и заливали в парафин. Из тканей готовили срезы толщиной 5 мкм. Для адекватной оценки процессов альтерации, регенерации и склерозирования сосудистой стенки выполняли комплекс гистохимических и гистологических исследований [16]: обзорное окрашивание гематоксилином и эозином, окраска по ван Гизон, окраска комбинированными методами по Вейгерту–ван Гизон, по Хочкиссу–Мак Манусу и альдегид фуксином.

Фотомикрoграфия проводилась на Nikon Coolpix 950 digital camera.

Результаты. Исследования сыворотки крови животных показали, что при проведении эксперимента у подопытных кролей нарастает атерогенность плазмы и повышается уровень С-реактивного белка (таблица).

Условно интактная зона аорты характеризовалась минимальными изменениями структуры стенки. Строение сосудистой стенки было сходно с таковым у кролей с нормальными показателями плазмы [17]. Отмечен лишь незначительный отек интимы и меди, склерозирование адвентиции без существенных изменений толщины сосудистой стенки. Прослеживаются характерные для начальных этапов атеросклероза структурные изменения в типичных для него областях аорты кролика, на что указывает локальное утолщение интимы (рисунок, а).

Характерным отличием рассматриваемых гистологических препаратов от препаратов в наших предшествующих наблюдениях [17] является наличие воспалительных изменений стенки аорты в месте нахождения прутьев стента.

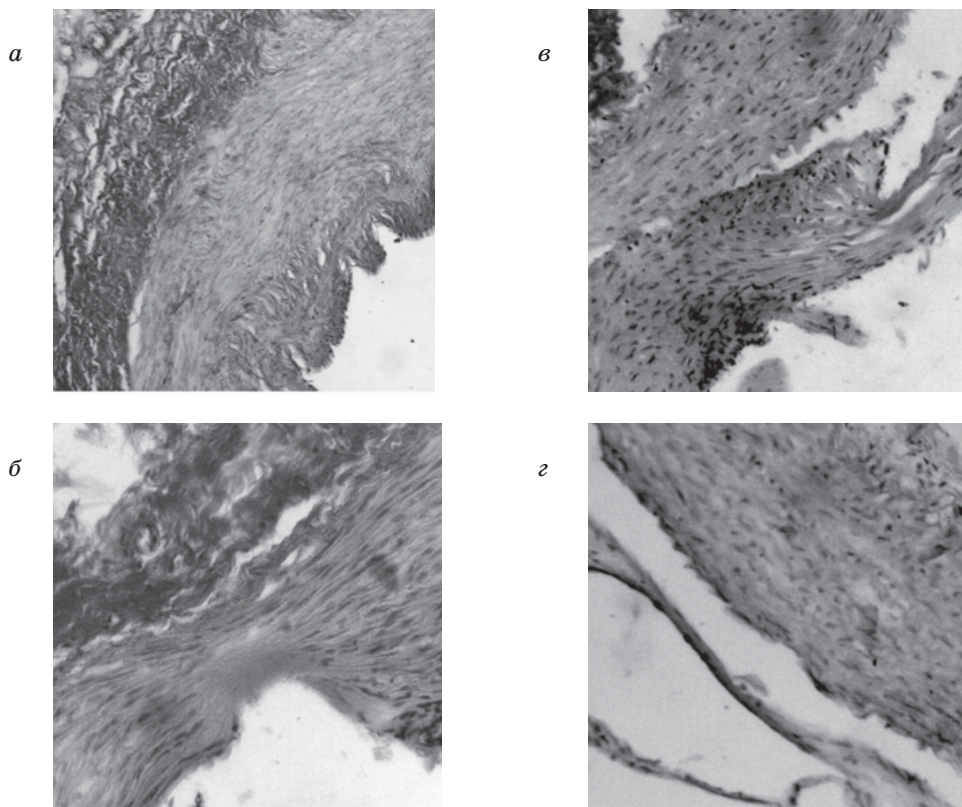
Для стенки аорты в группе ФПУМ-1 характерно умеренное утолщение интимы по всему периметру сосуда в месте нахождения стента. Интима представлена зрелой соединительной тканью с выраженными клеточными и волокнистыми компонентами. Прутья стента окружены «футляром» из коллагеновых волокон, местами с дистрофическими изменениями, плазматическим пропитыванием и незначительными круглоклеточными инфильтратами.

Медия истончена неравномерно, в местах соприкосновения с элементами стента значительно, в основном в результате атрофии мышечных волокон. В одном случае отмечено утончение и склерозирование интимы (пролежень?) в промежутке между прутьями стента (рисунок, б). Адвентиция отличается выраженными разрастаниями соединительной ткани по всему периметру сосуда. В одном случае отмечена диффузная, резко выраженная, воспалительная инфильтрация адвентиции, нарушающая структуру меди и адвентиции, частично охватывающая элементы стента.

Изменения стенки аорты в группе ФПУМ-2 сходны с таковыми в группе ФПУМ-1, но от-

Средние показатели плазмы крови кроликов на протяжении 4 недель перед установкой стентов в аорту

Показатель	Исходное значение	1-я нед	2-я нед	3-я нед	4-я нед
Общий холестерин в сыворотке, мМ/л	1,77	4,98	6,41	9,01	4,1
Холестерин в моноцитах, мМ/л	42,5	62,8	86,2	99,3	105,3
МДА в сыворотке, мкМ/л	0,38	0,99	1,12	0,80	0,64
Холестерин/белок в моноцитах, мкг/г	46,0	76,1	93,4	106,2	120,0
С-реактивный белок, мг/л	10,1	–	–	–	36,2



Морфологические изменения стенок аорты животных после имплантации стентов, покрытых пленками фторсодержащего полиуретанмочевины (ФПУМ) (Микрофото: объектив 10, окуляр 10, гематоксилин и эозин): *а* — контроль; *б-г* — после имплантации стента с полимерным покрытием соответственно ФПУМ-1, ФПУМ-2 и ФПУМ-3

личаются менее значительной выраженностью воспалительной инфильтрации, локализуемой лишь вокруг прутьев стента и незначительно утолщенной интимой в одном из наблюдений, представленной рыхлой соединительной тканью с небольшим количеством клеточных и волокнистых компонентов (рисунков, *в*).

Группа ФПУМ-3 характеризуется самыми слабыми изменениями сосудистой стенки среди всех наблюдений (рисунок, *г*). Прутья стента окружены тонкой оболочкой из рыхлой соединительной ткани с малочисленным количеством лимфоцитов и очагами плазматического пропитывания вокруг элементов эндопротеза. Медия истончена крайне незначительно в одном наблюдении и интактна на остальных препаратах. В единичных фрагментах адвентиции прослеживается увеличение числа коллагеновых волокон.

Обсуждение. При изучении материалов, касающихся различных покрытий, нами не было найдено ссылок в Национальном патентном бюро США на полимерные покрытия сосудистых имплантатов ФПУМ вплоть до конца 2001 г. [18–22]. При проведении опытов по установке стентов с полимерным покрытием

из ФПУМ состояние стенки аорты на гистологических препаратах адекватно состоянию гистологических срезов из условно интактной зоны сосуда. Только в препаратах тканей, контактировавших с покрытием ФПУМ-1, отмечена воспалительная реакция сосудистой стенки. Это выразилось в умеренном утолщении интимы и повышенном разрастании соединительной ткани по периметру сосуда с увеличенным содержанием клеточного и волокнистого компонентов. Реакция стенки сосуда на покрытие стента ФПУМ-3 положительная. Едва заметное разрастание интимы и отсутствие ответной реакции остальных слоев артерии также свидетельствует о хорошем контакте данного покрытия с сосудистой стенкой. Авторами [23] в свое время также было проведено изучение иммуногенных и токсикологических свойств исследуемых полимерных соединений. Таким образом, нами получено покрытие для внутрисосудистых конструкций, которое практически не вызывает ответной реакции стенки артерии животного.

Особенно выделяется покрытие фторсодержащим полиуретанмочевины 3-й группы (ФПУМ-3).

Список литературы

1. *Bertrand O.F., Sipehia R., Mongrain R. et al.* Biocompatibility aspects of new stent technology. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32, 3: 562–571.
2. *Mulvihill N.T., Boccalatte M., Farah B. et al.* Current perspectives on in-stent restenosis. The Paris Course on Revascularization May 2002. Europa Edition 2002: 199–209.
3. *Costagna M.T., Mintz G.S., Weissman N.J. et al.* The contribution of «mechanical» problems to in-stent restenosis. An intravascular ultrasound analysis of 1090 consecutive in-stent restenosis lesions. *Am. Heart J.* 2001; 142: 970–974.
4. *Poon M., Badimon J.J., Fuster V.* Overcoming restenosis with sirolimus: from alphabet soup to clinical reality. *Lancet* 2002; 359: 619–622.
5. *Matthews B., Ewels C.J., Kent K.M.* Coronary dissection: A predictor of restenosis? *Am. Heart J.* 1988; 115: 547–554.
6. *Koster J.F., Sluiter W.* Is increased tissue ferritin a risk factor for atherosclerosis and ischemic heart disease? *Brit. Heart J.* 1995; 73, 3: 47–53.
7. *Dimmeler S., Haedeler J., Galle J., Zeiher A.M.* Oxidized low-density lipoprotein induces of human endothelial cells by activation of CPP32-like proteases. A mechanistic clue to the «Response to injury» hypothesis. *Circulation* 1997; 95, 8: 1760–1763.
8. *Minzel T., Heitzer T., Macharzina R. et al.* Chronic nitrate therapy worsens endothelial function and increases vascular superoxide anion production in hyperlipidemic Watanabe rabbits. *Europ. Heart J.* 1997; 18, Abstr. suppl.: 169.
9. *Hayashida K., Tanaka M., Morita H. et al.* Chlamidia pneumoniae seropositivity predicts the risk of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Heart Vessels* 2002; 16: 137–145.
10. *Chiu B., Vira E., Ticker W., Fong I.W.* Chlamidia pneumoniae, cytomegalovirus, and herpes simplex virus in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation* 1997; 96, 7: 2144–2148.
11. *Kolodgie F.D., Virmani R., Rice H.E., Mergner W.J.* Vascular reactivity during progression of atherosclerotic plaque. A study in Watanabe Heritable Hyperlipidemic Rabbits. *Circulation Res.* 1990; 66: 1112–26.
12. *Tsutsui H., Tomoike H., Nakamura M.* Heterogeneous distribution of a diffusional tracer in the aortic wall of normal and atherosclerotic rabbits. *Circulation Research.* 1990; 67: 368–375.
13. *Kantor B., Ashai K., Holmes D.R., Schwartz R.S.* The experimental animals for assessing treatment of restenosis. *Cardiovasc Radiation Medicine* 1999; 1, 1: 48–54.
14. *Kuhn H.* Oxidative modification of LDL in molecular and cellular systems in animal atherosclerosis models and in human. *Atherosclerosis* 1994; 109, 1/2: 44.
15. *Мицнер О., Угаров Б., Власов В.* Методы обработки медицинской информации. К., 1991. 271 с.
16. *Histopathology Kits. Methods and Applications.* Bio-Stain. Bologna (Italy), 1997: 12–95.
17. *Лазаренко О.Н., Алексеева Т.А., Шекера О.В., Скиба И.А.* Морфология аорты кроликов после установки стентов с полимерными покрытиями. *Эксперим. и клин. медицина* 2002; 2: 19–21.
18. Пат. 5993972. США. Hydrophilic and hydrophobic polyether polyurethane's and uses therefor. Murray H., Teffenhart, John, Kuzma, Jirina (США); Tyndale Plains-Hunter Ltd.; Опубл. 30.11.99. с. 41.
19. Пат. 6080488. США. Process for preparation of slippery, tenaciously adhering, hydrophilic polyurethane hydrogel coating, coated polymer and metal substrate materials, and coated medical devices. Hostetler Fritz, Rhum David, Forman Michael R., Helmus Michael N., Ding Ni; Schneider (США); Опубл. 27.06.2000. с. 34.
20. Пат. 6107416. США. Polymer coatings grafted with polyethylene oxide chains containing covalently bonded bio-active agents. Patnaik Birendra K., Zdrahala Richard J. (США); Scimed Life Systems; Опубл. 22.08.2000. с. 20.
21. Пат. 6127448. США. Biocompatibles polymeric coating material. Domb Abraham Jacob (США); Alomone Labs Ltd. (Израиль); Опубл. 3.10.2000. с. 22.
22. Пат. 6177523. США. Functionalized polyurethane's. Reich Murray H. (США); Teffenhart John (США); CardioTech International; Опубл. 23.01.2001.
23. *Шекера О.В., Скок М.В., Липатова Т.Е. та ін.* Фторвмісні полімери. Дослідження імуногенних властивостей фторвмісних поліуретаносечовин. *Доп. НАН України* 2000; 8: 184–189.

РЕАКЦІЯ СТІНКИ АРТЕРІЇ У КРОЛІВ ЗІ ЗБІЛЬШЕНОЮ АТЕРОГЕННІСТЮ ПЛАЗМИ КРОВІ НА ІМПЛАНТАЦІЮ СТЕНТІВ, УКРИТИХ ФТОРВМІСНИМИ ПОЛІУРЕТАНОМЧЕВИНИ

О.М. Лазаренко, О.В. Шекера, Т.О. Алексеева, С.П. Ошкадеров

Вивчено реакцію аорти кроля на покриття стентів з різними фторвмісними поліуретансечовини на фоні збільшеної атерогенності плазми. За даними гістохімічного аналізу, придатними для покриття стентів виявилися фторвмісні полімери 3-ї групи, які практично не викликали реакції стінки аорти тварини.

Ключові слова: стент, покриття фторвмісними поліуретанмочевини, судинна стінка.

RESPONSE OF RABBITS ARTERIAL WALL WITH INCREASED BLOOD PLASMA ATHEROGENITY TO THE IMPLANTATION OF STENTS COATED WITH FLUORINE CONTAINING POLYURETHANE UREA

O.V. Lazarenko

The usage of stents coating for prevention restenosis development must be evaluated in a view of the vessel wall. Response during definite time on the animal model with atherogenesis. According to the histochemical study the most suitable for this purpose is coatings of fluoride polyurethane of the third group.

Key words: stent, coating fluoride polyurethane, vessel wall.

Поступила 05.03.2003

АНАТОМІЯ ШЛУНКА ЛЮДИНИ: ОРГАНОМЕТРИЧНИЙ ПІДХІД

В.О. Ольховський

Харківський державний медичний університет

Наведено результати органометричного дослідження анатомічних варіантів шлунка 381 особи різної статі. Доведено, що серед анатомічних варіантів положення шлунка домінує його вертикальна позиція, а аналіз частоти положення шлунка за його формою свідчить про наявність типових анатомічних варіантів, у першу чергу таких, як гачкоподібна форма шлунка при його вертикальному або косому положенні. Типовим анатомічним варіантом є наявність гострого кута Гіса, при якому домінує гачкоподібна форма шлунка. У той же час різноманітність анатомічних варіантів форми шлунка при тупому куті переходу стравоходу в шлунок більша й представлена гетерогенною структурою; по мірі зменшення: гачкоподібна, рогоподібна, форма реторти і форма піскового годинника.

Ключові слова: морфометрія, шлунок, органометрія.

У комплексній системі анатомічного дослідження людини органометричний підхід відіграє важливу роль [1–7]. Це, в першу чергу, пов'язано з потребами практичної медицини та хірургічної анатомії, які, зокрема, можуть задовольнятися шляхом інтеграції методів морфологічних і клінічних досліджень [2]. Останнє, у свою чергу, є ключовим моментом для формування цілісного уявлення про індивідуальні анатомічні особливості окремих органів тіла людини [3]. Важливо вивчити органометричні характеристики шлунка людини, зокрема його анатомічну мінливість з урахуванням форми, положення шлунка та деяких інших його органометричних показників [4]. Саме тому метою дослідження стало вивчення органометричних особливостей шлунка людини та визначення частоти різних його форм у взаємозв'язку з іншими органометричними показниками.

Матеріал і методи. Для виконання органометричних вимірів шлунка використано клініко-анатомічну технологію променевого обстеження верхніх відділів шлунково-кишкового тракту з його попереднім контрастуванням. Обстежено 381 особу, у тому числі 189 осіб чоловічої статі [(49,6±2,6) %] та 192 — жіночої [(50,4±2,6) %]. Вказані статеві групи не різнилися за віком.

У роботі використано традиційні морфометричні методи, а для статистичного узагальнення результатів — стандартні методи біометрії, зокрема обчислення середніх значень та їх похибок, визначення вірогідності різниці середніх величин, і деякі інші [5].

Результати та їх обговорення. Опираючись на існуючий досвід вивчення положення шлунка [2, 4], як анатомічні варіанти ми враховували його можливе вертикальне, косе чи горизонтальне положення. У цілому, дослід-

ження мінливості положення шлунка дозволило з'ясувати наявність вірогідної різниці у частоті різних його анатомічних варіантів. Так, вертикальне положення шлунка, як найбільш типовий варіант просторової організації органа, зареєстровано серед (78,0±2,1) % осіб, тоді як косе [(17,3±1,9) %] та горизонтальне [(4,7±1,1) %] виявлено значно рідше. Це дозволяє зробити висновок про існування, принаймні, трьох чітко окреслених і статистично розрізнених варіантів просторової організації шлунка. Вивчено також частоту різних форм шлунка в залежності від його положення (табл. 1). Так, було з'ясовано, що із класифікованих у даному дослідженні п'яти форм шлунка при вертикальному його положенні виявлено лише два анатомічних варіанти форми шлунка: гачкоподібна [(99,0±0,8) %] та рогоподібна [(1,0±0,8) %]. Наявність вертикального положення шлунка є практично визначальним фактором анатомічного варіанта його гачкоподібної форми, частота якого серед усіх обстежених становить (77,4±7,1) %. Рогоподібна форма шлунка при його вертикальному положенні виявлена лише серед (0,8±0,5) % осіб. При косому положенні шлунка встановлена більша гетерогенність його форми. З'ясовано, що із класифікованих п'яти форм шлунка при косому його положенні виявлено чотири анатомічних варіанти форми шлунка: гачкоподібна [(10,3±1,6) %], рогоподібна [(4,7±1,1) %], у формі реторти [(1,6±0,6) %] та у формі піскового годинника [(0,8±0,5) %]. Тобто типовим анатомічним варіантом форми шлунка при його косому положенні є гачкоподібна, яка реєструвалась вірогідно ($p < 0,05$) частіше інших форм. Слід зазначити, що при горизонтальному положенні шлунка відсутня статистично значуща різниця у частоті наведених його форм.

Таблиця 1. Анатомічні варіанти форми шлунка при різних його положеннях

Анатомічний варіант форми шлунка	Показник	Анатомічні варіанти положення шлунка			У цілому по анатомічних варіантах форми
		вертикальне	косе	горизонтальне	
Гачкоподібний	Абс. ч. осіб	294	39	3	336
	($M \pm m$) %	77,4 \pm 7,1	10,3 \pm 1,6	0,8 \pm 0,5	88,2 \pm 1,7
Рогоподібний	Абс. ч. осіб	3	18	12	33
	($M \pm m$) %	0,8 \pm 0,5	4,7 \pm 1,1	3,1 \pm 0,9	8,7 \pm 1,4
У формі реторти	Абс. ч. осіб	–	6	–	6
	($M \pm m$) %	–	1,6 \pm 0,6	–	1,6 \pm 0,6
У формі піщового годинника	Абс. ч. осіб	–	3	–	3
	($M \pm m$) %	–	0,8 \pm 0,5	–	0,8 \pm 0,5
Конусоподібний	Абс. ч. осіб	–	–	3	3
	($M \pm m$) %	–	–	0,8 \pm 0,5	0,8 \pm 0,5
У цілому по анатомічних варіантах положення	Абс. ч. осіб	297	66	18	381
	($M \pm m$) %	78,0 \pm 2,1	17,3 \pm 1,9	4,7 \pm 1,1	100,0

Таким чином, вивчення частоти анатомічних варіантів положення шлунка дозволяє зробити висновок про значне домінування його вертикальної позиції, а аналіз взаємозв'язку положення шлунка з його формою свідчить про наявність типових анатомічних варіантів, у першу чергу таких, як гачкоподібна форма шлунка при його вертикальному або косому положенні.

До комплексної програми дослідження просторової організації положення і форми шлунка входив також морфометричний аналіз кута Гіса — кута переходу стравоходу в шлунок (табл. 2, 3). Останній визначався як гострий [(76,4 \pm 2,2) %], прямий [(10,3 \pm 1,6) %] або тупий [(13,4 \pm 1,7) %]. З'ясовано, що при вертикальному положенні гострий кут Гіса наявний серед (70,9 \pm 2,3) % з 381 особи, тоді як інші анатомічні варіанти кута Гіса зустрічаються вірогідно ($p < 0,05$) рідше (табл. 2).

При косому положенні шлунка частота варіантів кута Гіса приблизно однакова з переважанням випадків переходу стравоходу у шлунок під тупим кутом [(8,7 \pm 1,4) %]. У випадках горизонтального положення шлунка кут переходу стравоходу в шлунок був або гострим [(1,6 \pm 0,6) %], або тупим [(3,1 \pm 0,9) %].

Як бачимо, типовим анатомічним варіантом положення шлунка є його вертикальна позиція за наявності гострого кута переходу стравоходу в шлунок. Інші варіанти положення шлунка також впливають на мінливість кута Гіса, що проявляється вірогідним ($p < 0,05$) збільшенням частоти випадків з тупим кутом Гіса при косому [(8,7 \pm 1,4) %] та горизонтальному [(3,1 \pm 0,9) %] положенні шлунка. Аналізуючи анатомічні варіанти форми шлунка у взаємозв'язку з різними варіантами кута Гіса, з'ясували, що при вертикальному положенні шлунка гострий кут Гіса наявний серед (70,9 \pm

Таблиця 2. Анатомічні варіанти положення шлунка залежно від величини кута Гіса

Морфометричний інтервал кута переходу стравоходу в шлунок	Показник	Анатомічні варіанти положення шлунка			У цілому по морфометричних інтервалах кута
		вертикальне	косе	горизонтальне	
Гострий (< 90°)	Абс. ч. осіб	270	15	6	291
	($M \pm m$) %	70,9 \pm 2,3	3,9 \pm 1,0	1,6 \pm 0,6	76,4 \pm 2,2
Прямий	Абс. ч. осіб	21	18	–	39
	($M \pm m$) %	5,5 \pm 1,2	4,7 \pm 1,1	–	10,3 \pm 1,6
Тупий (> 90°)	Абс. ч. осіб	6	33	12	51
	($M \pm m$) %	1,6 \pm 0,6	8,7 \pm 1,4	3,1 \pm 0,9	13,4 \pm 1,7
У цілому по анатомічних варіантах положення	Абс. ч. осіб	297	66	18	381
	($M \pm m$) %	78,0 \pm 2,1	17,3 \pm 1,9	4,7 \pm 1,1	100,0

2,3) % із 381 особи, тоді як інші анатомічні варіанти кута Гіса зустрічаються вірогідно ($p < 0,05$) рідше.

Морфометричний аналіз залежності між формою шлунка та кутом Гіса дозволив одержати обґрунтовані дані щодо частоти анатомічних варіантів форми шлунка залежно від вказаного кута (табл. 3). Найбільш поширеним і типовим анатомічним варіантом є наявність гострого кута Гіса, при якому домінує гачкоподібна форма шлунка [(97,0±0,8) %].

Таблиця 3. Анатомічні варіанти форми шлунка залежно від величини кута Гіса

Значення кута переходу стравоходу в шлунок	Показник	Анатомічні варіанти форми шлунка					У цілому по морфометричних інтервалах кута
		гачкоподібний	рогоподібний	у формі реторти	у формі піщового годинника	конусоподібний	
Гострий (< 90°)	Абс. ч. осіб	282	6	–	–	3	291
	($M \pm m$) %	74,0±3,3	1,6±0,6	–	–	0,8±0,5	76,4±2,2
Прямий	Абс. ч. осіб	30	9	–	–	–	39
	($M \pm m$) %	7,9±1,4	2,4±0,8	–	–	–	10,2±1,6
Тупий (> 90°)	Абс. ч. осіб	24	18	6	3	–	51
	($M \pm m$) %	6,3±1,2	4,7±1,1	1,6±0,6	0,8±0,5	–	13,4±1,7
У цілому по анатомічних варіантах форми	Абс. ч. осіб	336	33	6	3	3	381
	($M \pm m$) %	8,2±1,7	8,7±1,4	1,6±0,6	0,8±0,5	0,8±0,5	100,0

У той же час різноманітність анатомічних варіантів форми шлунка при тупому куті переходу стравоходу в шлунок більша й представлена гетерогенною структурою (усі форми — 100%): гачкоподібна — (47,1±7,0) %, рогоподібна — (35,1±6,7) %, форма реторти — (11,9±4,5) %, форма піщового годинника — (5,9±3,3) %. Вказане свідчить про залежність кількості можливих варіантів форми шлунка від наявності тупого кута переходу стравоходу в шлунок.

Подальші дослідження органометричних і соматометричних показників шлунка людини повинні орієнтуватися на вивчення їх взає-

мов'язку та аналіз у цілісній системі, тобто органометричний підхід.

Висновки

1. Для шлунка людини характерна значна морфометрична гетерогенність, яка у кожному конкретному випадку визначає анатомічний варіант шлунка.

2. Серед анатомічних варіантів положення шлунка домінує його вертикальна позиція при наявності гачкоподібної форми.

3. Типовим анатомічним варіантом просторової організації шлунка є наявність гострого кута Гіса, при якому домінує гачкоподібна форма.

4. Різноманітність анатомічних варіантів форми шлунка при тупому куті переходу стравоходу в шлунок більша й представлена гетерогенною структурою (усі форми — 100%): гачкоподібна — (47,1±7,0) %, рогоподібна — (35,1±6,7) %, форма реторти — (11,9±4,5) %, форма піщового годинника — (5,9±3,3) %.

5. Органометричний підхід дозволяє відкрити перспективи обґрунтування уніфікованої класифікації шлунка людини.

Список літератури

1. Никитюк Б.А., Чтецов В.П. Морфология человека; Под ред. В.В. Куприянова. М.: Изд-во МГУ, 1983. 314 с.
2. Хирургическая анатомия живота; Под ред. А.Н. Максименкова. Л.: Медицина, 1972. 688 с.
3. Маргорин Е.М. Методические основы учения В.Н. Шевкуненко. Вестник хирургии 1977; 9: 131–133.
4. Индивидуальная анатомическая изменчивость органов, систем и формы тела человека; Под ред. Д.Б. Бекова. К.: Здоров'я, 1988. 224 с.
5. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. 383 с.
6. Николаев В.Г., Гребенникова В.В., Ефремова В.П., Медведева Н.Н., Шарайкина Е.П. Интегративная антропология — методические подходы и результаты научных исследований. Сб. статей Международн. конф. «Саммит нормальных анатомов Украины и России». Тернополь: Укрмедкнига, 2003: 97–104.
7. Соколов В.В., Кондрашов А.В., Бабаев М.В. Типовые особенности некоторых рентгенокардиометрических параметров, характеризующих размеры левого желудочка. Там же: 137–140.

АНАТОМИЯ ЖЕЛУДКА ЧЕЛОВЕКА: ОРГАНОМЕТРИЧЕСКИЙ ПОДХОД**В.А. Ольховский**

Приведены результаты органомерического исследования анатомических вариантов желудка среди 381 лица разного пола. Показано, что среди анатомических вариантов положения желудка преобладает его вертикальная позиция, а анализ частоты различных форм желудка свидетельствует о наличии типовых анатомических вариантов, в первую очередь таких, как крючкообразная форма желудка при его вертикальном или косом положении. Типовым анатомическим вариантом является также наличие острого угла Гиса, при котором превалирует крючкообразная форма желудка. В то же время разнообразие анатомических вариантов формы желудка при тупом угле Гиса больше и представлено гетерогенной структурой (по мере уменьшения): крючкообразная, рогаобразная, ретортообразная, форма песочных часов.

Ключевые слова: морфометрия, желудок, органомерия.

ANATOMY OF THE HUMAN STOMACH: ORGANOMETRICAL METHOD OF THE APPROACH**V.O. Olkhovsky**

Results of the organometrical investigation were led in 381 persons different sex. The vertical position prevails between the anatomical variants of the location of the stomach and analysis of the frequency of different forms of the stomach in evidence of the presence typical anatomical variants, in the first place such as hooked form of the stomach with the vertical and oblique position. Availability of sharp angle Gice when the hooked form of the stomach prevails. In the same time the variety of anatomical variants of the stomach when obtuse angle Gice is more. Forms of the stomach are represented by the heterogenital structure: hooked, horned, retorted, clock-sanded.

Key words: morphometrics, stomach, organometrics.

Поступила 30.05.2003

ФОРМЫ ИЗМЕНЧИВОСТИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

С.Н. Калашникова

Харьковский государственный медицинский университет

С помощью макромикроскопии, морфометрии, антропометрии изучена вариантная анатомия внешнего строения щитовидной железы человека. Установлено, что для внешнего строения органа характерен достаточно широкий диапазон индивидуальной изменчивости в зависимости от формы и размеров долей, наличия или отсутствия пирамидального отростка, его размеров и положения, строения перешейка железы. Изученные формы изменчивости внешнего строения органа тесно связаны с соматотипами.

Ключевые слова: щитовидная железа, индивидуальная изменчивость, морфология.

Форма тела, строение тканей и органов человека находятся в неразрывном единстве, взаимосвязи как с функцией, так и с окружающей средой (через функциональные особенности организма).

Повышение интереса к изучению анатомической нормы связано с изучением воздействия экологических факторов, которые на протяжении жизненного цикла людей привели к выраженным изменениям телосложения, пропорций, размеров и формы органов, как, например, акселерация [1–6]. В современных условиях особую важность приобретают вопросы о том, что является анатомической нормой, индивидуальной изменчивостью и аномалией развития, как различить норму и патологию.

Трудности определения анатомической нормы исключительно путем сопоставления и обобщения анатомических признаков привели к попыткам физиологического и анатомо-физиологического ее толкования [2, 7].

Несмотря на многочисленные исследования строения щитовидной железы [8–16], работ, посвященных внешнему строению щитовидной железы, которые бы расширяли имеющиеся знания, в последние годы практически нет. В связи с этим необходима доработка недостаточно известных особенностей индивидуального развития щитовидной железы, что раскроет широкие возможности для изучения ее внешних признаков во всем их многообразии.

Целью настоящей работы явилось изучение формы изменчивости внешнего строения щитовидной железы с учетом типа телосложения.

Материал и методы. Исследовано 250 препаратов щитовидных желез человека различных возрастных групп начиная с 32 недель у плодов и до старческого возраста с использованием методов макромикроскопии, морфометрии, антропометрии. Определяли размеры органа, длину тела, объем грудной клетки, объем шеи, форму грудной клетки и положение ребер, учитывали тип телосложения. Полученные

количественные характеристики обработали методом вариационной статистики.

Результаты и их обсуждение. Топография и положение щитовидной железы могут варьировать в зависимости от возраста и типа телосложения. На нашем материале перешеек щитовидной железы находился на большинстве препаратов на уровне второго — пятого хрящевой трахеи, хотя на 3 % препаратов положение пирамидального отростка определялось выше — он доходил до уровня перстневидного хряща гортани, а на 2,5 % препаратов опускался до уровня шестого хряща трахеи. Нижние границы боковых долей в 6 % наблюдений опускались до уровня шестого шейного позвонка. В двух случаях отмечено отсутствие одной доли железы, в трех случаях — дистопии железы в грудную полость, в четырех — добавочные щитовидные железы, которые имели интраторакальное и претрахеальное положение.

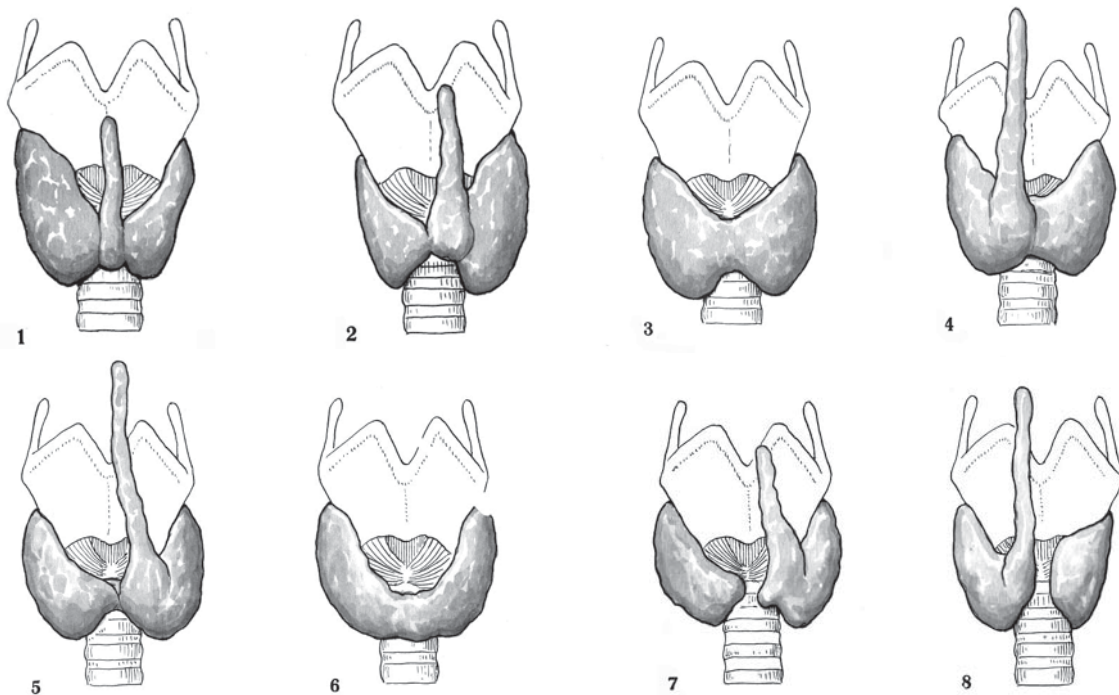
На изученном материале выделены наиболее часто встречаемые формы изменчивости внешнего строения щитовидной железы (рисунок).

Щитовидные железы первой формы имеют относительно одинаково развитые доли или же правая доля у них преобладает над левой. Доли связаны между собой перешейком, от которого отходит хорошо выраженный пирамидальный отросток.

У щитовидных желез второй формы левая доля имела большие размеры, чем правая. Между долями находился перешеек, от которого отходил достаточно развитый пирамидальный отросток.

У щитовидных желез третьей формы правая и левая доли имеют одинаковые размеры, перешеек достаточно широкий. Пирамидальный отросток отсутствует.

У щитовидных желез четвертой формы правая доля по размерам больше или равна левой. Пирамидальный отросток отходит от правой доли.



Формы (1–8-я) изменчивости внешнего строения щитовидной железы

Щитовидные железы пятой формы характеризуются более значительным развитием левой доли, а также тем, что пирамидальный отросток связан с левой долей.

Шестая форма щитовидной железы — подковообразная. Доли могут быть относительно одинакового размера, соединяются достаточно широким перешейком.

У щитовидной железы седьмой формы левая доля разобщена с правой, перешеек отсутствует, пирамидальный отросток связан с левой долей.

У щитовидной железы восьмой формы правая и левая доли разобщены, перешеек отсутствует, пирамидальный отросток связан с правой долей.

Изучение соотношения внешнего строения щитовидной железы с определенным типом телосложения показало, что у индивидуумов долихоморфного телосложения обычно длинная и узкая шея, у брахиморфного — короткая и широкая, у представителей мезоморфного типа размеры шеи занимали промежуточное положение. Форма шеи определяется индивидуально варьирующими особенностями строения шейных позвонков, особенностями верхней апертуры грудной клетки и наружного основания черепа. Долихоморфному телосложению свойственны узкая верхняя апертура грудной клетки, сближенные первые ребра, как бы сплюснутые шейные позвонки, глубокая яремная вырезка. Для брахиморф-

ного типа характерно сближение яремной вырезки с шейными позвонками, более круто изогнутые первые ребра с незначительным наклоном. На исследуемом материале щитовидная железа в зависимости от длины шеи имеет различные по вертикали и по горизонтали размеры, удлиненную или укороченную форму.

Каждому типу телосложения соответствует определенная форма изменчивости внешнего строения щитовидной железы. При долихоморфном типе чаще наблюдались более вытянутые в вертикальном направлении формы железы, с большим, протяженным пирамидальным отростком, с хорошо развитыми долями, а именно первая, четвертая, пятая и восьмая. При брахиморфном типе телосложения щитовидные железы, как правило, имели меньшие вертикальные размеры, чем при долихоморфном, реже отмечался пирамидальный отросток, в целом железа чаще имела подковообразную форму. Брахиморфный тип характеризовался наличием щитовидных желез второй, третьей, шестой форм. У лиц мезоморфного типа на нашем материале чаще наблюдались щитовидные железы первой, второй и седьмой форм.

Полученные нами данные находятся в соответствии с данными исследователей школы В.Н. Шевкуненко и Д.Б. Бекова, согласно которым между формой телосложения, очертаниями отдельных областей, их костно-мышечной основой и внутренними органами,

тканями и системами отмечается четкая взаимосвязь [2].

На основании знаний индивидуальной анатомической изменчивости человека разрабатываются оперативные доступы и приемы, совершенствуются диагностические манипуляции, методика и техника обследования и лечения больных. Стало настоятельной необходимостью учитывать не только среднюю «общую» анатомическую норму, суженный и расширенный ее диапазон, сколько весь спектр индивидуальной анатомической изменчивости органов и систем человека. Это позволяет оказывать высококвалифицированную врачебную помощь всем больным, анатомо-физиологические различия которых во многом определяют особенности клинического течения заболевания. Анатомо-физиологическое обоснование оптимальных, наименее опасных и щадящих хирургических доступов было одной из главных задач учения об индивидуальной анатомической изменчивости В.Н. Шевкуненко. По мере развития хирургии как науки оперативный доступ и прием становятся все больше анатомически обоснованными. Безопасность и анатомичность разрезов сочетается с требованиями достаточного оперативного простора и обзора

больного органа. Хирургический разрез должен щадить конструкцию тела или органа и обеспечивать после операции надежное заживление, так чтобы послеоперационные рубцы не размещались на рабочих поверхностях тела. В этом плане проведенные нами исследования имеют важное практическое значение для успешного лечения и профилактики заболеваний щитовидной железы.

Выводы

1. Для внешней строения щитовидной железы характерна выраженная индивидуальная анатомическая изменчивость в зависимости от размеров долей, наличия пирамидального отростка, выраженности перешейка.

2. Топография щитовидной железы может варьировать в зависимости от типа телосложения. Выделены восемь основных форм строения щитовидной железы, которые находятся в соответствии с типами телосложения.

3. Выделенные варианты внешнего строения щитовидной железы с учетом соматотипа следует учитывать в практической медицине при разработке наиболее щадящих оперативных вмешательств, при лечении различных патологий щитовидной железы и профилактике заболеваний данного органа.

Список литературы

1. Алексина Л.А., Рудкевич Л.А. Прогрессивные тенденции эволюции человека на современном этапе. Матер. IV Международн. конгресса по интегративной антропологии. СПб., 2002: 12–13.
2. Беков Д.Б. Индивидуальная анатомическая изменчивость органов, систем и формы тела человека. К.: Здоров'я, 1988. 224 с.
3. Ильин А.А., Паршин В.С., Цыб А.Ф. Возрастные нормативы объема щитовидной железы по данным ультразвуковой биометрии. Мед. радиология и радиац. безопасность 1997; 42, 2: 47–52.
4. Hegedus Laszlo. Determination of utero thyroid size. Clin. Endocrinol. 1998; 48: 9–10.
5. Conde E., Martin-Lacave I., Gonzales-Campora R., Galera-Davidson H. Histometry of normal thyroid glands in neonatal and adult rats. Amer. J. Anat. 1991; 4: 384–390.
6. De Maublanc M.A., Royer B. Aspect pratiques et pièges diagnostiques de la cytopathologie «Non thyroïdienne» des nodules cervicaux intra-et juxtathyroïdiens. Arch. anat. et cytol. pathol. 1997; 45, 5: 324.
7. Мельникова С.Л., Мельников В.В. Связь размеров щитовидной железы с некоторыми антропометрическими характеристиками. Матер. IV Международн. конгресса по интегративной антропологии. СПб., 2002: 228–230.
8. Гарец В.И. Морфологическая характеристика стадий поддержания структурного гомеостаза щитовидной железой. Вестник проблем современной медицины 1994; 9: 14–19.
9. Гербильский Л.В. Биологическая роль щитовидной железы и опорно-двигательный аппарат. Ортопед., травматол. и протезирование 1994; 4: 89.
10. Калашикова С.Н. Возрастные особенности миеоархитектоники нервов периаартериальных сплетений щитовидных артерий человека. Вісник морфології 2002; 2: 186–188.
11. Калашикова С.Н. Индивидуальная и возрастная изменчивость внешнего строения артерий щитовидной железы. Буковинськ. мед. вісник 2002; 6, 4: 176–178.
12. Калашикова С.Н. Особенности строения вен щитовидной железы в плане индивидуальной изменчивости. Вісник морфології 2002; 1: 126–127.
13. Калашикова С.Н. Морфологические особенности строения щитовидной железы у детей Харьковской области первых лет жизни. Таврич. мед.-биол. вестник 2002; 5, 3: 83–85.
14. Фатеев И.Н. Прижизненная морфометрическая характеристика щитовидной железы по результатам ультразвукового исследования. Морфология 2000; 3: 124.
15. Burrow G., Fisher D., Larsen P. Maternal and fetal thyroid function. Engl. J. Med. 1994; 331, 16: 1072–1078.
16. Mann B. Thyroid morphology and function after surgical treatment of thyroid diseases. Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes 1996; 104, 3: 271–278.

ФОРМИ МІНЛИВОСТІ ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ***С.М. Калашникова***

За допомогою макромікроскопії, морфометрії, антропометрії вивчено варіантну анатомію зовнішньої будови щитовидної залози людини. Встановлено, що зовнішня будова органа характеризується достатньо широким діапазоном індивідуальної мінливості в залежності від форми та розмірів часток, наявності або відсутності пірамідального відростка, його розмірів і положення, будовою перешийка залози. Визначені форми мінливості зовнішньої будови органа тісно пов'язані з соматотипами.

Ключові слова: щитовидна залоза, індивідуальна мінливість, морфологія.

FORMS OF THE THYROID GLAND INDIVIDUAL VARIABILITY***S.N. Kalashnikova***

The variant anatomy of the human thyroid gland are investigated by macromicroscopy, morphometry, antropometry methods. The considerable diapason of the individual variability of the thyroid gland external structure depend with peculiarities of development and structure of form, structure of the lobes, presence or lack of pyramidal process, its size, arrangement, peculiarities of the isthmus of the gland. The forms of the thyroid gland individual variability connects with somatotypes.

Key words: thyroid gland, individual variability, morphology.

Поступила 06.05.2003

ИЗМЕНЕНИЕ СОДЕРЖАНИЯ БЕЛКОВ ОСТРОЙ ФАЗЫ В КРОВИ БОЛЬНЫХ ДИФТЕРИЕЙ И АНГИНОЙ

И.З. Каримов, А.А. Одинец, А.А. Дегтярева

Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского

Исследовано содержание в сыворотке крови позитивных белков острой фазы — С-реактивного белка (СРБ), церулоплазмينا, α_1 -антитрипсина (α_1 -АТ) и α_1 -кислого гликопротеина (α_1 -КГП) у больных дифтерией ротоглотки и стрептококковой ангиной в остром периоде и периоде реконвалесценции. Показано, что при дифтерии и ангине в разной степени увеличивается содержание в крови СРБ, причем в большей степени у первых. Уровень СРБ, α_1 -АТ и α_1 -КГП в крови больных дифтерией остается высоким и в периоде реконвалесценции. Измерение в крови концентрации α_1 -АТ может быть использовано в качестве дополнительного теста при дифференциальной диагностике дифтерии.

Ключевые слова: дифтерия, ангина, С-реактивный белок, церулоплазмин, α_1 -антитрипсин, α_1 -кислый гликопротеин.

Несмотря на значительное снижение заболеваемости дифтерией, актуальность изучения патогенетических особенностей этой инфекционной болезни сохраняется из-за развития осложнений, которые приводят к инвалидизации и зачастую к гибели больного. Накоплены достаточные знания по диагностике и лечению дифтерии, однако избежать развития специфических осложнений со стороны сердечно-сосудистой, нервной, мочевыделительной систем пока не удается. Столь важные задачи могут быть решены при углубленных исследованиях патогенетических механизмов дифтерии, обусловленных воздействием токсина на организм человека. Данные бактериологического анализа, до сих пор остающегося основным и даже единственным методом лабораторной диагностики дифтерии, получают лишь через несколько дней после взятия материала на исследование. Клиницист в подозрительных случаях вынужден принимать решение о применении специфической терапии, основываясь только на данных клинической диагностики. При довольно частой нетипичной картине заболевания это приводит либо к неоправданному введению в организм противодифтерийной сыворотки, либо к запаздыванию необходимого специфического лечения. В связи с этим остается актуальным поиск таких биохимических показателей, которые отражали бы особенности иммунного ответа, антиоксидантного гомеостаза и позволяли бы оценивать тяжесть течения и прогнозировать развитие осложнений.

Большинство работ, касающихся клинико-патогенетических особенностей дифтерии, посвящены характеристике специфического иммунитета, гуморальных факторов и показателей иммунитета, безусловно, играющих

важную роль в генезе заболевания. Следует отметить, что в последние годы изучение иммунопатогенеза дифтерии во многом определялось исследованиями, касающимися состояния клеточного и гуморального иммунитета [1–3]. В частности, о тяжести и прогнозе болезни судят по количеству Т-клеток и иммуноглобулинов М, А, G, хотя IgM, IgA, IgG, входящие в гамма-глобулиновую фракцию, в общем пуле белков в крови составляют почти такой же процент, что и α - и β -глобулиновые фракции, где белки острой фазы (БОФ) составляют основную часть. Более того, БОФ, являясь основными участниками первой неспецифической защитной реакции организма на патоген, в дальнейшем определяют адекватность специфического иммунного ответа.

Известно, что дифтерийный токсин, поступая в кровь, связывается с глобулинами и альбуминами [4, 5]. В результате исследования альбумина как основного отрицательного белка острой фазы некоторые авторы установили, что в начальный период дифтерии происходит снижение связывающей способности альбумина, общей и эффективной концентрации альбумина в большей степени, чем при ангине, причем в осложненных случаях степень снижения более выражена [6].

Вместе с тем надо учитывать, что стресс в результате инфекции, воспаления и повреждения может стимулировать, но не подавлять скорость синтеза альбумина [7], а концентрация альбумина и других негативных БОФ стремительно снижается из-за увеличенной скорости чрезкапиллярной утечки и повышенной скорости катаболизма [8, 9]. Между тем, уменьшение концентрации альбумина [6] приводит к снижению транспорта абсорбированных питательных веществ, гормонов, лекарств и т. п.

В связи с изложенным важно исследовать реакцию некоторых основных положительных БОФ, каждый из которых несет определенную функциональную нагрузку, то есть оказывает влияние на различные звенья патогенеза при инфекциях. Так, С-реактивный белок (СРБ) — главный участник в опсонизации; α_1 -антитрипсин (α_1 -АТ) — ингибитор протеиназ; α_1 -кислый гликопротеин (α_1 -КГП, орозомукоид) — влияет на иммунореактивность организма; церулоплазмин — антиоксидант, осуществляет транспорт и депонирование ионов меди. Необходимо учитывать и то, что данные белки обладают и иммуномодулирующим действием. В литературе, посвященной инфекционной патологии, часто реакция каждого из этих белков рассматривается обособленно, что не дает возможности составить более полное представление о них и особенностях их взаимоотношений.

Целью работы явилось комплексное исследование в динамике заболевания ряда положительных БОФ у больных с различными клиническими формами дифтерии и ангины.

Материал и методы. Обследовано 22 больных в возрасте 18–50 лет. Группа больных дифтерией ротоглотки составила 8 человек со среднетяжелым течением, из них локализованная дифтерия — у 5, субтоксическая дифтерия — у 3. В группу больных со стрептококковой ангиной вошло 14 человек, у всех отмечалось среднетяжелое течение. Диагностика и лечение больных было общепринятым. Забор крови осуществлялся в остром периоде заболевания, то есть в первые сутки госпитализации и в период реконвалесценции — для больных с ангиной (5–6-е сутки) и дифтерией (9–14-е сутки), когда больные не предъявляли жалоб, а локально патологических признаков не отмечалось. Контролем служили практически здоровые люди того же возраста (17 человек).

В сыворотке крови больных было измерено содержание СРБ методом радиальной им-

мунодиффузии по Манчини [10]; церулоплазмина (ЦП), α_1 -АТ и α_1 -КГП — методом ракетного иммуноэлектрофореза [11] с использованием специфических антител, полученных к электрофоретически чистым препаратам этих белков (антитела предоставлены отделом молекулярной генетики НИИ ИЭМ РАМН, г. С.-Петербург). В обеих группах количество больных по полу и возрасту было равномерно, что позволило провести анализ методом описательной и непараметрической статистики [12].

Результаты и их обсуждение. Исследования показали, что содержание СРБ в крови больных дифтерией увеличивается в остром периоде в 9 раз, при ангине — в 8 раз. В периоде реконвалесценции содержание СРБ у больных дифтерией продолжает оставаться на уровне, превышающем норму в два раза, в то время как у больных ангиной возвращается к норме (таблица).

Показано, что при дифтерии и ангине содержание ЦП в крови увеличивалось более чем в два раза в острой фазе заболевания и нормализовалось в периоде реконвалесценции.

Содержание α_1 -КГП и α_1 -АТ в крови больных ангиной несколько увеличивалось при поступлении в стационар и снижалось к периоду реконвалесценции до нормального уровня. При дифтерии концентрация α_1 -КГП в начале заболевания несколько увеличивалась, затем значительно возрастала в периоде реконвалесценции, а содержание α_1 -АТ в крови существенно возрастало в остром периоде (почти в три раза) и оставалось выше нормы в два раза в периоде реконвалесценции.

Сравнительный анализ полученных данных позволяет заключить, что повышение уровня БОФ в крови при дифтерии и ангине соответствует тяжести интоксикации при этих инфекциях. По-видимому, выраженное повышение уровня α_1 -АТ в крови при дифте-

Изменение содержания белков острой фазы (БОФ) в крови больных дифтерией и ангиной ($M \pm m$)

БОФ	Контроль (n=17)	Период	Дифтерия (n=8)	Ангина (n=14)
СРБ, мг/л	1,86±0,52	Острый	17,11±4,39**	15,07±3,91**
		Реконвалесценции	3,91±1,18*	2,35±0,61
ЦП, мг/100 мл	35,42±9,65	Острый	88,19±20,98**	74,38±19,07*
		Реконвалесценции	37,84±10,14	34,75±9,93
α_1 -АТ, мг/100 мл	195,56±34,8	Острый [#]	672,46±199,08**	312,25±78,07
		Реконвалесценции	381,34±108,95*	224,66±67,02
α_1 -КГП, мг/100 мл	65,36±24,45	Острый	88,13± 24,58	83,56±23,21
		Реконвалесценции [#]	124,18±39,41*	70,86±25,93

Примечание. Достоверность различий с нормой: * $p < 0,05$; ** $p < 0,001$; # достоверность различий с группой больных дифтерией ($p < 0,05$).

рии сопровождается дисбалансом между протеазами и ингибиторами последних, что можно отнести к одному из факторов, способствующих нарушению метаболизма сердечной мышцы. Не исключено также участие в поражении миокарда неиммунных комплексов, содержащих α_1 -АТ и иммуноглобулины [13].

Выводы

1. При дифтерии и ангине значительно, причем в разной степени, увеличивается со-

держание в крови исследованных острофазных белков, являющихся существенным неспецифическим фактором защиты организма при острых инфекциях.

2. У больных дифтерией ротоглотки уровень С-реактивных белков, α_1 -АТ и α_1 -КГП в крови остается высоким даже в периоде клинического выздоровления. Измерение в крови содержания α_1 -АТ может быть использовано в качестве дополнительного теста при дифференциальной диагностике дифтерии.

Список литературы

1. Асфандиярова Н.С., Чайцев В.Г., Шатров В.В. и др. Состояние иммунитета при дифтерии. Журн. микробиол. 1998; 4: 77–80.
2. Еремичева О.Ф., Николаева Е.Н., Новикова Т.А. и др. Показатели гуморального иммунитета больных осложненными формами токсической дифтерии. Эпидемиология и инфекционные болезни 1996; 2: 31–35.
3. Турьянов М.Х., Беляева Н.М., Царегородцев А.Д. и др. Дифтерия. М., 1996. 252 с.
4. Здановский Л.Г., Здановская М.В., Янковский Н.К. Структура и функции дифтерийного токсина. Молекул. генетика, микробиология и вирусология 1988; 12: 3–10.
5. Фаворова Л.А., Астафьева Н.В., Корженкова М.П. Дифтерия. М.: Медицина, 1988. 112 с.
6. Жукова Л.И., Козырева В.В., Тарасова Л.С. Связывающая способность альбумина сыворотки крови у больных дифтерией. Клини. лаб. диагностика 1999; 5: 16–19.
7. Farook J., Gazzard B., Phillips G. et al. The acute-phase protein response to human immunodeficiency virus infection in human subjects. Am. J. Physiol. 1999; 276, (Endocrinol. Metab. 39): 1092–1098.
8. Fleck A., Hawker F., Wallace P.I. et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminemia in disease and injury. Lancet 1985; 1: 781–784.
9. Jahoor F., Wykes L., Del Rosario M. et al. Chronic protein undernutrition and an acute inflammatory stimulus elicit different protein kinetic responses in plasma but not in muscle of piglets. J. Nutr. 1999; 129: 693–699.
10. Manchini G., Carbonera A.O., Heremans J.F. Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. Int. J. Immunochem. 1965; 2: 235–241.
11. Аксельсен Н., Крель И., Бееке Б. Руководство по количественному иммуноэлектрофорезу. Методы и применение. М.: Мир, 1977. 216 с.
12. Иванов Ю.И., Погорелюк О.Н. Статистическая обработка результатов медико-биологических исследований на микрокалькуляторах по программам. М.: Медицина, 1990. 224 с.
13. Ющук Н.Д., Филиппов П.Г. Поражение миокарда у больных дифтерией (обзор). Тер. архив 1997; 11: 10–14.

ЗМІНА ВМІСТУ БІЛКІВ ГОСТРОЇ ФАЗИ В КРОВІ ХВОРИХ НА ДИФТЕРІЮ І АНГІНУ

І.З. Карімов, О.А. Одінець, А.О. Дегтярьова

Досліджено вміст у сироватці крові позитивних білків гострої фази — С-реактивного білка (СРБ), церулоплазміну, α_1 -антитрипсину (α_1 -АТ) і α_1 -кислого глікопротеїну (α_1 -КГП) у хворих на дифтерію ротоглотки і стрептококову ангіну в гострому періоді і періоді реконвалесценції. Показано, що при дифтерії і ангіні в різному ступені збільшується вміст у крові СРБ, причому в більшому ступені у перших. Рівень СРБ, α_1 -АТ і α_1 -КГП у крові хворих на дифтерію залишається високим і в періоді реконвалесценції. Вимір у крові концентрації α_1 -АТ може бути використано як додатковий тест при диференціальній діагностиці дифтерії.

Ключові слова: дифтерія, ангіна, С-реактивний білок, церулоплазмін, α_1 -антитрипсин, α_1 -кислий глікопротеїн.

CHANGE OF CONTENTS OF ACUTE PHASE PROTEINS IN A BLOOD AT PATIENTS BY DIPHTEHERIA AND ANGINA

I.Z. Karimov, A.A. Odines, A.A. Degtyareva

The content of positive acute phase proteins — C-reactive protein (CRP), ceruloplasmin, α_1 -antitrypsin (α_1 -AT) and α_1 -acidic glycoprotein (α_1 -AGP) at the patients by diphtheria and streptococcal angina in the acute period desases and period of a reconvalescence was investigated. It is shown a different degree of increases the contents in a blood of CRP, but more at the patients by diphtheria. A level CRP, α_1 -AT and α_1 -AGP in a blood of the patients by diphtheria remains on the high level in the period of a reconvalescence. Determination of concentration α_1 -AT in blood can be useful as the supplementary test at differential diagnostics of diphtheria.

Key words: diphtheria, angina, C-reactive protein, ceruloplasmin, α_1 -antitrypsin, α_1 -acidic glycoprotein.

Поступила 11.02.2003

ПРИМЕНЕНИЕ ω -3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫХ ЖИРНЫХ КИСЛОТ В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

О.В. Грищенко, С.В. Коровай

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Приведены основные сведения о биологических свойствах ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), механизме их действия, основных аспектах применения препаратов ω -3 ПНЖК в акушерской практике. Данные препараты с достаточным клиническим эффектом применяются при гестозах, хронической плацентарной недостаточности, антифосфолипидном синдроме, аутоиммунных нарушениях, вирусной инфекции.

Ключевые слова: ω -3 полиненасыщенные жирные кислоты, беременность, простагландины, простаглицлин, тромбоксан A_2 , гестоз, артериальная гипертензия, новорожденные, эндотелий.

Внимание к изучению ω -3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) было инициировано исследованиями [1], в которых была установлена связь между низким уровнем сердечно-сосудистых заболеваний у гренландских эскимосов и высоким уровнем потребления ими морепродуктов со значительным содержанием ω -3 ПНЖК — около 5 г/сут.

ПНЖК — предшественники синтеза эйкозаноидов с разными биологическими свойствами. По общим признакам они объединены в семейства ω -3, ω -6 и ω -9 и относятся к незаменимым, так как ни одна животная клетка не способна их синтезировать. Линоленовая ЖК создает семейство ω -3, линолевая — ω -6. Линолевая кислота и ее производная — арахидоновая кислота содержатся в растительных маслах и жировых отложениях млекопитающих. Источником производных линоленовой ЖК — эйкозапентаеновой (ЭПК) и докозагексаеновой (ДГК) кислот являются глубоководные рыбы, которые аккумулируют диеновые ЖК из морских растений, и рыбные масла [2, 3].

Наиболее значимым в механизме действия ω -3 ПНЖК является их воздействие на метаболизм эйкозаноидов. В фосфолипидах мембран ЭПК, по липоксигеназному пути, метаболизируется в лейкотриены V серии — со слабыми воспалительными характеристиками по сравнению с производными арахидоновой ω -6 ПНЖК — лейкотриенами IV серии, являющимися мощными медиаторами активации лейкоцитов, хемотаксиса и дегрануляции. По циклооксигеназному пути ЭПК метаболизируется в триеновые простагландины, из которых наиболее интересными по своим свойствам являются простагландин I_3 (PG_{I_3}) и тромбоксан A_3 (TXA_3). По уровню биологической активности триеновые простагландины отличаются от своих диеновых аналогов. Метаболит АК —

TXA_2 является мощным вазоконстриктором, проагрегантом и триггером аритмий [4], а у TXA_3 подобные эффекты менее выражены. В то же время биологическая активность PG_{I_3} сопоставима с таковой PG_{I_2} , мощного вазодилатора и антиагреганта. Следовательно, увеличение образования триеновых простагландинов из ω -3 ПНЖК и соответствующее уменьшение синтеза диеновых конъюгат приводит к смещению суммарного баланса активности в сторону вазодилатации, уменьшению функциональной активности тромбоцитов [5].

Плазматические мембраны гренландских эскимосов характеризуются высоким содержанием ω -3 ПНЖК в фосфолипидах. Такие мембраны считаются «функциональным эталоном». При дефиците ω -3 ПНЖК их место занимают ω -6 и ω -9 ПНЖК. В связи с этим большое значение приобретает соотношение ω -6 и ω -3 ПНЖК в фосфолипидах мембран. В результате эпидемиологических исследований было выявлено, что у гренландских эскимосов это соотношение составляет 1 при смертности от сердечно-сосудистых заболеваний 7%. У европейцев и американцев в фосфолипидах мембран преобладает АК (26% по сравнению с 8,3% у эскимосов), а показатель ω -6/ ω -3 составляет 50 при смертности от сердечно-сосудистых заболеваний 45% [2, 6].

В последующие годы было проведено большое количество эпидемиологических исследований ω -3 ПНЖК, результаты которых свидетельствовали о снижении частоты внезапной смерти, общей смертности [7], риска смерти от ИБС на 26%, фатального инфаркта миокарда на 44% [8] при употреблении в пищу хотя бы одного рыбного блюда в неделю. Применение препарата ω -3 ПНЖК Omacor в исследовании GISSI-P снижало общую смертность на 20%, что позволило рекомендовать ω -3 ПНЖК в качестве препаратов вторичной про-

филактики инфаркта миокарда [9]. Эксперименты с моделями животных свидетельствуют, что уменьшение частоты внезапной коронарной смерти связано с предупреждением эктопических желудочковых аритмий, особенно фибрилляции желудочков [10], так как ω -3 ПНЖК снижают электрическую возбудимость кардиомиоцитов на 150 %, причем антиаритмическим действием ω -3 ПНЖК объяснены метаболиту ЭПК — простагландину I_3 [11] и одновременному снижению содержания в крови триггера аритмий и метаболита АК — ТХА_2 . Это поясняет, почему прием диетических ПНЖК предотвращает или значительно снижает риск возникновения внезапной коронарной смерти и фибрилляции желудочков [12, 13].

Растет число сведений о том, что ω -3 ПНЖК могут улучшать эндотелиальную функцию, наполнение левого желудочка, уменьшать образование атеросклеротических бляшек, снижать артериальное давление (АД). Доказано, что ЭПК и ДКЗ улучшают сосудистый ответ на вазодилатирующие стимулы даже у больных с дисфункцией эндотелия и сахарным диабетом [14, 15]. Данный эффект обеспечивается увеличением продукции оксида азота и подавлением процессов свободнорадикального окисления [16, 17].

ω -3 ПНЖК у здоровых лиц снижают АД без влияния на концентрацию инсулина и уровень гликемии [18]. Авторы [19] при изучении влияния ω -3 ПНЖК на уровень АД у больных гипертонической болезнью II стадии доказали, что прием 3,6 г ω -3 ПНЖК в сутки на протяжении четырех недель уменьшает АД на 6,5/4,0 мм рт. ст., причем за 3 месяца приема препарата уменьшается масса тела на (5,6 ± 0,8) кг, уровень триглицеридов на 38 %, при возрастании содержания антиатерогенных липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) на 24 % [14], а совместное применение препаратов ω -3 ПНЖК с ловастатином достоверно значимо снижает уровень общего холестерина, триглицеридов и увеличивает ЛПВП в сравнении с изолированным приемом ловастатина [20]. В связи с позитивным эффектом ω -3 ПНЖК при артериальной гипертензии, гиперлипидемии ПНЖК рекомендуются в качестве препаратов первичной профилактики атеросклероза и ИБС [21].

Кроме влияния на метаболизм липопротеидов, ω -3 ПНЖК достаточно эффективно снижают функциональную активность тромбоцитов [22], агрегацию эритроцитов [23], содержание фибриногена [24]. Они изменяют физико-химические свойства мембран, влияют на экспрессию рецепторов, модулируют клеточный ответ на экстрацеллюлярные сигналы, являются конкурентными антагониста-

ми ω -6-линолевой и арахидоновой ПНЖК в синтезе эйкозаноидов [25]. В течении процесса ишемия–реперфузия ω -3 ПНЖК оказывают положительное влияние на структуру кардиомиоцитов, улучшают сократимость миокарда, обеспечивают кардиопротективный и антиаритмический эффект [26]. Доказано положительное влияние препарата ω -3 ПНЖК Теком на течение нестабильной стенокардии [27].

Считается необходимым включение ω -3 ПНЖК в рацион питания всей семьи [28], в том числе детей и подростков [29], так как цель применения очищенных ПНЖК — обеспечить достаточное поступление ПНЖК у здоровых и предупредить мембранный дефицит ω -3 ПНЖК у больных.

С учетом уникальных биологических свойств ω -3 ПНЖК пристальное внимание было уделено их изучению при неосложненном и осложненном течении беременности. При неосложненном течении беременности спектр ПНЖК в организме матери относительно стабилен. Так, динамическое обследование беременных в сроки 13, 22 и 32 недели не выявило изменений ПНЖК [30]. В то же время перед родами отмечено снижение концентрации ДГК. При протеинурической гипертензии у беременных наблюдается снижение уровня ω -3 ДГК и ЭПК и повышение содержания арахидоновой кислоты [31]. Авторы [32] показали наличие тесной корреляционной связи между низким уровнем ω -3 ПНЖК в эритроцитах матери и высокой частотой развития протеинурической гипертензии. В зависимости от содержания ω -3 и ω -6 ПНЖК в фосфолипидах эритроцитов беременные были разделены на группы с низким, средним и высоким содержанием ПНЖК. У беременных с низким содержанием ПНЖК (6,23 %) протеинурическая гипертензия встречалась в 7,6 раз чаще, чем у беременных с высоким содержанием ω -3 ПНЖК (8,5 %). Авторы показали, что повышение соотношения между ω -3 и ω -6 ПНЖК на 15 % снижало относительный риск развития протеинурической гипертензии на 46 %.

ω -3 ПНЖК необходимы также для нормального развития плода и новорожденного, ДГК является важнейшим компонентом фосфолипидов мембран клеток мозга, синапсов, фоторецепторов, определяет процессы миелинизации и нейромедиации в мозге, влияет на процессы памяти и обучение [33]. Концентрация ДГК в фосфолипидах мембран различных тканей новорожденных отражала содержание этой кислоты в пищевом рационе матери и возрастала в фосфолипидах нейронов головного мозга на протяжении III триместра беременности в 3–5 раз. ω -3 ПНЖК вовлекаются в процессы дифференциации и метаболизма костной ткани [34]; они влияют на процессы

развития зрительной системы плода [35], а их низкий уровень предопределяет понижение остроты зрения, а также ряд нарушений, выявляемых на ретинограммах у детей с очень низкой массой тела. Основным переносчиком ДГК от плаценты к плоду являются эритроциты плода [36]. Содержание ДГК в эритроцитах новорожденных, диета матерей которых в качестве единственного источника ω -3 ПНЖК содержала ω -линоленовую кислоту, было значительно ниже, чем у детей, матери которых получали ДГК [37]. У новорожденных с малой массой тела в отличие от новорожденных, чья масса тела превышает 2500 г, в фосфолипидах эритроцитов пуповинной крови отмечен более низкий уровень ДГК и АК и более высокий эйкозатриеновой кислоты, являющейся индикатором суммарной недостаточности ω -3 и ω -6 ПНЖК, а у матерей, родивших детей с низкой массой тела, содержание ДГК и АК было достоверно ниже, чем у матерей, родивших детей с нормальной массой тела [38]. Интересными являются данные исследования [39], показавшие, что у недоношенных детей содержание ω -3 и ω -6 ПНЖК в фосфолипидах эритроцитов ниже, чем у их матерей, тогда как у доношенных детей наблюдалась обратная зависимость, а соотношение ω -6 АК/ ω -3 ДГК смещено в сторону АК. Авторы делают вывод, что повышение содержания АК и соотношения ω -6/ ω -3 ПНЖК в эритроцитах матери и плода является фактором риска преждевременных родов. Положительную корреляцию между достаточным поступлением в организм ω -3 ПНЖК и нормальной продолжительностью беременности обнаружили авторы [40], что позволило им сделать заключение о перспективе разработки новых терапевтических режимов для беременных женщин с целью предотвращения преждевременных родов.

При смещении отношения ω -3/ ω -6 ПНЖК в сторону преобладания ω -3 ПНЖК увеличивается содержание простагландина I_3 , оксида азота, фибринолитической активности с одновременным снижением синтеза TXA_2 , синтеза лейкотриенов IV серии, концентрации атерогенных липопротеидов, концентрации фибриногена, вязкости крови [41], что обеспечивает улучшение параметров кровообращения в системе мать–плацента–плод.

К настоящему моменту проведено достаточное количество исследований применения ω -3 ПНЖК при различном течении беременности.

У беременных группы высокого риска применение ω -3 ПНЖК способствует снижению частоты хронической плацентарной недостаточности на 11,6 % по сравнению с плацебо [42]. Физиологическая беременность сопровождается умеренным повышением уровней

холестерина и триглицеридов. Изменения концентрации липидов связано с увеличением содержания липопротеидов как низкой и очень низкой плотности, так и высокой [43] из-за снижения активности печеночной липазы под воздействием возрастающего во время беременности синтеза эстрогенов. Показано, что при гестационной гипертензии по сравнению с физиологической беременностью содержание триглицеридов, общего холестерина и липопротеидов очень низкой плотности в сыроворотке крови находится на более высоком уровне, а уровень ЛПВП — на более низком, причем данный дисбаланс прогрессирует по мере увеличения сроков беременности [44]. Тромбоциты, перегруженные холестерином, более чувствительны к индукторам агрегации, в частности к АДФ и адреналину. Использование ω -3 ПНЖК у беременных группы высокого риска развития хронической плацентарной недостаточности сопровождалось снижением концентрации триглицеридов на 29,2 % и холестерина липопротеидов очень низкой плотности на 27,3 %, нормализацией параметров кровообращения в системе мать–плацента–плод [42].

Назначение препарата Алсеп в суточной дозе 1,6 г ω -3 ПНЖК на протяжении III триместра беременности приводило к достоверному снижению содержания в моче метаболита TXA_2 (11-дегидротромбоксана B_2) в среднем с 1606 до 779 пг/мл, тогда как у беременных, не получавших ω -3 ПНЖК, уровень экскреции метаболита TXA_2 оставался стабильным до момента родов [45]. При назначении в рамках рандомизированного исследования ω -3 ПНЖК в суточной дозе 2,7 г (препарат Пикасол) наблюдалось достоверное повышение уровня метаболитов TXA_3 и PG_{13} уже спустя 3 недели после начала приема препарата. Концентрация указанных метаболитов достигала максимума к 37-й неделе беременности и в 2–3 раза превышала аналогичные показатели в контрольной группе. При исследовании пуповинной крови новорожденных наименьший уровень TXB_2 был выявлен в группе детей, чьи матери получали пикасол [46].

С учетом гипотензивного эффекта ω -3 ПНЖК у больных с артериальной гипертензией были проведены рандомизированные исследования по применению препарата Пикасол у беременных высокого риска развития гипертензивных осложнений. Использование препарата в суточной дозе 3 г [47] и 2,7 г [48] ПНЖК на протяжении II и III триместров беременности не выявило снижения частоты и степени гипертензивных нарушений, характера перинатальных исходов и продолжительности беременности в основных группах по сравнению с исходными. Необходимо отметить, что ги-

потензивный эффект у больных с артериальной гипертензией вне беременности достигался при назначении более высоких доз ω -3 ПНЖК и более длительное время [19]. Тем не менее подтверждением того факта, что ω -3 ПНЖК способствуют снижению повышенной чувствительности гладкомышечных клеток к контрактильному действию ангиотензина II, служат результаты исследования по применению препарата Omega-3 700 в суточной дозе 3,2 г ЭПК в течение 28 дней в сроки 24–32 недели беременности, показавшие достоверное повышение эффективной прессорной дозы ангиотензина II при проведении ангиотензинового теста [с (13,6+6,3) до (35,8+15,9) нг/кг/мин] [49].

Включение препарата ω -3 ПНЖК Эйконол в III триместре беременности в комплекс препаратов, используемых при лечении гестоза, приводило к достоверному повышению антиоксидантной активности крови и снижению уровня малонового диальдегида [50]. О положительном влиянии эйконола на метаболизм простаноидов свидетельствует тот факт, что у беременных во время приема препарата снижается тромбосан-простаглицлиновый индекс [51]. Имеются сообщения о снижении частоты развития гестоза в 1,7 раза и особенно его средних и тяжелых форм (в 2,9 раза) у гучных больных с гипертонической болезнью под влиянием сбалансированной диеты с включением эйконола в дозе 6 г/сут в комплексе с низкими дозами аспирина при назначении на протяжении восьми недель II триместра беременности [52].

Имеются данные об успешном применении ω -3 ПНЖК у беременных с привычным невынашиванием на фоне антифосфолипидного синдрома. Назначение ω -3 ПНЖК в суточной дозе 5,1 при соотношении ЭПК и ДГК, равном 1,5 : 1, с ранних сроков беременности способствовало рождению живых детей в исходе 22 из 23 беременностей. В этом исследовании у 19 женщин удалось пролонгировать беременность до 37 недель и более, и все родившиеся в срок новорожденные имели массу тела более 2500 г [53].

Снижение частоты проявлений угрозы прерывания беременности под воздействием препарата Пикасол в суточной дозе 2,7 г ω -3 ПНЖК может быть объяснено влиянием ω -3 ПНЖК на метаболизм простагландинов, воздействующих на уровень маточной активности. PGE₂ и PGE_{2 α} вызывают сокращения миометрия и ускоряют созревание шейки матки. Известна роль данных простагландинов в инициировании спонтанных родов у беременных [54]. Перед началом родов в плазме крови и амниотической жидкости отмечается небольшое увеличение концентрации простагландинов E₂ и F_{2 α} ω -3 ПНЖК способны подав-

лять синтез диеновых простагландинов, являющихся триггерами родовой деятельности, и увеличивать содержание триенового простаглицлина (PG₁₃), который так же, как и его диеновый аналог, способствует релаксации миометрия. Именно с этих позиций можно объяснить результаты исследований [55] по применению пикасола в суточной дозе 2,7 г ω -3 ПНЖК с 30-й недели беременности. Авторы обнаружили, что назначение препарата способствовало не только рождению детей с более высокой массой тела, но и достоверному пролонгированию беременности, так как увеличение массы новорожденных под влиянием ω -3 ПНЖК может быть следствием как улучшения кровообращения в маточно-плацентарном бассейне в связи с улучшением реологических свойств крови, функции эндотелия, снабжения плода кислородом и пластическими материалами, так и снижения синтеза простаглицлинов, являющихся триггерами родовой деятельности.

Существуют опасения по поводу возможного выраженного влияния ω -3 ПНЖК на объем послеродовой кровопотери [56]. Однако исследования [42] свидетельствуют об одинаковых, находящихся в пределах физиологической нормы объемах кровопотери в родах у пациенток, принимавших ω -3 ПНЖК, и пациенток, получавших плацебо.

Перспективным является применение ω -3 ПНЖК при беременности, осложненной аутоиммунными нарушениями, с учетом влияния ω -3 ПНЖК на метаболизм лейкотриенов. Такой вывод можно сделать на основании результатов успешного применения ω -3 ПНЖК в лечении заболеваний, характеризующихся иммунными нарушениями [57].

Существует еще одна область применения ω -3 ПНЖК при беременности. Речь идет о вирусной плодово-материнской инфекции. Роль вирусных инфекций в развитии поражений эндотелия сосудов, в том числе маточно-плацентарного бассейна, не вызывает сомнения [58]. В популяции людей распространено инфицирование вирусами герпеса I, II типов, цитомегалии. В клетках сосудов вирус простого герпеса приводит к аккумуляции липидов, индуцирует адгезию гранулоцитов и моноцитов, способствует чрезмерной генерации тромбина, уменьшению выработки простаглицлина [59]. Цитомегаловирусы индуцируют воспаление, адгезию моноцитов, лимфоцитов, гранулоцитов, что приводит к повреждению эндотелия [60]. Латентная и персистирующая инфекция гладкомышечных клеток, ее генерализация, повреждение отдельных локусов вдоль кровеносных сосудов индуцирует трансформацию эндотелиоцитов, изменения метаболизма холестерина.

При вирусных инфекциях возникают изменения липидного состава мембран клеток, в том числе эндотелиоцитов. Эти изменения могут способствовать увеличению дисфункции эндотелия и, как следствие, уменьшению способности сосудистой стенки к расслаблению, возрастанию прилипания моноцитов к эндотелию, адгезии тромбоцитов, риска тромбообразования. Липидомодулирующие эффекты, вызванные вирусами, заключаются в повышении содержания ω -6 ПНЖК, суммы ненасыщенных и полиненасыщенных ЖК, что способствует увеличению проницаемости мембран

и проникновению вирусов в клетку [37]. Эти факты позволяют оценить ω -3 ПНЖК с точки зрения целесообразности применения их в случаях осложнения беременности вирусной плодово-материнской инфекцией [61].

Таким образом, применение ω -3 ПНЖК является оправданным как при неосложненном, так и при осложненном течении беременности. С учетом уникальных биологических свойств ω -3 ПНЖК, отсутствия тератогенного действия дальнейшее изучение возможности применения препаратов ω -3 ПНЖК при беременности является, безусловно, перспективным.

Список литературы

1. *Bang H.O.* Dietary fish oil in the prevention and management of cardiovascular and other diseases. *Comprehensive therapy* 1990; 16, 5: 31–35.
2. *Омега-3 ПНЖК.* Новый лекарственный препарат Теком. Под ред. Ю.И. Феценко и В.К. Гаврисюка. К., 1996. 124 с.
3. *Тимов В.Н.* Патогенез атеросклероза для XXI века (обзор литературы). *Клин. лаб. диагностика* 1998; 1: 3–10.
4. *Киношенко Е.И.* Тромбоцитарный гемостаз при инфаркте миокарда. *Клин. медицина* 1997; 75, 10: 21–27.
5. *Reilly M., Fitzgerald G.A.* Cellular activation by thromboxane A2 and other eicosanoids. *Eur. Heart J.* 1993; 14 (Suppl. K): 88–93.
6. *Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Бронникова Е.П., Манчук В.Т.* Механизм нормолипидемии у северных народностей. *Клин. медицина* 1999; 2: 38–39.
7. *Segal-Isaakson E., Wylie-Rosset J.* The cardiovascular effects of fish oil and Omega-3 fatty acids. *Heart disease* 1999; 1: 149–154.
8. *Daviglus M., Stamler T., Orenica A. et al.* Fish consumption and the 30-year risk of fatal myocardial infarction. *New Engl. J.* 1997; 336, 15: 1046–1063.
9. *Abhyankar B.* Further reduction in mortality following myocardial infarction. *Hosp. Med.* 2002; 63, 10: 610–614.
10. *Billman G.E., Kang J.X., Leaf A.* Prevention of sudden cardiac death by dietary pure omega-3 polyunsaturated fatty acids in dogs. *Circulation* 1999; 99, 18: 2452–2457.
11. *Leaf A., Kang J.X., Xiao Y., Billman G.E.* N-3 fatty acids in the prevention of cardiac arrhythmias. *Lipids* 1999; 34 (Suppl.): S187–S189.
12. *Charnock J.S.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids and ventricular fibrillation: the possible involvement of eicosanoids. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 1999; 61, 4: 243–247.
13. *Vills S., Calabresi L., Chiesa S. et al.* Omega-3 fatty acids ethyl esters increases heart rate variability in patients with coronary disease. *Pharmacol. Res.* 2002; 45, 6: 475.
14. *Mori T.A., Bao D.Q., Burke V. et al.* Dietary fish as a major component of a weight loss diet: effect on serum lipids, glucose and insulin metabolism in overweight hypertensive patients. *Am. J. Clin. Nutr.* 1999; 70, 5: 817–825.
15. *Mueller B.A., Talbert R.L.* Biological mechanisms and cardiovascular effects of omega-3 fatty acids. *Clin. Pharmacy* 1998; 7: 795–807.
16. *Harris W.S.* N-3 fatty acids and human lipoprotein metabolism: an update. *Lipids* 1999; 34 (Suppl.): S327–S328.
17. *Schneider S.M., Fung V.S., Palmblad J., Babior B.M.* Activity of leukocyte NADPH oxidase in whole neutrophils and cell-free neutrophil preparations stimulated with long-chain polyunsaturated fatty acids. *Inflammation* 2001; 25, 1: 17–23.
18. *Lahos S., Alonso R., Porres A., Mata P.* Las dietas enriquecidas en acidos grasos monoinsaturados y acidos grasos poliinsaturados omega disminuyen la presion arterial, sin modificar la concentracion de insulina plasmatica en sujetos sanos. *Med. Clin.* 1999; 112, 4: 133–137.
19. *Morris M.C., Sacks F., Rosher B.* Does fish oil lower blood pressure? A meta-analysis of controlled trials. *Circulation* 1993; 88: 523–533.
20. *Durrington P.N., Bhatnagar D., Maskness M.I. et al.* An omega-3 polyunsaturated fatty acid concentrate administered for one year decreased triglycerides in simvastatin treated patients with coronary heart disease and persisting hypertriglyceridaemia. *Heart* 2001; 85, 5: 544–548.
21. *Harper C.R., Jacobson T.A.* The fats of life: the role of omega-3 fatty acids in prevention of coronary heart disease. *Arch. Intern. Med.* 2001; 161, 18: 2185–2192.
22. *Hansen R.A., Savage C.J., Reidlinger K. et al.* Effects of dietary flaxseed oil supplementation on equine plasma fatty acid concentrations and whole platelet aggregation. *J. Vet. Intern. Med.* 2002; 16, 4: 457–463.
23. *Ho M., Maple C., Bancroft A. et al.* The beneficial effects of omega-3 and omega-6 essential fatty acids supplementation on red blood cell rheology. *Prostaglandin Leukot. Essent. Fatty Acids* 1999; 61, 1: 13–17.

24. *Nieuwenhuys C.M., Hornstra G.* The effects of purified eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids on arterial thrombosis tendency and platelet function in rats. *Biochim. Biophys. Acta* 1998; 1390, 3: 313–322.
25. *Тимов В.Н.* Биологическое обоснование применения полиненасыщенных жирных кислот семейства ω -3 в профилактике атеросклероза. *Вопросы питания* 1999; 3: 34–41.
26. *Goel D.P., Maddaford T.J., Pierce G.N.* Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acids on cardiac sarcolemmal Na/H exchange. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2002; 283, 4: H1688–H1894.
27. *Кротенко О.В.* Зміни ліпідного метаболізму у хворих на нестабільну стенокардію на фоні Коксакі В вірусної інфекції та їх терапевтична корекція: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2001. 23 с.
28. *Ford F.* Health benefits of omega-3 for the whole family. *J. Fam. Health Care* 2002; 12, 4: 91–93.
29. *Harel Z., Riggs S., Vaz R. et al.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids in adolescents: knowledge and consumption. *J. Adolesc. Health.* 2001; 28, 1: 10–15.
30. *Al M.D.M., van Hauwelingen A.C., Badart-Smook A. et al.* The essential fatty acid status of mother and child in pregnancy induced hypertension. *Am. J. Obstet. Gynec.* 1995; 172, 5: 1605–1614.
31. *Wang Y., Kay H.H., Killam A.P.* Decreased level of polyunsaturated fatty acids in preeclampsia. *Am. J. Obstet. Gynec.* 1991; 164: 812–818.
32. *Williams M.A., Zingheim R.W., King I.B., Zebelman A.M.* Omega-3 fatty acids in maternal erythrocytes and risk of preeclampsia. *Epidemiology* 1995; 6, 3: 232–237.
33. *Freeman M.P.* Omega-3 fatty acids in psychiatry: a review. *Ann. Clin. Psychiatry* 2000; 12, 3: 159–165.
34. *Watkins B.A., Li Y., Lippman H.E., Seifert M.F.* Omega-3 polyunsaturated fatty acids and skeletal health. *Exp. Biol. Med.* 2001; 226, 6: 485–497.
35. *San Giovanni J.P., Parra-Cabrera S., Colditz G.A. et al.* Meta-analysis of dietary essential fatty acids and long-chain polyunsaturated fatty acids as they relate to visual resolution acuity in healthy preterm infants. *Pediatrics* 2000; 105, 6: 1292–1298.
36. *Salvig J.D., Olsen S.F., Secher N.J.* Effects of fish oil supplementation in late pregnancy on blood pressure: a randomized controlled trial. *Brit. J. Obstet. Gynec.* 1996; 103, 6: 529–533.
37. *Carlson S.E., Salem N.J.* Essentiality of ω -3 fatty acids in growth and development of infants: Health Effects of ω -3 Polyunsaturated Fatty Acids in Seafoods. Basel, Switzerland, 1991: 74–86.
38. *Crowford M.A., Doyle W., Dryry P. et al.* ω -3 and ω -6 fatty acids during early human development. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1989; 87: 7902–7906.
39. *Araya A.J., Rojas Garcia M., Fernandez F.P., Mateluna A.A.* Diferencias en la composición porcentual de los poliinsaturados de cadena larga en eritrocitos materno-fetales en nacimientos de término o pretermino en humanos. *Arch. Latinoam. Nutr.* 1998; 48, 3: 210–215.
40. *Baguma-Nibasheka M., Brenna J.T., Nathanielsz P.W.* Delay of preterm delivery in sheep by omega-3 long-chain polyunsaturates. *Biol. Reprod.* 1999; 60, 3: 698–701.
41. *Durr M.L.* Lessons from the story of n-3 fatty acids. *Am. J. Clin. Nutr.* 2000; 71 (Suppl.): 397S–398S.
42. *Павлович С.В.* Значение n-3 полиненасыщенных жирных кислот в профилактике плацентарной недостаточности у беременных высокого риска: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997. 23 с.
43. *Piechota W., Staszewski A.* Reference ranges of lipids and apolipoproteins in pregnancy. *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Med.* 1992; 45: 27–35.
44. *Gratacos E., Caslas E., Sanlehy C. et al.* Variation in lipid level during pregnancy in women with different types of hypertension. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 1996; 75: 896–901.
45. *Schiff T., Ben-Baruch G., Barkai G. et al.* Reduction of thromboxane A₂ synthesis in pregnancy by polyunsaturated fatty acids supplements. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 168: 122–124.
46. *Sorensen J.D., Olsen S.F., Pedersen A.K. et al.* Effect of fish oil supplementation in the third trimester of pregnancy on prostacyclin and thromboxane production. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993; 168: 915–922.
47. *Bulstra-Ramakers M.T.E.W., Huisjes H.J., Visser G.H.A.* The effect of 3g eicosapentaenoic acid daily on recurrence of intrauterine growth retardation and pregnancy induced hypertension. *Brit. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 102, 2: 123–126.
48. *Onwude J.L., Lilford R.J., Secher N.J.* A randomized double placebo controlled trial of fish oil in high risk pregnancy. *Brit. J. Obstet. Gynecol.* 1995; 102, 2: 95–100.
49. *Adair C.D., Sanches-Ramos L., Briones D.L., Ogburn P.* The effect of high dietary n-3 fatty acids supplementation on angiotensin II pressor response in human pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 175: 688–691.
50. *Мурашко Л.Е., Конь И.Я., Иванова О.Л. и др.* Влияние эйкозола на перекисное окисление липидов в крови беременных женщин с гестозами. *Проблемы ОПГ-гестозов. Чебоксары, 1996: 162.*
51. *Мурашко Л.Е., Сокур Т.Н., Иванова О.Л., Конь И.Я.* Влияние эйкозола на баланс эйкозаноидов при гестозах легкой и средней степени тяжести: Тез. Международн. симпозиума «Новые подходы к диагностике, профилактике и лечению гестозов». М., 1997: 112–114.
52. *Шехтман М.М., Расул-Заде Ю.Г.* Профилактика гестоза комбинированной терапией с эйкозолем. Там же: 114.
53. *Rossi E., Costa M.* Fish oil derivatives as a prophylaxis of recurrent miscarriage associated with antiphospholipid antibodies (APL): a pilot study. *Lupus* 1993; 2, 5: 319–323.
54. *Венцовский Б.М., Резниченко Г.И., Резниченко Ю.Г.* Простагландины в системе мать–плацента–плод при фетоплацентарной недостаточности. *Акуш. и гинекол.* 1994; 3: 48–50.
55. *Olsen S.F., Sorensen J.D., Secher N.J. et al.* Randomized controlled trial of effect of fish oil supplementation on pregnancy duration. *Lancet* 1992; 339: 1003–1007.
56. *Olsen S.F.* Consumption of Marine n-3 fatty acids during pregnancy as a possible determinant of birth weight. *Epidem. Rev.* 1993; 15, 2: 399–413.

57. *Kankaanpaa P., Sutas Y., Salminen S. et al.* Dietary fatty acids and allergy. *Ann. Med.* 1999; 31, 4: 282–287.

58. *Tanaka K., Lou J., Taked K. et al.* Effect of human cytomegalovirus immediate — early proteins on p53-mediated apoptosis in coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 1999; 99, 13: 1556–1559.

59. *Перемот С.Д., Целуйко В.И., Смелянская М.В., Рудык Ю.С.* Влияние представителей Herpesviridae на течение ИБС. *Укр. кардіол. журн.* 2000; 3: 30–34.

60. *Melnick J., Adam E., Debakey M.* Cytomegalovirus and atherosclerosis. *Eur. Heart J.* 1993; 14 (suppl. K): 30–38.

61. *Коровай С.В.* Перспективи застосування ω -3 поліненасичених жирних кислот при вірусній плодово-материнській інфекції. *Матер. підсумкової конференції молодих вчених ХМАПО «Нові технології в медицині»*. Харків, 2002: 26.

ЗАСТОСУВАННЯ ω -3 ПОЛІНЕНАСИЧЕНИХ ЖИРНИХ КИСЛОТ В АКУШЕРСЬКІЙ ПРАКТИЦІ

О.В. Грищенко, С.В. Коровай

Наведені основні відомості про біологічні властивості ω -3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), механізм їхньої дії, основні аспекти застосування препаратів ω -3 ПНЖК в акушерській практиці. Дані препарати з достатнім клінічним ефектом застосовуються при гестозах, хронічній плацентарній недостатності, антифосфоліпідному синдромі, аутоімунних порушеннях, вірусній інфекції вагітних.

Ключові слова: ω -3 поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК), вагітність, простагландини, простациклін, тромбоксан A_2 , гестоз, артеріальна гіпертензія, новонароджені, ендотелій.

USE OF ω -3 UNSATURATED FATTY ACIDS IN OBSTETRICS PRACTICE

O.V. Grishenko, S.V. Korovai

The fundamental informations about biological properties ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFA), mechanism of their action, fundamental aspects of application of preparations ω -3 PUFA in obstetrics practice are presented. The given preparations with sufficient clinical effect are applied at pregnancy-induced hypertension, antiphospholipid syndrom, chronic placental failure, autoimmune disorders, virus infections.

Key words: ω -3 polyunsaturated fatty acids (PUFA), pregnancy, prostaglandins, prostacyclin, thromboxane A_2 , neonates, arterial hypertension pregnancy-induced, endothelium.

Поступила 27.01.2003

ЗМІНИ ЛІПОПРОТЕЇНІВ ВІДОКРЕМЛЕНОЇ СИРОВАТКИ КРОВІ ХВОРИХ НА СУДИННУ ДЕМЕНЦІЮ

Г.Х. Божко, В.С. Чурсіна, Л.А. Лапшина

Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України, м. Харків

Досліджували методом градієнтного гель-електрофорезу перерозподіл фракцій ліпопротеїнів (ЛП) відокремленої сироватки крові хворих на судинну деменцію, деменцію Альцгеймера та з хронічними порушеннями кровообігу мозку, у яких були відсутні ознаки деменції. З'ясували, що в руслі крові хворих на судинну деменцію у порівнянні з хронічною цереброваскулярною патологією атеросклеротичного і гіпертонічного походження на тлі розбірливого пригнічення спостерігаються певні відмінності процесів перетворення ліпопротеїнів. Аналіз перерозподілу ліпопротеїнів відокремленої сироватки крові хворих на деменцію Альцгеймера свідчить про специфічні порушення обміну ліпопротеїнів, які полягали в блокуванні кінцевої стадії синтезу ЛПНЩ і пригніченні етерифікації холестеролу в складові ЛПВЩ₃.

Ключові слова: ліпопротеїни, судинна деменція, деменція Альцгеймера, дисциркуляторна енцефалопатія.

Серед медичних проблем сучасної популяції людства істотну вагу нарівні з деменцією Альцгеймера набуває судинна деменція. Відомо, що недоумство за судинною деменцією спричинює патологія судин головного мозку [1, 2]. У той же час переконливо доведено, що в патогенезі цереброваскулярних захворювань значне місце посідають зміни обміну ліпопротеїнів [3]. Нами опрацьований метод аналізу ліпопротеїнів, який дозволяє виключити участь тканинних механізмів метаболізму та з'ясувати процеси, що притаманні лише відокремленій сироватці крові [4]. У даній роботі ставили за мету на підставі застосування цього методу дослідити кількісні зміни ліпопротеїнів відокремленої сироватки крові хворих на судинну деменцію та порівняти їх з тими, що відбуваються у хворих на деменцію Альцгеймера і дисциркуляторну енцефалопатію атеросклеротичної та гіпертонічної генези за відсутності ознак деменції.

Матеріал і методи. Досліджували сироватку крові 18 осіб чоловічої і жіночої статі віком (65,4±4,3) років, які страждали на судинну деменцію. Загальну групу хворих з судинною деменцією на підставі клінічних і параклінічних методів поділили на дві підгрупи по 9 осіб в кожній. В одну з них залучали хворих, недоумство яких супроводжувалося переважно церебральним атеросклерозом. Другу підгрупу складали пацієнти, які страждали здебільшого на гіпертонічну хворобу. 22 особи віком (67,0±3,9) років хворіли на дисциркуляторну енцефалопатію. У половини з них спостерігалися хронічні порушення кровообігу атеросклеротичної генези, у іншій половині — гіпертонічної. До роботи залучалися лише хворі

на дисциркуляторну енцефалопатію, у яких були відсутні ознаки деменції. Група хворих на деменцію Альцгеймера складалася із 21 особи тієї чи іншої статі віком (61,4±4,6) років. За контроль правила сироватка крові 14 здорових донорів віком (57,0±3,5) років.

Сироватку отримували шляхом центрифугування крові протягом 10 хв (5 с⁻¹, 4 °С). Зразки сироватки поділяли на дві половини, одну з яких поміщали в холодильну камеру (від 0 до -2 °С), тим часом іншу витримували добу в термостаті при температурі 37 °С. Вживали заходи запобігання бактеріального забруднення зразків [5]. Гель-електрофорез здійснювали за методом [4]. Визначали апоВ-вмісні ліпопротеїни: хіломікрони, ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ), проміжної щільності (ЛППЩ) та низької (ЛПНЩ). До апоА-вмісних ліпопротеїнів належали субфракції ліпопротеїнів високої щільності: ЛПВЩ_{2в}, ЛПВЩ_{2а}, ЛПВЩ₃. Одержані дані опрацьовували, користуючись методом Стьюдента-Фішера.

Результати та їх обговорення. Перерозподіл фракцій ліпопротеїнів внаслідок добової інкубації сироватки крові при 37 °С відображає процеси, які відбуваються саме в крові без участі тканинних механізмів обміну речовин. Наявність перерозподілу свідчить про результати дії ферментів перетворення холестеролу і тригліцеролів у складові білково-ліпідних комплексів. Відносні величини вмісту кожної фракції у порівнянні з величиною, яка спостерігалася в інтактній сироватці крові (без інкубації), наведені в таблиці.

Отримані результати свідчать, що загальною кількістю досліджуваних фракцій ліпопро-

Перерозподіл фракцій ліпопротеїнів у сироватці крові здорових та хворих осіб після її інкубації протягом доби при 37 °С (у % до значення інтактної сироватки крові ($M \pm m$))

Фракція ліпопротеїнів	Донори, контроль	Судинна деменція		Дисциркуляторна енцефалопатія		Деменція Альцгеймера
		атеросклероз	гіпертонічна хвороба	атеросклероз	гіпертонічна хвороба	
Хіломікрони	100±5,1	80±3,4*	104±5,1	75±3,6*	75±3,1	55±2,2
ЛПДНЩ	80±3,0*	79±3,0*	95±4,7	86±3,1	56±2,1*	56±2,2*
ЛППЩ	28±2,0*	81±3,1*	80±2,4*	83±3,1	73±2,8*	301±9,6*
ЛПНЩ	184±1,6*	119±5,3	107±5,2	118±5,2	140±6,5*	112±5,1
ЛПВЩ _{2в}	60±3,0*	93±4,6	89±4,1	113±5,2	99±4,8	75±3,1*
ЛПВЩ _{2а}	138±7,1*	83±3,2	97±4,2	87±4,6	91±4,7	81±3,3*
ЛПВЩ ₃	45±2,1*	106±5,1	85±4,0	85±4,6	107±4,7	128±5,2*

* $p < 0,05$; зміни достовірні у порівнянні з контролем.

теїнів достовірно не змінювалася як у здорових осіб, так і у хворих всіх груп. Отже, значимо, що в подальшому обговоренні йдеться саме про перерозподіл фракцій за відсутності змін загальної кількості ліпопротеїнів.

За температурної інкубації сироватки крові здорових осіб кількість ЛПДНЩ зменшувалася на 20 %. Значно більшою мірою знижувався рівень ЛППЩ. На відміну від цих фракцій ліпопротеїнів спостерігалось зростання на 84 % кількості ЛПНЩ. Поміж апоА-вмісних ліпопротеїнів у здорових осіб за температурної інкубації відбувалося зменшення вмісту субпопуляцій ЛПВЩ_{2в} і ЛПВЩ₃. Натомість на 38 % збільшувалася концентрація ЛПВЩ_{2а}. На підставі одержаних результатів вважали, що у здорових осіб *in vitro* відбувається інтенсивне перетворення апоВ- та апоА-вмісних класів ліпопротеїнів. Беручи до уваги дані [6, 7] і власні результати, можна припустити, що під час інкубації внаслідок активності ліполітичних ферментів утворюються ЛПНЩ. Оскільки вони не надходять до тканин, їхня концентрація в сироватці крові збільшується. Внаслідок етерифікації холестеролу в складові ЛПВЩ₃ вміст цієї фракції знижується. Отже, можна вважати, що основні чинники перерозподілу ліпопротеїнів сироватки крові *in vitro* полягають у підвищенні кількості ЛПНЩ та зниженні ЛПВЩ₃.

Одержані результати свідчать, що у хворих на судинну деменцію відсутні статистично достовірні зміни концентрації зазначених фракцій ліпопротеїнів. На відміну від здорових осіб як за переважання ознак атеросклерозу в клінічній картині судинної деменції, так само за переважання синдромів гіпертонічної хвороби рівень ЛПНЩ і ЛПВЩ₃ сироватки крові не змінювався внаслідок інкубації *in vitro* і коливався близько позначки 100 %. Отже, з'ясувалося, що при судинній деменції

в руслі крові спостерігається істотне гальмування процесів перетворення апоВ- та апоА-вмісних фракцій ліпопротеїнів.

Порівняння параметрів обміну ліпопротеїнів при судинній деменції і дисциркуляторній енцефалопатії без деменції показує, що у випадку хронічних порушень кровообігу атеросклеротичного генезу також відбувається глибоке пригнічення перетворення ліпопротеїнів. Статистично вірогідними змінами характеризувалися лише структурно лабільні хіломікрони. Концентрація жодної з інших апоВ- чи апоА-вмісних фракцій не змінювалася, тим часом за дисциркуляторною енцефалопатією гіпертонічної генези спостерігалися відмінності. Відбувалося, так само як у здорових осіб, зниження вмісту ЛПДНЩ та ЛППЩ і відповідне підвищення вмісту ЛПНЩ. Проте кількісні відхилення, принаймні нагромадження ЛПНЩ, і зменшення ЛППЩ не такі розбірливі, як у здорових осіб.

На підставі одержаних результатів можна зробити висновок про те, що у хворих на дисциркуляторну енцефалопатію гіпертонічного генезу на відміну від хворих на судинну деменцію у відокремленій сироватці крові зберігаються процеси перетворення апоВ-вмісних ліпопротеїнів, які порівняно із здоровими особами перебігають з дещо меншою інтенсивністю. Цей висновок узгоджується з результатами нашої попередньої роботи [8].

Аналіз перерозподілу ліпопротеїнів відокремленої сироватки крові хворих на деменцію Альцгеймера свідчить про очевидну специфічність змін щодо інших груп досліджуваних хворих (таблиця). Звертає на себе увагу збільшення втричі кількості ЛППЩ. Рівень ЛПНЩ при цьому не змінювався. На підставі цих результатів природно вважати, що хворим на деменцію Альцгеймера властиве блокування на певній стадії синтезу ЛПНЩ.

Кількість субфракцій ЛПВЩ₃ і ЛПВЩ_{2а} у хворих на деменцію Альцгеймера змінювалася в протилежному напрямку стосовно здорових осіб. Зазначені результати відбивають грубе порушення перетворення ліпопротеїнів на стадії ЛПВЩ₃→ЛПВЩ_{2а}. Вони переконливо свідчать про пригнічення при деменції Альцгеймера процесів етерифікації холестеролу [9].

На підставі одержаних результатів можна зазначити, що незважаючи на наявність спільних синдромів порушення інтелектуально-мнестичної сфери, когнітивних функцій, у хворих на судинну деменцію і деменцію Альцгеймера спостерігаються очевидні відмінності перерозподілу ліпопротеїнів відокремленої сироватки крові. Процеси перетворення ліпо-

протеїнів при судинній деменції відрізняються також від змін, які характеризують хронічну цереброваскулярну патологію атеросклеротичної і гіпертонічної генези без деменції.

Висновки

1. У відокремленій сироватці крові хворих на судинну деменцію спостерігається уповільнення порівняно з контролем процесів перетворення апоВ- та апоА-вмісних фракцій ліпопротеїнів.

2. У хворих на судинну деменцію перерозподіл ліпопротеїнів відрізняється від такого у хворих на деменцію Альцгеймера та пацієнтів з дисциркуляторною енцефалопатією атеросклеротичного і гіпертонічного генезу без деменції.

Список літератури

1. Волошина Н.П. Дементирующие процессы головного мозга. Харьков: Основа, 1997: 184 с.
2. Медведев А.В. Патогенез сосудистой деменции. Журн. невропатол. и психиатрии им. С.С. Корсакова 1996; 96, 5: 95–100.
3. Anderson N.J., Meredith I.T. The effect cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion. N. Engl. J. Med. 1995; 332, 4: 488–493.
4. Божко Г.Х., Кулабухов В.М. Перераспределение липопротеинов в сыворотке крови, вызванное однократным введением холестерина. Биохимия 1993; 58, 10: 1594–1603.
5. Божко Г.Х., Кулабухов В.М., Чурсина В.С. Перераспределение липопротеинов сыворотки крови у лиц с начальными признаками церебрального атеросклероза. Эксперим. і клін. медицина 2002; 1: 111–113.
6. Barter P.I., Liang H.Q., Clay M.A., Ray K.A. Roles of hepatic lipase and cholesterol ester transfer protein in HDL metabolism. Atherosclerosis. Ed. by F.P. Woodford. Amsterdam: Elsevier Science, 1995: 731–735.
7. Christofer B., Byrn B., Sargh W. Cholesterol-acetyltransferase activity in liver disease. Brit. Med. J. 1996; 313, 23: 1273–1274.
8. Божко Г.Х., Чурсина В.С., Кулабухов В.М. Ліпопротеїни сироватки крові осіб похилого віку з патологією судин головного мозку. Укр. біохім. журн. 2001; 73, 5: 75–79.
9. Божко Г.Х., Волошина Н.П., Кулабухов В.М., Чурсина В.С. Изменение содержания фракций липопротеинов сыворотки крови у больных шизофренией и деменцией Альцгеймера. Укр. вісник психоневрології 2001; 9, 4: 8–11.

ИЗМЕНЕНИЯ ЛИПОПРОТЕИНОВ ИЗОЛИРОВАННОЙ СЫВОРОТКИ КРОВИ БОЛЬНЫХ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИЕЙ

Г.Х. Божко, В.С. Чурсина, Л.А. Лапшина

Исследовали методом градиентного гель-электрофореза перераспределение фракций липопротеинов (ЛП) в изолированной сыворотке крови больных сосудистой деменцией, деменцией Альцгеймера и с хроническими нарушениями мозгового кровообращения, у которых отсутствовали признаки деменции. Обнаружили, что в кровотоке больных сосудистой деменцией по сравнению с больными хронической цереброваскулярной патологией атеросклеротического и гипертонического происхождения на фоне отчетливого угнетения наблюдаются определенные отличия процессов превращения липопротеинов. Анализ перераспределения липопротеинов изолированной сыворотки крови больных деменцией Альцгеймера свидетельствует о наличии у них специфических нарушений обмена липопротеинов, которые состоят в блокировании заключительной стадии синтеза ЛПНП и угнетении этерификации холестерина в составе ЛПВЩ₃.

Ключевые слова: липопротеины, сосудистая деменция, деменция Альцгеймера, дисциркуляторная энцефалопатия

CHANGES OF LIPOPROTEINS OF AN ISOLATED BLOOD SERUM IN PATIENTS WITH VASCULAR DEMENTIA

G.Kh. Bozhko, V.S. Chursina, L.A. Lapshina

The re-distribution of lipoprotein (LP) fractions in an isolated blood serum with method of gel-electrophoresis patients with vascular dementia, Alzheimer's disease (AD) and chronic cerebral circulatory disorders without features of dementia was investigated. It was found out that in blood circulation of the patients with VaD as compared with patients with a chronic cerebrovascular pathology of atherosclerotic and hypertonic genesis some differences in processes of LP transformation were observed on the background of a distinct depression. An analysis of the LP re-distribution in an isolated blood serum of the patients with AD evidenced a specific disorders of LP metabolism in these patients such as blockade of a final stage of LPLD synthesis and depression of cholesterol etherification of LDHD₃.

Key words: lipoproteins, vascular dementia, Alzheimer's disease, dyscirculatory encephalopathy.

Поступила 15.11.2002

БИОЭЛЕМЕНТНЫЙ СОСТАВ СЫВОРОТКИ КРОВИ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ И ЦИРРОЗАМИ ПЕЧЕНИ

О.В. Лахно

Харьковский государственный медицинский университет

Установлено достоверное изменение биоэлементов сыворотки крови больных хроническими гепатитами и циррозами печени в зависимости от активности патологического процесса в печени и стадии заболевания. Целесообразно при обследовании больных использовать определение калия, натрия, кальция, цинка, магния, железа и меди как дополнительные критерии в оценке степени тяжести заболевания и функционального состояния печени.

Ключевые слова: хронический гепатит, цирроз печени, микроэлементы, макроэлементы.

Во всем мире наблюдается тенденция к увеличению частоты возникновения среди людей хронических диффузных заболеваний печени (ХДЗП) [1]. Повысился интерес к изучению физиологической и особенно патофизиологической роли биоэлементов как факторов, влияющих на состояние гепатобиларной системы [2]. По вопросу о содержании микро- и макроэлементов в органах и разных средах организма при патологических состояниях имеется много разногласий [3, 4]. Биоэлементы, которые содержатся в организме в незначительных концентрациях, участвуют во всех видах обмена веществ, развития воспаления, регуляции внутриклеточных функций [5, 6].

Целью данного исследования явилось повышение диагностики ХДЗП путем определения биоэлементного состава сыворотки крови (калия, натрия, кальция, магния, цинка, железа, меди).

Материал и методы. В условиях гастроэнтерологического отделения ОКБ г. Харькова обследован 121 больной с хроническими гепатитами (ХГ) и циррозами печени (ЦП) в возрасте от 18 до 65 лет. В зависимости от форм заболевания все больные были разделены на три группы: 1-я — пациенты с ХГ умеренной активности (ХГУА), 2-я — с ХГ выраженной активности (ХГВА), 3-я — с субкомпенсированным циррозом печени (ЦП). Контрольную группу составили 20 человек, не страдающих заболеваниями печени.

Диагноз хронического гепатита и цирроза печени устанавливался на основании жалоб, анамнеза жизни, данных непосредственного исследования, лабораторных данных, включающих определение билирубина и его фракций в сыворотке крови, белково-осадочных проб, белковых фракций крови, активности ферментов, состояния клеточного и гуморального иммунитета, а также ультразвукового исследования печени. Для определения микро-

макроэлементного состава сыворотки крови был избран метод пламенной фотометрии с использованием прибора ПАЖ-1 (пламенный анализатор жидкости и атомно-адсорбционный спектрофотометр) и прибора «Сатурн». Забор крови для исследования проводили утром, на следующий день после поступления больного в стационар, натощак и на 21–23-и сутки.

Результаты и их обсуждение. При клиническом исследовании больных ХДЗП у большинства из них наблюдался абдоминально-левой, диспептический и астенический синдром, у половины больных имел место холестатический, энцефалопатический и эндокринный синдромы. При объективном исследовании у большинства больных отмечалось снижение массы тела, гиперемия ладоней, телеангиэктазии, «малиновый» язык, увеличение печени, а иногда и селезенки. У части больных определялись признаки портальной гипертензии.

У больных ХДЗП была выявлена различная степень выраженности нарушений функций печени. Нарушения пигментного обмена характеризовались достоверным повышением содержания общего и прямого билирубина (табл. 1).

Нарушение белкового обмена характеризовалось наличием диспротеинемии, выражавшейся достоверным снижением содержания альбуминов и повышением глобулинов в сыворотке крови. Активность ферментов трансаминаз (АСТ, АЛТ), а также гаммаглутамилтранспептидазы (ГГТП), щелочной фосфатазы (ЩФ) была достоверно повышена у больных при всех вариантах ХДЗП. Наиболее выраженные изменения установлены у больных ХГВА и субкомпенсированным ЦП.

У больных ХДЗП обнаруживалось нарушение клеточного и гуморального звена иммунитета. Выявлено достоверное снижение Т- и В-лимфоцитов, иммуноглобулинов классов А, G, а также тенденция к достоверному повышению Т-хелперов и снижению Т-супрессоров. Наибо-

Таблица 1. Клинико-биохимические показатели гепатоцитов у больных ХДЗП ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=20)	1-я группа, с ХГУА (n=35)	2-я группа, с ХГВА (n=34)	3-я группа, с ЦП (n=52)
Белок общий, г/л	68,70±0,20	85,69±2,20*	71,65±1,25*	73,68±3,45*
Альбумин, %	56,55±0,98	51,15±2,01*	45,85±0,40*	38,83±0,55*
Глобулины, %				
альфа 1	7,69±1,14	6,80±0,86	7,75±0,52	5,75±1,14*
альфа 2	8,80±1,98	9,64±1,66	11,61±1,78*	11,43±0,63*
бета	11,09±0,48	12,42±1,18*	13,60±1,02*	17,84±0,24*
гамма	14,61±0,44	18,45±1,03*	20,76±2,51*	25,69±0,55*
Тимоловая проба, ЕД	2,04±0,01	3,42±0,36*	5,60±4,60*	6,80±3,30*
Билирубин общий, мкмоль/л	11,76±0,64	17,52±1,86*	23,74±0,43*	34,81±0,65*
Билирубин прямой, мкмоль/л	4,50±1,13	9,81±1,31*	12,64±0,83*	16,75±0,697*
АСТ, ммоль ч/л	0,43±0,02	0,77±0,13*	1,03±0,07*	1,16±0,02*
АЛТ, ммоль ч/л	0,380±0,001	0,59±0,11	0,88±0,13*	0,80±0,30*
ГГТП, ммоль ч/л	1,75±0,19	3,64±0,21*	4,50±3,70*	6,80±1,17*
ЩФ, ЕД	0,65±0,15	2,21±1,72*	2,44±2,74*	2,54±2,20*

* $p < 0,05$; достоверно при сравнении идентичных показателей каждой группы больных с контролем.

лее выраженные нарушения иммунологического статуса наблюдались у больных ХГВА, ЦП; умеренные — у больных ХГУА (табл. 2).

У больных ХГУА отмечалось достоверное снижение содержания Т- и В-лимфоцитов, Т-супрессоров. Со стороны гуморального иммунитета наблюдалось повышение концентрации иммуноглобулинов всех классов. У больных ХГВА изменения показателей клеточного и гуморального иммунитета были более выражены, чем у больных ХГУА. Отмечено достоверное снижение числа Т- и В-лимфоцитов, Т-супрессоров и повышение — Т-хелперов, концентрации IgA, IgM, IgG. При ЦП отмечались наибо-

лее яркие нарушения иммунологической реактивности. Установлено достоверное снижение содержания Т- и В-лимфоцитов, Т-супрессоров, повышение — Т-хелперов, IgA, IgM, IgG.

При исследовании биоэлементов у больных ХГУА отмечалось достоверное снижение калия, натрия, магния, цинка, железа, тенденция к снижению кальция и достоверное увеличение меди (табл. 3).

Существенные нарушения выявлены у больных ХГВА. В разгар заболевания достоверно снижалось содержание калия и натрия. Механизм изменения водно-солевого обмена при ХГ и ЦП сложен. Имеет значение не только

Таблица 2. Показатели иммунной реактивности у больных хроническими гепатитами и циррозами печени ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=20)	1-я группа, с ХГУА (n=35)	2-я группа, с ХГВА (n=34)	3-я группа, с ЦП (n=52)
Т-лимфоциты	$\frac{51,55 \pm 0,09}{1095,5 \pm 3,6}$	$\frac{38,67 \pm 0,23^*}{587,65 \pm 4,84^*}$	$\frac{35,48 \pm 0,88^*}{518,32 \pm 3,5^*}$	$\frac{30,54 \pm 1,72^*}{476,86 \pm 5,76^*}$
В-лимфоциты	$\frac{24,42 \pm 4,70}{298,64 \pm 5,32}$	$\frac{13,63 \pm 0,41^*}{186,64 \pm 3,77^*}$	$\frac{12,14 \pm 3,49^*}{164,64 \pm 3,2^*}$	$\frac{10,85 \pm 0,36^*}{134,64 \pm 8,7^*}$
Т-хелперы	$\frac{34,75 \pm 0,44}{642,54 \pm 4,26}$	$\frac{36,57 \pm 0,66^*}{721,42 \pm 5,82^*}$	$\frac{45,57 \pm 0,78^*}{869,64 \pm 2,53^*}$	$\frac{49,68 \pm 1,53^*}{942,32 \pm 5,45^*}$
Т-супрессоры	$\frac{16,70 \pm 0,18}{232,54 \pm 3,54}$	$\frac{14,74 \pm 1,11^*}{189,43 \pm 6,32^*}$	$\frac{9,88 \pm 0,57^*}{134,75 \pm 3,44^*}$	$\frac{8,63 \pm 2,42^*}{127,75 \pm 6,4^*}$
IgA, г/л	2,46±0,13	4,71±0,42*	6,08±0,36*	7,48±0,88*
IgG, г/л	14,60±0,09	17,52±0,42*	20,58±1,48*	25,51±1,23*
IgM, г/л	1,22±0,09	2,63±0,71*	3,66±2,17*	4,48±2,14*

Примечания: 1. В числителе — %, в знаменателе — абс. ч.
2. $p < 0,05$; достоверно при сравнении идентичных показателей каждой группы больных с контролем.

Таблица 3. Биоэлементный состав сыворотки крови у больных хроническими гепатитами и циррозами печени ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=20)	1-я группа, с ХГУА (n=35)	2-я группа, с ХГВА (n=34)	3-я группа, с ЦП (n=52)
Калий, ммоль/л	5,55±0,02	4,35±0,06*	3,34±0,46*	2,67±0,36*
Натрий, ммоль/л	149,27±0,98	139,4±1,8*	133,16±0,2*	129,85±0,43*
Кальций, ммоль/л	2,79±0,01	1,72±0,32	1,38±0,06*	0,62±1,13*
Магний, ммоль/л	2,85±0,08	1,73±0,2*	1,34±0,20*	0,85±0,06*
Цинк, мкмоль/л	27,52±0,3	24,68±0,3*	21,55±0,3*	19,07±3,61*
Железо, мкмоль/л	20,87±0,17	18,28±0,4*	17,6±0,4*	15,60±0,73*
Медь, мкмоль/л	13,77±1,99	19,3±1,2*	19,88±0,4*	15,79±0,34*

* $p < 0,05$; достоверно при сравнении идентичных показателей каждой группы больных с контролем.

функциональное состояние печени, но и повышение проницаемости клеточных мембран гепатоцитов. Установлено достоверное понижение содержания магния, кальция, цинка, железа и повышение содержания меди в сыворотке крови, что коррелирует с выраженностью патологического процесса в печени и связано с высвобождением микроэлементов из морфологически измененных гепатоцитов.

Наибольшая степень выраженности нарушения биоэлементного обмена наблюдалась у больных субкомпенсированным циррозом печени. Установлено достоверное снижение содержания калия, натрия, кальция, магния, цинка, железа и меди.

Список литературы

1. Губергриц Н.Б. Хронические гепатиты и циррозы печени. Современные классификация, диагностика и лечение. Донецк: ООО Лебедь, 2002. 321с.
2. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементы человека. М.: Медицина, 1991. 496 с.
3. Кудрин А.В. Микроэлементы человека. (Лаборатория клин. фармакологии имперского колледжа медицины. Лондон, Великобритания). Междунар. мед. журн. 1998; 11-12: 1000-1006.
4. Оленицкая Е.С., Белозерова Н.А. Метаболические нарушения у больных хроническим гепатитом и их коррекция. Наук. вісник Ужгородськ. ун-ту. 1999; 10: 139-140.
5. Остапьевская Т.Г., Передирый В.Р., Бычкова Н.Г. и др. Изменение соединения микроэлементов в крови при хроническом гепатите. Врач. дело 1992; 10: 45-48.
6. Печенникова Е.В., Вашкова В.В., Можжев Е.А. О биологическом значении микроэлементов. Гигиена и санитария 1997; 4: 41-43.

БИОЭЛЕМЕНТНИЙ СКЛАД СИРОВАТКИ КРОВІ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ ТА ЦИРОЗ ПЕЧІНКИ

О.В. Лакно
Встановлені вірогідні зміни біоелементів сироватки крові у хворих на хронічні гепатити та цирози печінки в залежності від активності патологічного процесу у печінці та стадії захворювання. Доцільним є використання при обстеженні хворих визначення калію, натрію, кальцію, магнію, цинку, міді та заліза як додаткових критеріїв в оцінці ступеня важкості захворювання і функціонального стану печінки.

Ключові слова: хронічні гепатити, цироз печінки, мікро- та макроелементи.

BIOELEMENTS PROPERTIES OF BLOOD IN PATIENTS WITH CHRONIC HEPATITIS AND LIVER CIRRHOSIS

O.V. Lakhno
It was determined reasonable changes in bioelements in patients with chronic hepatitis and liver cirrhosis due to pathologic process activity and stage of disease. It was concluded that potassium, sodium, calcium, magnesium, copper, zinc, ferrum blood investigation should be used as additional criteria in evaluation of pathological changes degree and functional liver properties.

Key words: chronic hepatitis, liver cirrhosis, macroelements, microelements.

Поступила 15.06.2003

НЕВРОЛОГИЯ И ПСИХИАТРИЯ

ОСОБЕННОСТИ НЕЙРОДИНАМИКИ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИИ

И.А. Григорова, О.Г. Морозова, Мохамед Али Мохамед Аль Зугаир

Харьковский государственный медицинский университет

Изучены особенности церебральной нейродинамики у 92 больных гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией (ГДЭ) разных стадий. Проанализированы спектры мощности быстрых и медленных ритмов. Выделены типы ЭЭГ в зависимости от стадий ГДЭ.

Ключевые слова: гипертоническая энцефалопатия, электроэнцефалография, хронические нарушения мозгового кровообращения.

В последние годы в Украине регистрируется рост частоты церебральных осложнений гипертонической болезни (ГБ) [1–3] в виде острых и хронических нарушений мозгового кровообращения (ХНМК), приводящих к ухудшению качества жизни и инвалидизации больных [4–8]. Хронические церебральные ишемии приводят к развитию гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии (ГДЭ), которая в отечественной классификации сосудистых поражений нервной системы характеризуется как результат медленно прогрессирующей недостаточности кровоснабжения головного мозга, в результате которой развиваются множественные мелкоочаговые изменения мозговой ткани, что обуславливает нарастающее нарушение функции головного мозга и в конечном итоге приводит к деменции [9, 10].

Морфологические изменения ГДЭ представляют многоочаговые дегенеративные изменения вещества головного мозга, формирование этих изменений происходит на фоне ухудшения мозговой гемодинамики, нарушения реологических свойств крови, гипоксии, метаболических нарушений. Это приводит к изменениям функциональной активности головного мозга, которые выявляются методом электроэнцефалографии (ЭЭГ).

В литературе широко освещен богатейший опыт использования ЭЭГ при разнообразных острых сосудистых и хронических мозговых расстройствах [10].

ЭЭГ является методом регистрации биопотенциалов головного мозга. Внедрение этого метода в клиническую практику и экспериментальную нейрофизиологию позволило получить новые знания о функциональной организации головного мозга: о так называемых неспецифических системах — активи-

рующих и дезактивирующих (синхронизирующих), об организации сна (медленный и быстрый) и роли нарушения функционирования неспецифических систем во многих патологических процессах [11–13].

Метод ЭЭГ сыграл основную роль в развитии современных представлений о патогенезе пароксизмальных состояний эпилептического и неэпилептического генеза, а также реакции мозга на острые и хронические нарушения мозгового кровообращения [13, 14].

Динамика ЭЭГ в зависимости от стадии ГДЭ требует дальнейшего изучения, особенно в связи с появлением метода топоселективного картирования, позволяющего выделять неизученные типы ЭЭГ [10, 13, 14].

Целью данной работы явилось изучение особенностей нейродинамики у больных ГДЭ разных стадий с определением ЭЭГ-паттернов, характерных для ГДЭ.

Материал и методы. Изучена церебральная гемодинамика у 92 больных, из них 55 женщин и 37 мужчин в возрасте от 35 до 55 лет, страдающих ГДЭ различных стадий. Диагноз ГДЭ верифицировался клинически, церебральная нейродинамика изучалась на комплексе для регистрации ЭЭГ и вызванных потенциалов DX-NT32 v19.

ЭЭГ оценивалась визуально, а также с применением компьютерного топоселективного картирования с анализом спектров мощностей, частотно-амплитудных характеристик активности основных биоэлектрических ритмов, определением коэффициента межполушарной асимметрии и реактивности ЭЭГ на функциональные нагрузки.

Результаты и их обсуждение. Изменения биоэлектрической активности, выявленные на ЭЭГ, в основном носили характер диффуз-

ной дезорганизации полиморфного типа, то есть дизритмии имели различные варианты пароксизмальных проявлений в основном неэпилептического характера. Снижалась реактивность ЭЭГ на функциональные нагрузки.

При визуальном анализе обращало на себя внимание прежде всего уменьшение представленности альфа- и бета-ритмов и увеличение тета- и дельта-ритмов, причем изменения нарастали с усугублением хронической мозговой дисциркуляции и практически не зависели от ее генеза. Кроме того, с присоединением структурных локальных изменений вещества мозга во 2–3-й стадиях ГДЭ появлялась асимметрия биоэлектрической активности правого и левого полушарий. Особенно четко указанные нарушения выявлялись при анализе относительных мощностей спектров основных ритмов ЭЭГ (табл. 1).

Таблица 1. Усредненные значения относительных мощностей спектров основных ритмов ЭЭГ в зависимости от стадии дисциркуляторной энцефалопатии ($M \pm m$)

Показатель ЭЭГ	Группы обследованных			
	контроль	ДЭ 1 ст.	ДЭ 2 ст.	ДЭ 3 ст.
Относительная мощность спектра, ед.				
альфа-ритма	85,8±5,3	65,2±2,5*	53,2±2,6 [#]	32,3±5,6*
бета-ритма	40,3±2,5	33,5±1,8 [#]	28,3±2,2 [#]	23,1±1,7*
тета-ритма	36,5±3,2	42,3±3,2	49,6±3,2 [#]	53,8±3,5 [#]
дельта-ритма	23,7±2,5	37,6±6,5 [#]	63,3±6,2*	87,5±8,3*
Коэффициент межполушарной асимметрии	0,88±0,06	0,88±0,09	0,76±0,09*	0,54±0,08*

* $p < 0,01$, достоверность изменений в каждой последующей группе относительно предыдущей; [#] $p < 0,05$.

Визуальный анализ ЭЭГ с учетом спектров мощностей основных ритмов выявил у больных ХНМК 6 характерных типов изменений биоэлектрической активности.

Первый тип (24 ЭЭГ) характеризовался так называемой условно нормальной электрической активностью. На ЭЭГ при этом доминировал альфа- или бета-ритм с сохранными зональными различиями. Амплитуда альфа-ритма находилась в пределах значений, характерных для контрольной группы (50–70 мкВ). Амплитуда бета-ритма колебалась в пределах 20–30 мкВ, как и в контроле. Поскольку реактивность на функциональные пробы была несколько сниженной ($p > 0,05$), то в этом случае шла речь об условно нормальной ЭЭГ.

Второй тип (44 ЭЭГ) характеризовался низкоамплитудным характером ЭЭГ. На ЭЭГ преобладала полиморфная тета-, альфа- и бета-активность с амплитудой ниже 40–50 мкВ. При функциональных пробах регистрировалось снижение реактивности на все виды нагрузок. Выявлялась сглаженность регионарных различий ритмики, в связи с чем данные ЭЭГ и были отнесены к дизритмическим [15].

Третий тип (8 ЭЭГ) характеризовался полиморфной дельта- и тета-активностью амплитуды до 150 мкВ, то есть выраженным сдвигом частотного спектра в медленноволновую сторону, в сочетании с грубым нарушением адекватного регионарного распределения ритмов (высокоамплитудный дизритмический тип).

Четвертый и пятый типы (12 ЭЭГ) характеризовались пароксизмальными проявлениями различного характера. Как пароксизмальная учитывалась активность в диапазоне альфа-, тета-, дельта-частот с закругленными вершинами, без спаек или острых волн. Среди больших с пароксизмальной активностью выделялись ЭЭГ с симметричной двусторонней (8 ЭЭГ) и локальной или односторонней активностью (4 ЭЭГ).

Шестой тип (4 ЭЭГ) характеризовался эпиплептиформной активностью в тета- и дельта-диапазоне с острыми вершинами в виде от-

дельных волн, «пачек волн» или комплексов «острая волна–медленная волна» и спайка–волна, полиспайка–волна. Распределение названных типов биоэлектрической активности в абсолютных числах и по частоте встречаемости представлено в табл. 2.

Как следует из табл. 2, с прогрессированием ГДЭ нарастала частота низкоамплитудно-дизритмического и всех видов пароксизмальных типов биоэлектрической активности.

Выводы

1. У больных гипертонической дисциркуляторной энцефалопатией с нарастанием хронической мозговой дисциркуляции происходило снижение амплитуды и мощности спектра альфа-, бета-ритмов с нарастанием амплитуды и мощности тета- и дельта-ритмов и появлением коэффициента межполушарной асимметрии.

2. С прогрессированием гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии усугублялась сглаженность регионарных различий ритмики и снижалась реактивность на функциональные пробы, что приводило к формированию низко- и высокоамплитудных дизритмических типов.

Таблица 2. Распределение основных типов биоэлектрической активности в зависимости от стадии ГДЭ

Тип ЭЭГ-изменений	Группы обследованных					
	ГДЭ 1 (n=104)		ГДЭ 2 (n=109)		ГДЭ 3 (n=74)	
	n	%	n	%	n	%
Условно нормальный	19	46	5	18,6	–	–
Низкоамплитудно-дизритмический	16	39	18	53,7	10	55,6
Высокоамплитудно-дизритмический	3	7,5	3	8,2	2	11,1
Локально-пароксизмальный	–	–	2	5,65	2	11,1
Двустороннепароксизмальный	3	7,5	3	8,2	2	11,1
Эпилептиформный	–	–	2	5,65	2	11,1

3. С возникновением очаговых изменений мозга появлялась пароксизмальная активность, которая приобретала локальный характер, а также биоэлектрическая активность эпилептиформного типа.

4. ЭЭГ при гипертонической дисциркуляторной энцефалопатии отражают изменения функционального состояния головного мозга на нарушение гемодинамики, а также появление структурных изменений вещества мозга.

Список литературы

1. Комаров Ф.И., Гогин Е.Е. Диагностика и лечение внутренних болезней. Болезни ССС и ревматич. болезни 1996; 21: 110.
2. Березняков И.Г. Дифференциальная диагностика артериальных гипертензий. Харьк. мед. журн. 1995; 3–4: 22–24.
3. Гогин Е.Е., Шмаров В.И. Цереброваскулярные осложнения гипертонической болезни, дисциркуляторная энцефалопатия и инсульты. Тер. архив 1997; 69, 4: 5–10.
4. Черный В.И., Гордник Г.А. Острая церебральная недостаточность. К.: Здоров'я, 2001: 420.
5. Ходос Б.Г. Нервные болезни: Руководство для врачей. М., 1999: 286–289.
6. Дубенко Е.Г., Морозова О.Г. Хронические нарушения мозгового кровообращения. Харьк. мед. журн. 1996; 1–2: 16–18.
7. Визир В.А. Некоторые аспекты катамнеза, диагностики и лечения цереброишемической формы артериальной гипертензии. Врач. дело 1993; 8: 565.
8. Борисова Н.А. Факторы риска хронических нарушений мозгового кровообращения. VII Всерос. съезд невропатол. Н. Новгород, 1995: 177.
9. Брусиловский Ф.С., Петрюк П.Г., Арлозоров А.З. и др. Клинические особенности дисциркуляторных энцефалопатий и некоторые принципы их лечения и профилактики. Междунар. мед. журн. 1997; 3, 4: 38–41.
10. Бурцев Е.М. Дисциркуляторная (сосудистая) энцефалопатия. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова 1998; 98, 1: 45–48.
11. Лукачер, Г.Я., Страдец В.Б., Гаврилова Н.Б. Топографическая ЭЭГ у больных с органическими поражениями мозга. Журн. неврол. и психиатр. им. С.С. Корсакова 1995; 95, 1: 47.
12. Мартынов Ю.С. Курс лекций по неврологии. М., 1998: 69–70.
13. Зенков Л.Р., Ронкин М.А. Функциональная диагностика нервных болезней: Руководство для врачей. М., 1991: 7–124.
14. Карлов В.А. Неврология: Руководство для врачей. М., 1999: 199–207.
15. Волошин П.В., Тайцлин В.И. Лечение сосудистых заболеваний головного мозга. К., 1991. 408 с.

ОСОБЛИВОСТІ НЕЙРОДИНАМІКИ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЇ ЕНЦЕФАЛОПАТІЇ

І.А. Григорова, О.Г. Морозова, Мохамед Алі Мохамед Аль Зугайр

Вивчалися особливості церебральної нейродинаміки у 92 хворих з гіпертонічною дисциркуляторною енцефалопатією (ГДЕ) різних стадій. Проаналізовано спектри потужності швидких і повільних ритмів. Виділено типи ЕЕГ в залежності від стадій ГДЕ.

Ключові слова: гіпертонічна енцефалопатія, електроенцефалографія, хронічні порушення мозкового кровообігу.

PECULIARITY OF NEURODYNAMICAL HYPERTENSION DISCIRCULATORY ENCEPHALOPATHY

I.A. Grygorova, O.G. Morozova, Mohamed Ali Mohamed Al Zugair

In work was presented the peculiarities of cerebral neurodynamic in 92 patients with hypertension encephalopathy in different stages. Analyzing the spectral capacity of the rapid and slow rhythm was given different types depending on stages.

Key words: hypertension encephalopathy, electroencephalography, chronic disorders in cerebral blood flow, hypertension encephalopathy.

Поступила 29.04.2003

ВПЛИВ ФАКТОРІВ СОНЯЧНОГО ЗАТЕМНЕННЯ НА ЦЕРЕБРАЛЬНИЙ ЕЛЕКТРОГЕНЕЗ ПРИ ПІДВИЩЕНІЙ СУДОРОЖНІЙ ГОТОВНОСТІ

*В.І. Сухоруків, Л.П. Бакуменко, І.М. Нікішкова,
Ю.В. Бовт, Т.С. Бабкіна, Л.П. Забродіна*

*Інститут неврології, психіатрії та наркології АМН України
Український антарктичний центр*

Розглядається стан церебрального електрогенезу при підвищеній судорожній готовності відносно інтенсивності природного електромагнітного випромінювання внаслідок змін сонячної активності при затемненні сонця.

Ключові слова: сонячне затемнення, природне електромагнітне випромінювання, електрична активність головного мозку.

Нервова система має високу чутливість до дії екологічно несприятливих факторів із сумациєю їхніх впливів у часі і з формуванням пролонгованих змін функцій різних фізіологічних систем організму [1–3]. До таких впливів на організм можуть бути віднесені також і фізичні процеси в навколишньому середовищі, що виникають при змінах сонячної активності [4], зокрема при сонячних затемненнях, магнітних бурях [5], і які через їхню складність і множинність справляють поліфакторний, кумулятивний вплив на організм з первинними і вторинними змінами у функціях різних систем. Складовими таких процесів є і атмосферні електромагнітні та геомагнітні поля, що впливають на біоелектричну активність головного мозку [6–8].

Оскільки відносно високі зміни інтенсивності природних електромагнітних полів є найбільш характерною рисою космічного випромінювання, пов'язаного з сонячною активністю, певний інтерес викликає дослідження під час сонячного затемнення динаміки церебрального електрогенезу, що характеризує функціональний стан нервової системи.

Об'єкт і методи дослідження. В умовах сонячного затемнення 11.08.1999 р., яке супроводжується змінами геліогеомагнітних полів, аналізували функціональний стан головного мозку у 10 осіб з енцефалопатією різного генезу у стані компенсації, EEG яких свідчила про підвищену судорожну готовність церебральних структур (40 досліджень у динаміці).

Електричну активність мозку реєстрували на електроенцефалографі EEG 16S «Medicor» (Угорщина) за модифікованою стандартною схемою електродів. Про стан церебрального електрогенезу хворих і реактивність на функціональні навантаження судили за даними візуального аналізу частотно-амплітудного

спектра електроенцефалограм (ЕЕГ) у динаміці: за характеристиками фонові ЕЕГ, напередодні і під час затемнення та у подальші п'ять-шість днів після затемнення; вимірювали також артеріальний тиск та частоту пульсу.

Результати та їх обговорення. Дослідження показали виразну і своєрідну динаміку церебрального електрогенезу з реорганізацією його напередодні і на різних етапах сонячного затемнення, яке, як відомо, супроводжується зміною геліогеомагнітних полів.

Так, напередодні затемнення електрична активність головного мозку характеризувалася домінуванням високоамплітудного альфаритму і зниженням реактивності або мікстовими реакціями на функціональні подразники, з формуванням альфа-модуляцій при ритмічній фотостимуляції. Гіпервентиляція провокувала появу або посилення наявних у фоновій ЕЕГ елементів судорожної і поліморфної активності.

У день сонячного затемнення спостерігалася посилення активності структур мозку з формуванням жорсткої ритмічної організації імпульсних альфа-веретен високої амплітуди, модульованими амігдаллярною активністю. Застосування функціональних специфічних подразнень — відкрити-закрити очі — сприяло значному зростанню частоти альфа-модуляцій з одночасним скороченням їх тривалості і з формуванням частих цугів, коротких за часом, а згодом — формуванням широтних модуляцій значної глибини, яка визначається ступенем зміни амплітуди несучої частоти. На пред'явлення інших функціональних подразників спостерігалася зростання ступеня вираження електрографічних реакцій порівняно з такими напередодні затемнення. Значно зростала амплітуда активності, формувалися виразні імпульсні альфа-модуляції — верете-

на вибухового характеру з великою глибиною, а також модуляції активності бета-низькочастотного діапазону. Характерними були пароксизмальна, а також достатньо регулярна амігдаларна активність з жорсткою структурою генерації. Провідними в реорганізації церебрального електрогенезу були лімбіко-стовбурові утворення мозку, а при додаткових функціональних навантаженнях спостерігалось залучення у процес і діенцефальних відділів.

У наступні після затемнення два дні зберігався пароксизмальний характер електрогенезу з проявами судорожної активності і тенденцією до ускладнення структурної організації частотно-амплітудного спектра. Реактивність на функціональні подразнення набувала парадоксального характеру, спостерігалися прояви гіперреактивності. При цьому порушувалася жорстка організація і певна стабільність патерну ЕЕГ.

У подальшому віддаленому періоді, через 2–3 дні після затемнення сонця, спостерігалось посилення поліморфності частотно-амплітудного спектра із змішаною за частотними діапазонами активністю; модуляції альфа-

ритму були слабо виражені, як і прояви судорожної активності. Реактивність на подразнення була ослабленою. Визначалися прояви пароксизмальної активності невисокої амплітуди у поєднанні з формуванням альфа-веретен, модульованих амігдаларною активністю. Відмічалися також явища нестійкості, лабільності патерну ЕЕГ. Провідними були переважно діенцефальні утворення та структури лімбічної системи мозку.

Найбільш виражена динаміка ЕЕГ з різноманітністю частотних модуляцій — альфа-, бета-, амігдаларного ритму, з ускладненням частотно-амплітудного спектра і пароксизмальними проявами спостерігалась через 4–5 днів після сонячного затемнення, несучою частотою ЕЕГ при цьому був модульований альфа-ритм.

Найважче у вихідній ЕЕГ підвищена судорожна готовність посилювалась особливо у ці дні, і навіть на тлі зниження амплітуди спостерігалися патологічні прояви активності у вигляді епілептиформних пароксизмів, у структурі яких визначалися серії комплексів «півхвиля» лімбічного генезу з частотою 3 кол/с і з амплітудою 150–280 мкВ (рис. 1, а).

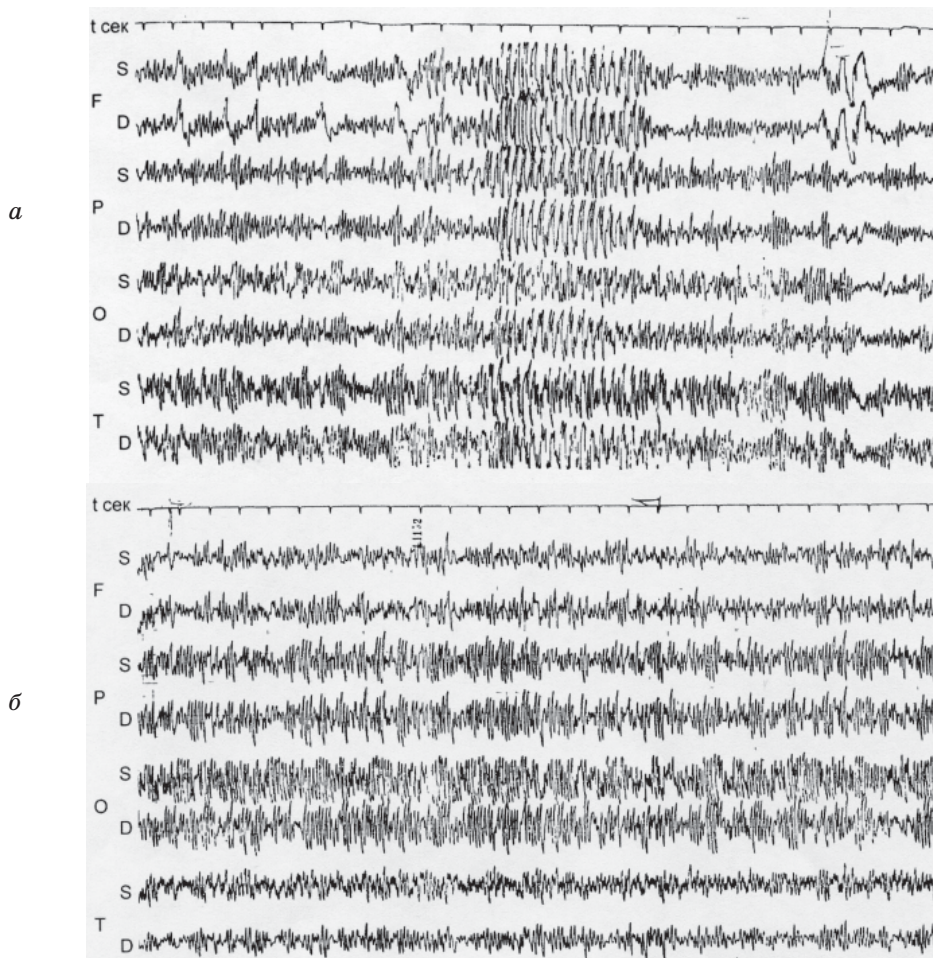


Рис. 1. ЕЕГ через 4 (а) і 6 (б) днів після сонячного затемнення:

F — лобні відведення; P — тім'яні; O — потиличні; T — скроневі; S — ліва сторона; D — права сторона

Надалі, через 6 днів, акцент реорганізації електрогенезу за показниками частотно-амплітудного спектра спостерігався здебільшого у діенцефально-стовбурових утвореннях, з якісним і кількісним зниженням ступеня судорожної активності і тенденцією до відновлення патерну ЕЕГ (рис. 1, б).

Це свідчить про дестабілізацію механізмів церебрального електрогенезу, ймовірно, зумовлену сумациєю впливу факторів сонячного затемнення, а також і додаткових подразнень — функціональних навантажень, що сприяли цій дестабілізації. Провідними в реорганізації електрогенезу у цьому разі були стовбурово-діенцефальні утворення головного мозку з залученням неокортексу. Такі перетворення ЕЕГ, на наш погляд, можна розглядати як електрографічні кореляти, що характеризують стан і ступінь адаптивної реактивності мозку на зміни інтенсивності природного електромагнітного випромінювання, що викликає сонячним затемненням.

Судячи з домінування в спектрі сумарної ЕЕГ при змінюванні інтенсивності факторів сонячного затемнення частот того чи іншого діапазону, які генеруються відповідними структурами мозку, можна зазначити, що вплив природного електромагнітного випромінювання позначався, у першу чергу, на функціональному стані гіпоталамічних і лімбічних структур з електрографічними корелятами підвищеної активності цих відділів мозку (рис. 2).

Очевидно, до впливу факторів сонячного затемнення чуттєвими виявилися саме ці структури, що мають безпосереднє відношення до центральної регуляції багатьох функцій організму — вегетосудинних, нейроендокринних, процесів сну-неспанання, адаптаційних процесів, та, як відомо, низький поріг судорожної реактивності (гіпокамп і мигдалеподібний комплекс).

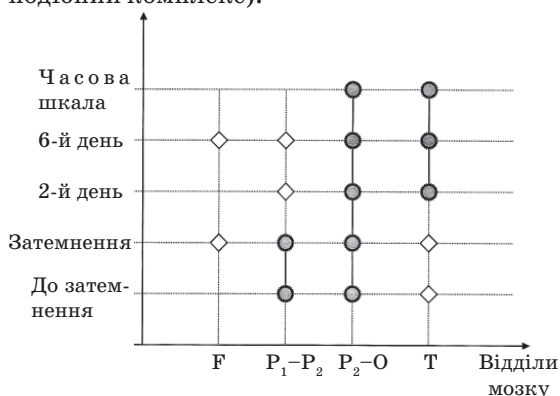


Рис. 2. Реорганізація активності відділів мозку під впливом факторів сонячного затемнення: F — лобні відведення; P₁ — передні тім'яні; P₂ — задні тім'яні; O — потиличні; T — скроневі; ● — високий ступінь активності; ◇ — низький

Чутливість гіпоталамо-лімбічного комплексу до впливу факторів сонячного затемнення підтверджувалася і негативними змінами судинної реактивності: коливаннями показників артеріального тиску і частоти пульсу. У день затемнення артеріальний тиск і частота пульсу підвищувалися. Після затемнення ці показники то зростали, то знижувалися (рис. 3).

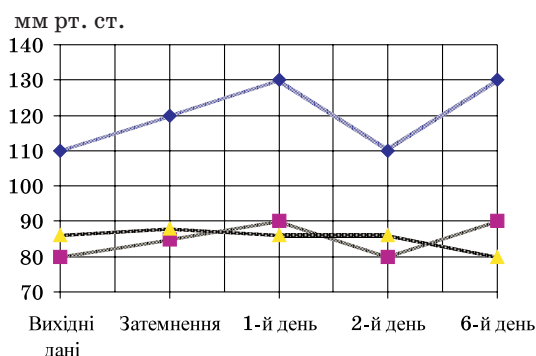


Рис. 3. Динаміка артеріального тиску (систолического, 1; діастолічного, 2) і частоти пульсу (3) під впливом факторів сонячного затемнення

Отже, сонячне затемнення викликало реорганізацію церебрального електрогенезу за частістю і глибиною його амплітудних, частотних, фазових і змішаних модуляцій, з особливостями ЕЕГ, характер яких залежав також від часу затемнення, з формуванням в день затемнення жорстких імпульсних амплітудних модуляцій альфа-ритму і потім пароксизмальних проявів електрогенезу, в організації яких превалювала активність діенцефальних і лімбічних утворень мозку. Відомо, що жорсткі імпульсні частотні модуляції за фізичними параметрами мають підвищену стійкість до перешкод у порівнянні з модуляцією безперервної синусоїдальної несучої. Тому, на наш погляд, формування імпульсних амплітудних альфамодуляцій, що ми спостерігали, можна розглядати як відображення реорганізації механізмів церебрального електрогенезу у напрямку зростання протидії мозку негативній дії факторів сонячного затемнення.

Отже, динаміка показників сумарної ЕЕГ, артеріального тиску та частоти пульсу в осіб із підвищеною судорожною готовністю відображує перебудову біоритмологічної структури ЕЕГ, варіативність діяльності церебральних механізмів системної регуляції функцій організму, зокрема серцево-судинної. Ці зміни свідчать про реорганізацію взаємодії між окремими ланками функціональних систем з різними режимами їхньої активності, спрямованими на «захист» від збуджувальних чинників, що є в атмосфері у різні періоди сонячного затемнення: напередодні, під час і після затемнення.

На основі приведених даних можна говорити про стресогенний характер впливу атмосферних процесів, викликаних сонячним затемненням, на церебральний електрогенез із пролонгованим ефектом порушення неспецифічної та специфічної реактивності структур мозку, що певною мірою відображує, з одного боку, дезадаптаційні процеси, з другого — реорганізацію церебрального електрогенезу, спрямовану на формування адаптаційних реакцій.

Одержані дані про особливості реорганізації механізмів церебральної регуляції функцій під впливом сонячного затемнення визначають необхідність розробки комплексу заходів, спрямованих на підвищення адаптивних можливостей організму, його резистентності до дії негативних факторів різної модальності, які супроводжують зміни природних електромагнітних полів, а також з метою пошуку функціональних методів корекції і профілактики ускладнень екологічно залежного стресу.

Список літератури

1. Холодов Ю.А., Лебедева Н.Н. Реакции нервной системы человека на электромагнитные поля. М.: Наука, 1992. 135 с.
2. Алексеева Н.Т., Семенов С.Н. Реакции ЦНС на действие электромагнитных полей низкой частоты. Морфология 1996; 109, 2: 29.
3. Коршняк В.О. Вплив геліометеорологічних факторів на стан вегетосудинних функцій і методи їх корекції у хворих з віддаленими наслідками закритих черепно-мозкових травм: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харків, 1993. 24 с.
4. Соколовский В.В. О биохимическом механизме реакции живых организмов на изменение солнечной активности. Проблемы космической биологии 1982: 43: 180–193.
5. Волошин П.В., Кутько И.И. Магнитные бури, эмоциональные нарушения и их коррекция. Вплив геліогеографічних факторів на психічні розлади. Полтава–Київ, 1994: 30–32.
6. Литвиненко Л.Н., Аристов Ю.В., Блюх Т.В. и др. Влияние сверхнизкочастотных электромагнитных полей на биоэлектрическую активность головного мозга. Радиофизика и радиоастрономия 1998; 3, 314: 312–319.
7. Забродина Л.П. Воздействие сверхнизкочастотных атмосферных электромагнитных полей на некоторые характеристики ЭЭГ человека. Сб. тезисов конф. молодых ученых «Медицина третьего тысячелетия». ХГМУ, 2001: 32.
8. Бакуменко Л.П., Бовт Ю.В., Нікішкова І.М., Кутіков О.Є. Особливості впливу геомагнітних полів на характеристики функціонального стану нервової системи при деяких неврологічних захворюваннях. Укр. вісник психоневрології 2002; 10, 1 (30): 24–25.

ВЛИЯНИЕ ФАКТОРОВ СОЛНЕЧНОГО ЗАТМЕНИЯ НА ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ЭЛЕКТРОГЕНЕЗ ПРИ ПОВЫШЕННОЙ СУДОРОЖНОЙ ГОТОВНОСТИ

В.И. Сухоруков, Л.П. Бакуменко, И.Н. Никишкова, Ю.В. Бовт, Т.С. Бабкина, Л.П. Забродина

Рассматривается состояние церебрального электрогенеза при повышенной судорожной готовности относительно интенсивности естественного электромагнитного излучения вследствие изменения солнечной активности при затмении солнца.

Ключевые слова: солнечное затмение, естественное электромагнитное излучение, электрическая активность головного мозга.

INFLUENCE OF ECLIPSE FACTORS ON CEREBRAL ELECTROGENESIS IN AN INCREASED SEIZURE READINESS

V.I. Sukhorukov, L.P. Bakumenko, I.M. Nikishkova, J.V. Bovt, T.S. Babkina, L.P. Zabrodina

The conditions of cerebral electrogenesis in an increased seizure readiness are discussed in juxtaposition with a natural electromagnetic radiation background in connection with changes of the sun activity.

Key words: eclipse, low frequent natural electromagnetic radiation, electrical brain activity.

Поступила 03.06.2003

ЛЕЧЕНИЕ ПРЕПАРАТАМИ АЛЬФА-ЛИПОЕВОЙ КИСЛОТЫ БОЛЬНЫХ С ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ, ОБУСЛОВЛЕННЫМИ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Р.В. Капустин

*Институт неврологии, психиатрии и наркологии АМН Украины, г. Харьков
Областная клиническая больница, г. Харьков*

Установлено, что эспа-липон в условиях хронической цереброваскулярной недостаточности, обусловленной сахарным диабетом, улучшает мозговую гемодинамику, электромиографические характеристики двигательной активности периферических нервов, состояние нейрогормонального гомеостаза, процесс перекисного окисления липидов. В отличие от других препаратов альфа-липоевой кислоты (берлитион) эспа-липон является препаратом выбора в патогенетической терапии хронических нарушений мозгового кровообращения, обусловленных сахарным диабетом.

Ключевые слова: мозговое кровообращение, эспа-липон, нейрогормональный гомеостаз, перекисное окисление липидов, скорость мозгового кровотока, углеводный и жировой обмен.

Цереброваскулярные заболевания продолжают оставаться актуальной проблемой современной неврологии [1].

По данным экспертов ВОЗ, одной из частых причин, вызывающих нарушения мозгового кровообращения, является сахарный диабет [2]. В развитии и прогрессировании церебральной сосудистой недостаточности при сахарном диабете имеют значение многие факторы — декомпенсация углеводного обмена, тяжесть и длительность сахарного диабета, артериальная гипертония, нарушение липидного и белкового обмена, изменения нейрогуморального и нейрогормонального гомеостаза [3].

Важное патофизиологическое значение в генезе цереброваскулярной недостаточности имеет активация процессов перекисного окисления липидов и снижение антиоксидантной активности головного мозга. Это определяется тем, что в условиях ишемии мозга в результате нарушения функционирования митохондриальных ферментных систем происходит образование активных форм кислорода, инициаторов свободного перекисного окисления липидов [4].

В ряде исследований особое место отводится функциональным сдвигам в различных эндокринных органах при нарушениях мозгового кровообращения, сопровождающихся повышенным образованием контринсулярных гормонов, в частности соматотропного гормона, и снижением активности иммунореактивного инсулина [5].

В связи с этим возникает необходимость разработки методов медикаментозной коррекции названных нарушений. К таким методам относится метаболическая терапия веществами эндогенного происхождения, что позволяет

восстановить гомеостатические функции организма, измененные в процессе заболевания [6].

Одним из классических примеров метаболической терапии является использование препаратов альфа-липоевой (тиоктовой) кислоты, введенной в практическую медицину в 1952 г. [7]. В настоящее время препаратами альфа-липоевой кислоты являются эспа-липон фирмы Esparma и берлитион фирмы Berlin-Chemi. Лекарственные средства альфа-липоевой кислоты обладают антиоксидантной активностью, инактивируя свободные радикалы, являются донатором сульфгидрильных групп [8]. Им присущ энергетический эффект, который выражается в улучшении метаболизма глюкозы, меди и железа [9].

Препараты альфа-липоевой кислоты усиливают метаболизм холестерина и процесс липолиза, тем самым оказывая гиполипидемическое действие [10]. Они обладают иммуномодулирующими и нейропротекторными свойствами, усиливают обмен нейромедиаторов, глюкозы, кислорода в нервной ткани, что способствует ускорению передачи нервного импульса [6], выступают в роли регенерирующих веществ по отношению к аксональным клеткам и нейронам, усиливая их рост, а также к островковому аппарату поджелудочной железы [7].

В литературе однако отсутствуют сравнительные данные о влиянии различных препаратов альфа-липоевой кислоты на нейрогуморальный, нейрогормональный гомеостаз, электрофизиологические двигательные нарушения, состояние церебральной гемодинамики и морфологические изменения головного мозга у больных с хроническими цереброваскулярными нарушениями, вызванными сахарным диабетом.

Целью работы было проведение сравнительного анализа влияния различных препаратов альфа-липоевой кислоты на нейрогормональный, нейрогуморальный гомеостаз, структурно-функциональное состояние центральной нервной системы и церебральный кровоток в рамках повышения эффективности лечения больных с дисциркуляторной ангиоэнцефалопатией, вызванной сахарным диабетом.

Материал и методы. Обследовано 70 больных (35 мужчин и 35 женщин) в возрасте от 50 до 60 лет, у которых была диагностирована дисциркуляторная ангиоэнцефалопатия второй стадии.

Основным заболеванием согласно классификации ВОЗ в дополнении М.И. Балоболкина был сахарный диабет, инсулинозависимая форма (I тип), тяжелое течение, в стадии субкомпенсации [11].

Субъективная симптоматика у всех больных проявлялась головной болью, головокружением, шаткостью при ходьбе, слабостью и онемением в конечностях, общей слабостью, потливостью, снижением работоспособности, памяти и ощущением жажды. Кроме того, 8 пациентов предъявляли жалобы на боли в области сердца, 14 — на боли в эпигастральной области и опоясывающие боли вокруг живота и 2 — на недержание мочи и болезненность при мочеиспускании.

Объективная неврологическая симптоматика представлена синдромом ликворной гипертензии (60), вазовегетативным синдромом (70), вестибулостволовыми нарушениями (57), астеническим синдромом (70) и синдромом ранних мнестических расстройств (65). У всех больных была диабетическая нейропатия: у 46 — диабетическая дистальная полинейропатия, у 24 — диабетическая висцеральная (автономная) нейропатия. На глазном дне у всех больных определялась диабетическая ретинопатия.

Электрофизиологическое обследование выполняли с помощью электромиографа «Базис» (Италия), проводили исследование скорости распространения возбуждения по двигательным волокнам *n. medianus* и регистрировали М-ответ с *m. abductor pollicis brevis* с обеих сторон по стандартной методике [12]. Определяли максимальную амплитуду и длительность М-ответа. Электромиографию проводили в комнате с постоянной температурой воздуха 20–23 °С и звукоизоляцией при минимальном освещении.

Состояние церебральной гемодинамики оценивали методом ультразвуковой доплерографии (доплерограф Д 800 фирмы «Медата», Швеция, с датчиками частотой 4 и 8 МГц). Исследовали различные параметры мозгового кровотока по средней мозговой артерии. Такой

выбор, конечно, не отражает состояние мозговой гемодинамики в целом, однако средняя мозговая артерия является самой крупной артерией, она принимает в себя 90 % крови из внутренней сонной артерии и проходит перпендикулярно чешуе височной кости, что, в свою очередь, дает наименьшую погрешность при вычислении линейной скорости кровотока [13].

Исследование углеводного (содержание глюкозы в крови и моче) и липидного (содержание холестерина и триглицеридов в крови) обмена проводили на автоанализаторе «Прогресс Плюс» (Финляндия).

Концентрацию в крови иммунореактивного инсулина (ИРИ) и соматотропного гормона (СТГ) определяли радиоиммунологическим методом.

Состояние ПОЛ оценивали по уровню основного вторичного продукта ПОЛ — малонового диальдегида (МДА) и по данным регистрации параметров хемилуминесценции апо-бета-липопротеидов сыворотки крови, иницированной ионами двухвалентного железа. Анализировали следующие параметры: количество МДА, *h* (амплитуда быстрой вспышки, отражающая исходное количество гидроперекиси) и *H* (величина медленной вспышки, характеризующая способность липидов к окислению) [4].

Все больные были разделены на две группы по 35 чел. в каждой.

Больным 1-й группы назначался эспа-липон в комплексе с инсулином в два этапа: внутривенно капельно в дозе 600 мг на 100 мл изотонического раствора натрия хлорида, всего 10 дней, включая выходные, сразу после этого прием внутрь 600 мг (1 таблетка) 1 раз в сутки, 20 дней; больным 2-й группы помимо инсулина назначался берлитион в два этапа: внутривенно капельно в дозе 300 ЕД (12 мл, что соответствует 300 мг эспа-липона) в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида 1 раз в сутки, 10 дней, а затем перорально 300 ЕД (1 таблетка) 2 раза в сутки, 20 дней. Кроме того, всем больным назначалась стандартная сосудистая терапия. Клинические, лабораторные и инструментальные исследования проводили до и после курса лечения. В группу контроля вошли 30 практически здоровых людей, идентичных по полу и возрасту.

Результаты и их обсуждение. Клинический эффект проводимого лечения у больных дисциркуляторной ангиоэнцефалопатией проявлялся в улучшении настроения, ощущении бодрости, уменьшении головных болей, головокружений и шаткости при ходьбе, улучшении внимания и способности к запоминанию.

Субъективная симптоматика у больных 1-й группы полностью исчезала, тогда как у больных 2-й группы сохранялись головные бо-

ли, головокружение и онемение в конечностях. Объективная неврологическая симптоматика у пациентов обеих клинических групп изменялась неодинаково. У больных 1-й группы уменьшались проявления ликворной гипертензии, вестибулостволовых нарушений и исчезали астенический и вазовегетативный синдромы. У пациентов 2-й группы сохранялись вестибулостволовый синдром и синдром ранних мнестических расстройств, несколько снизилась интенсивность ликворной гипертензии и вегетативной дисфункции.

Данные о влиянии лечения препаратами альфа-липоевой кислоты на клинику синдрома диабетической нейропатии у больных с цереброваскулярными нарушениями, обусловленными сахарным диабетом, представлены в табл. 1. Как видно из табл. 1, у больных 1-й клинической группы наступал регресс диабетической нейропатии. Так, на фоне использования препарата Эспа-липон через 4 дня пациенты отмечали исчезновение болей, чувства ползания мурашек в конечностях, уменьшение или полное исчезновение чувства слабости в них. Объективная неврологическая симптоматика диабетической дистальной полинейропатии исчезала у 21 больного и диабетической автономной нейропатии — у 12. У пациентов 2-й клинической группы только в 13 случаях исчезали проявления дистальной полинейропатии и в 6 — висцеральной нейропатии.

В табл. 2 приведена динамика суточной дозы инсулина до и после приема препаратов альфа-липоевой кислоты у пациентов с дисциркуляторной ангиоэнцефалопатией, вызванной сахарным диабетом.

У пациентов 1-й группы суточная потребность в экзогенном инсулине в среднем была

равна 40–50 ЕД, что соответствовало общепринятой физиологической суточной потребности организма в эндогенном инсулине. У больных 2-й группы суточная доза инсулина существенно не менялась. В целом то или иное улучшение состояния наблюдалось у всех больных 1-й группы и у 13 — 2-й группы.

У 10 больных на фоне приема берлитиона не было заметного улучшения состояния, а у 8 из них отмечались некоторые побочные явления, а именно усиление болей в области сердца (3 чел.), головных болей (1 чел.), диспепсических явлений (3 чел.) и нарушения сна в виде бессонницы (1 чел.). Все перечисленные негативные проявления регрессировали при уменьшении дозы или отмене препарата.

Результаты электронейромиографического исследования представлены в табл. 3.

У больных с хронической цереброваскулярной недостаточностью при сахарном диабете снижались максимальная амплитуда М-ответа при неизменной его длительности и скорость распространения возбуждения с обеих сторон. На фоне проводимого лечения у больных 1-й группы отмечалось полное восстановление электромиографических параметров, а у пациентов 2-й группы — незначительное улучшение. Электромиографические изменения полностью совпадали с динамикой клинической симптоматики диабетической дистальной полинейропатии.

При проведении ультразвуковой доплерографии по средним мозговым артериям кровотоков регистрировался с обеих сторон. У больных с дисциркуляторной ангиоэнцефалопатией увеличивалась скорость мозгового кровотока — ($87,9 \pm 12,5$) против ($64,9 \pm 14,3$) см/с; $p < 0,01$.

Таблица 1. Количество больных с диабетической нейропатией до и после приема препаратов альфа-липоевой кислоты

Вид нейропатии	1-я группа		2-я группа	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Дистальная полинейропатия	23	2	23	10
Гастроэнтеропатия	7	0	7	4
Кардиопатия	4	0	4	2
Атония мочевого пузыря	1	0	1	0

Таблица 2. Динамика суточной дозы инсулина у больных с дисциркуляторной ангиоэнцефалопатией, обусловленной сахарным диабетом, до и после приема препаратов альфа-липоевой кислоты

Доза инсулина, ЕД/сут	До лечения	После лечения	
		1-я группа	2-я группа
Более 50 (n=10)	$42,8 \pm 14,6$	$40,4 \pm 12,8^*$	$42,8 \pm 14,1$
51–99 (n=60)	$78,8 \pm 18,4$	$45,4 \pm 16,1^*$	$78,8 \pm 18,0$

* $p < 0,05$.

Таблица 3. Значения показателей электромиографии больных с цереброваскулярной патологией, обусловленной сахарным диабетом

Показатель	Группа контроля	Больные		
		до лечения	1-я группа	2-я группа
Максимальная амплитуда М-ответа, мВ	8,7±1,95	5,63±1,38*	8,12±2,65 [#]	6,65±2,35*
Длительность М-ответа, мс	6,17±0,66	5,44±0,61*	6,07±1,15 [#]	5,61±0,54*
Скорость распространения возбуждения, мс	60,7±2,1	58,5±2,14	60,9±4,85	57,6±1,9

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

На фоне проводимой терапии у пациентов 1-й группы восстанавливался кровоток по средним мозговым артериям — (70,8±10,2) против (87,9±12,5) см/с, p<0,01; тогда как у больных 2-й группы этот показатель менялся незначительно — (85,7±11,6) против (87,9±12,5) см/с, p<0,01.

Параметры углеводного и жирового обмена, гормонального гомеостаза у обследованных больных приведены в табл. 4.

На фоне проводимого лечения у пациентов 1-й клинической группы параметры углеводного и жирового обмена восстанавливались, тогда как у больных 2-й клинической группы они не изменялись.

Концентрация ИРИ у обследованных больных оказалась умеренно пониженной, а содержание СТГ значительно увеличивалось. После проводимого лечения у больных 1-й группы содержание ИРИ и СТГ приближалось к нормальным значениям, а у пациентов 2-й группы изменений не выявлено.

Исследование процессов ПОЛ до лечения показало, что у всех больных они были значительно интенсифицированы: повышалось содержание гидроперекисей и МДА, а способность липидов к окислению увеличивалась. После проводимой терапии у пациентов 1-й группы содержание гидроперекисей и МДА,

а также способность липидов к окислению снижались, не достигая, однако, контрольных величин.

У больных 2-й группы существенных сдвигов не выявлено, концентрация гидроперекисей и МДА оставалась высокой, а способность липидов к окислению не изменилась (табл. 5).

Таким образом, эспа-липон является препаратом выбора в патогенетической терапии хронических нарушений мозгового кровообращения, обусловленных сахарным диабетом.

Выводы

1. Эспа-липон способен улучшать скорость проведения нервного импульса, мозговую гемодинамику, восстанавливать нарушенный нейрогормональный гомеостаз и перекисное окисление липидов.

2. Другие препараты альфа-липоевой кислоты (берлитион) можно использовать в качестве вспомогательной симптоматической терапии цереброваскулярной недостаточности, обусловленной сахарным диабетом, а также для медикаментозной коррекции диабетической невропатии.

3. Назначение малых доз данного препарата и невозможность добиться оптимальной его концентрации в крови больных с хрониче-

Таблица 4. Значения показателей жирового и углеводного обмена, гормонального гомеостаза у больных с дисциркуляторной ангиоэнцефалопатией, обусловленной сахарным диабетом

Показатель	Группа контроля	Больные		
		до лечения	1-я группа	2-я группа
Содержание глюкозы в крови, ммоль/л				
натощак	7,8±1,1	12,9±2,1	8,1±0,9	10,9±2,0
после еды	9,9±1,1	14,7±3,6	10,1±0,8	13,4±1,9
Гликемический показатель	3,5±1,8	4,6±0,8	5,5±1,2	6,9±2,4
Содержание глюкозы в моче	(-)	(+)	(-)	(+ -)
Содержание ХС в сыворотке крови, ммоль/л	4,8±0,1	6,8±0,1*	5,1±0,1*	6,9±0,1*
Содержание ТГ в сыворотке крови, ммоль/л	11,3±0,8	13,0±0,1 [#]	11,9±0,1 [#]	12,9±0,1 [#]
Содержание ИРИ в крови, мкЕД/мл	11,5±2,9	10,8±4,1	11,1±2,1	10,9±4,1
Содержание СТГ в крови, мкЕД/мл	0,6±0,2	1,8±0,4	0,7±0,2	1,9±0,5

* p<0,05; # p<0,005.

Таблица 5. Значения показателей процесса ПОЛ у больных с цереброваскулярной патологией, обусловленной сахарным диабетом

Показатель	Группа контроля	Больные		
		до лечения	1-я группа	2-я группа
Содержание в сыворотке крови МДА, нмоль/л	4,8±0,9	9,2±0,8*	6,7±0,9*	8,6±1,1*
Содержание гидроперекисей в крови, имп/с	0,61±0,02	0,81±0,01*	0,71±0,01*	0,78±0,01*
Способность липидов к окислению, имп/с	1,2±0,1	1,6±0,1*	1,3±0,1*	1,5±0,1 [#]

* p<0,001; #p<0,02.

скими цереброваскулярными нарушениями, вызванными сахарным диабетом, приводит к незначительной клинической, инструментальной и биохимической положительной ди-

намике функционального состояния центральной и периферической нервной систем. Назначение высоких доз препарата позволит устранить эти нежелательные эффекты.

Список литературы

1. Радзевич А.Э., Резников И.Н. Ишемическое поражение головного мозга: классификация, диагностика, лечение. Харьк. мед. журн. 1996; 3: 16–22.
2. Ефимов А.С. Диабетическая ангиопатия. К.: Здоров'я, 1983. 145 с.
3. Ищенко М.И., Дорогий А.Н. Лечение вазоактивными и кардиотоническими средствами больных с начальными проявлениями неполноценности кровоснабжения мозга при окклюзирующих поражениях магистральных сосудов головы. Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова 1993; 7: 71–74.
4. Макаришвили Р.Р. Клинико-диагностические и терапевтические аспекты перекисно-липидных поражений нервной системы. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1988. 26 с.
5. Латогуз И.К. Внутренние болезни. Харьков, 1994: 449–491.
6. Щербак А.В. Мультифакторные эффекты альфа-липовой (тиоктовой) кислоты (эспа-липон) в патогенетическом лечении диабетической нейропатии и других патологических состояний. Ліки 2001; 5: 45–56.
7. Кириенко Д.В., Боднар П.Н. Терапия препаратами альфа-липовой кислоты (эспа-липон) диабетической, автономной невропатии сердца. Ліки 1998; 2: 19–24.
8. Маньковский Б.Н. Диабетическая нейропатия: клинические проявления и терапия. Лікування та діагностика 1999; 1: 37–41.
9. Малышев В.А., Анастасий Л.В. Содержание анти-GAO антител в сыворотке крови больных диабетической невропатией при их лечении эспа-липоном. Ліки 1999; 2: 101–109.
10. Скибун В.Н. Лечебный эффект эспа-липона в терапии диабетической стопы. Ліки 1998; 2: 89–92.
11. Балаболкин М.И. Диабетология. М.: Медицина, 2000. 672 с.
12. Бадалян О.Л., Скворцов И.А. Клиническая электромиография. М.: Медицина. 1986. 67 с.
13. Шотиков П., Титянова Е. Транскраниальная доплерография. Неврология и психиатрия им. С.С. Корсакова 1991; 12: 46–49.

ЛІКУВАННЯ ПРЕПАРАТАМИ АЛЬФА-ЛІПОЄВОЇ КИСЛОТИ ХВОРИХ НА ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНІ ПОРУШЕННЯ, ЗУМОВЛЕНІ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

Р.В. Капустин

Установлено, що еспа-ліпон в умовах хронічної цереброваскулярної недостатності, зумовленої цукровим діабетом, поліпшує мозкову гемодинаміку, електроміографічні характеристики рухливої активності периферичних нервів, стан нейрогормонального гомеостазу, процес перекисного окиснення ліпідів. На відміну від інших препаратів альфа-ліпової кислоти (берлітійон) еспа-ліпон є препаратом вибору в патогенетичній терапії хронічних порушень мозкового кровообігу, зумовлених цукровим діабетом.

Ключові слова: хронічні порушення мозкового кровообігу, еспа-ліпон, нейрогормональний гомеостаз, перекисне окиснення ліпідів, швидкість мозкового кровообігу, вуглеводний та жировий обмін.

TREATMENT BY PREPARATIONS THE ALPHA-LIPOID OF THE ACID OF PATIENTS WITH CHRONIC INFRINGEMENTS OF THE BRAIN BLOOD CIRCULATION, CAUSED BY THE DIABETES

R.V. Kapustin

It is established, that espa-lipon in conditions chronic brain blood circulation the insufficiency caused by diabetes, improves brain hemodynamic, electromyography characteristics of impellent activity of peripheral nerves, a condition neurohormonal a homeostasis, process peroxidation lipid. As against other preparations the alpha-lipoid of an acid (berlithion) espa-lipon is a preparation of a choice in pathogenesis therapy of chronic infringements of the brain blood circulation caused by diabetes.

Key words: chronic infringements of brain blood circulation, espa-lipon, neurohormonal a homeostasis, peroxidation lipids, speed of a brain blood-groove, carbohydrate and fatty exchanges.

Поступила 31.03.2003

ХИРУРГИЯ

РЕОГРАФИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ КРОВОТОКА
В НИЗВЕДЕННОЙ ТОЛСТОЙ КИШКЕ
ПОСЛЕ БРЮШНО-АНАЛЬНЫХ РЕЗЕКЦИЙ ПРЯМОЙ КИШКИ*Ю.А. Винник**Харьковская медицинская академия последипломного образования*

Представлены данные мониторинга реографических показателей кровотока в низведенной толстой кишке у 46 больных, которым выполнены брюшно-анальные резекции прямой кишки по поводу рака. Проводился мониторинг показателей центральной гемодинамики. Установлено, что в раннем послеоперационном периоде отмечаются локальные изменения терминального кровотока в низведенной толстой кишке, преимущественно увеличение тонуса мелких сосудов и стойкое нарушение оттока крови из артерий в вены, протекающее на фоне снижения ударного объема и компенсаторной тахикардии.

Ключевые слова: рак прямой кишки, брюшно-анальная резекция прямой кишки, терминальный кровоток, мониторинг.

В последние годы отмечается устойчивая тенденция увеличения заболеваемости коло-ректальным раком во всех экономически развитых странах. На Украине заболеваемость раком прямой кишки (РПК) в 1999 г. достигла 15,7 на 100 000 населения [1].

Лечение больных с опухолями прямой кишки является одной из сложнейших проблем онкологии. Ключевым методом в комбинированном лечении РПК, позволяющим рассчитывать на выздоровление, является хирургический. С увеличением количества больных, излеченных от рака прямой кишки (РПК), возникают вопросы качества жизни и трудовой и социальной реабилитации этих людей [2].

Современная тенденция хирургического лечения направлена на расширение доли сфинктеросохраняющих операций. Наиболее частым и грозным осложнением при этих операциях является некроз низведенной кишки [3, 4]. Безопасный мониторинг состояния кровотока в низведенной толстой кишке с целью прогнозирования развития некрозов и оценки эффективности корригирующей терапии мало разработан.

Данное исследование выполнено с целью реографической оценки кровотока в низведенной толстой кишке после брюшно-анальных резекций прямой кишки, выполненных по поводу РПК.

Материал и методы. Проведен анализ реографических показателей кровотока в низве-

денной толстой кишке в послеоперационном периоде у 46 больных РПК, лечившихся в абдоминальном отделении Харьковского областного клинического онкологического диспансера с 1995 по 2000 г. Среди них 26 (56,5 %) женщин и 20 (43,5 %) мужчин. Возраст больных колебался от 50 до 68 лет, средний возраст (58,3±2,1) года. Всем больным выполнены брюшно-анальные резекции прямой кишки.

Гистологически опухоли представлены аденокарциномами различной степени дифференцировки. Наиболее часто встречались умереннодифференцированные аденокарциномы (53,4 %), высокодифференцированные отмечались у 20,5 %, низкодифференцированные — у 15,4 %, недифференцированные — у 2,3 % пациентов.

Преобладали блюдцеобразный (40,3 %) и эндофитный (40,7 %) типы роста опухоли, экзофитный отмечен у 19,0 % больных. Больные с поражением слизистого и подслизистого слоя встречались в среднем лишь в 0,7 % случаев, в то время как основной процент составляли опухоли, прорастающие мышечные оболочки — 44,2 %, все оболочки стенки кишки — 50,1 %.

Основную массу (69,4 %) составили раковые опухоли без метастатического поражения регионарных лимфатических узлов, поражение лимфатическими метастазами отмечалось у 30,6 % больных.

Сопутствующие заболевания отмечены у 82,4 % больных, у некоторых из них зарегист-

рировано два и более заболеваний. Наибольший процент сопутствующих заболеваний отмечен у больных с ишемической болезнью сердца (50,4 %) и гипертонической болезнью (27,8 %), далее — с сахарным диабетом (11,4 %), ожирением (5,9 %).

Больные с некрозом низведенной кишки в стадии деструктивных изменений в исследовании не включены.

Для изучения реографических показателей кровотока в низведенном трансплантате два позолоченных электрода площадью 20x5 мм фиксировали к низведенной кишке. Один электрод фиксировали капроновыми швами на уровне кожи, второй — двумя капроновыми швами поверхностно к брюшине у места перехода кишечной трубки и брыжейки на уровне промонториума и выводили на кожу через срединную рану. Данные регистрировали с помощью реографа РГ4-02 в первые 3 часа после операции, спустя 6 и 24 часа после операции, а затем на вторые, третьи, четвертые и пятые сутки, после чего электроды извлекали. Никаких осложнений, связанных с нахождением электродов, зарегистрировано не было.

При обработке реограмм рассчитывали время подъема анакроды (ВПА), время быстрого кровенаполнения (ВБК), время медленного кровенаполнения (ВМК), реографический систолический индекс (РСИ), показатель интенсивности магистрального кровотока (ПИМК), показатель интенсивности терминального кровотока (ПИТК), амплитудно-частотный показатель (АЧП), индекс периферического сопротивления (ИПС), реографический диастолический индекс (РДИ)

Проводили также исследование показателей центральной гемодинамики (ЦГД) на основании интегральной тетраполярной реографии.

Результаты исследований. Анализ реографических показателей в низведенной толстой кишке показал, что в течение двух после-

операционных суток происходило постепенное увеличение РСИ, АЧП, ПИМК и ПИТК. Наибольших значений эти показатели достигали через двое суток после операции: РСИ в этом периоде увеличился с (0,524±0,129) до (0,719±0,152) Ом; АЧП возрос с (0,648±0,156) до (1,242±0,324) Ом/с ($p>0,05$); ПИМК — с (2,682±0,322) до (6,359±0,624) Ом/с ($p<0,05$). ПИТК — с (2,513±0,337) до (4,224±0,422) Ом/с, $p<0,05$ (таблица).

С третьих послеоперационных суток происходило снижение показателей РСИ, АЧП, ПИМК и ПИТК. К концу пятых суток по сравнению со значениями в первые 3 часа после операции значения РСИ были ниже на 21,4 %. За этот же период ПИМК уменьшился на 48,1 % ($p<0,05$). Показатели АЧП и ПИТК к концу пятых послеоперационных суток по сравнению с 3 часами после операции практически не различались ($p>0,05$).

Анализируемые временные показатели имеют тенденцию к наиболее высоким значениям в первые послеоперационные сутки. Через 6 часов после операции значения ВПА увеличивались с (0,410±0,023) до (0,429±0,027) с, $p>0,05$. К концу первых послеоперационных суток отмечено снижение ВПА по сравнению с 6 часами после операции на 22,8 % ($p>0,05$). Тенденция к более низким значениям временных показателей сохранялась в течение 5 суток.

Аналогичная динамика характерна и для показателя ВБК.

Значения показателя ИПС отчетливо увеличивались к концу первых послеоперационных суток с (43,72±6,28) до (78,81±6,72) %, ($p<0,01$) и сохранялись на этом уровне в течение 5 последующих суток. Через 5 суток они были выше на 61,2 % по сравнению с первыми 3 часами после операции ($p<0,05$).

Значения РДИ также постепенно возросли в течение первых послеоперационных суток с (68,23±8,59) до (98,42±9,44) % ($p<0,05$) и

Динамика реографических показателей в низведенной толстой кишке у больных РПК (n=46) после хирургического лечения ($x\pm Sx$)

Срок послеоперационного наблюдения	РСИ, Ом	ПИТК, Ом/с	ИПС, %	РДИ, %
Первые 3 ч	0,524±0,129	2,513±0,337	43,72±6,28	68,23±7,28
Первые 6 ч	0,522±0,133	2,546±0,324	45,44±6,12	76,32±9,67
1-е сут	0,655±0,141	3,893±0,365	78,81±6,72	98,42±9,44
2-е сут	0,719±0,152	4,224±0,422	76,20±7,15	104,53±12,29
3-и сут	0,425±0,136	2,546±0,337	63,34±6,91	130,86±10,46
4-е сут	0,420±0,126	2,891±0,316	68,93±6,88	167,21±12,57
5-е сут	0,412±0,137	2,642±0,326	70,46±6,56	90,22±11,81

Примечание. Условные сокращения см. в тексте.

оставались на этом уровне до четвертых суток, а на пятые сутки по сравнению с четвертыми, когда они были максимальными [(167,21±12,57) %], РДИ снизился до (90,22±11,81) % (p<0,01).

В послеоперационный период отмечалась тахикардия. Наибольшие значения частоты сердечных сокращений (ЧСС) отмечались в первые 3 часа после оперативного вмешательства. К концу первых суток отмечалась тенденция снижения ЧСС со (102,3±6,22) до (91,3±5,6) уд/мин (p>0,05). Лишь к пятым послеоперационным суткам происходило отчетливое ее снижение до (82,3±6,1) уд/мин, что достоверно ниже, чем в первые 3 часа после операции (p<0,05).

Отмечалась тенденция к снижению показателей среднего артериального давления (САД) к концу первых послеоперационных суток. За этот период произошли изменения значений САД с (97,4±6,3) до (91,3±6,2) мм рт. ст. (p>0,05). В дальнейшем до пятых послеоперационных суток достоверного изменения значений САД не отмечалось.

Значения показателей ударного объема (УО) также имели тенденцию к снижению. К концу первых послеоперационных суток УО уменьшился по сравнению с первыми часами после оперативного вмешательства с (69,4±4,9) до (69,3±4,1) мл (p>0,05). Максимальное снижение УО регистрировали в первые-вторые послеоперационные сутки. В последующем происходило постепенное увеличение его значений. К концу пятых суток УО увеличился по сравнению с концом вторых послеоперационных суток с (62,4±5,1) до (71,4±5,4) мл (p>0,05).

Значения минутного объема кровообращения (МОК) снижались к концу первых послеоперационных суток по сравнению с 6 часами после операции с (7208,1±441,0) до (5652,5±424,6) мл/мин (p<0,05). В течение всего периода исследования показатели МОК имели незначительные колебания и достоверно не отличались от исходных значений.

Показатели сердечного индекса (СИ) в течение всего периода наблюдения не имели значительных колебаний и достоверно не различались, располагаясь в диапазоне от (3,29±0,20) до (3,91±0,29) л/мл·м².

Отмечалось снижение значений показателя ударного индекса (УИ) к концу первых послеоперационных суток. По сравнению с 6 часами после операции УИ изменился с (44,12±

2,67) до (35,12±2,61) мл/м² (p<0,05). В последующем происходило постепенное увеличение значений УИ. Уже с конца вторых послеоперационных суток значение УИ не отличалось от значений в первые послеоперационные часы.

Показатели общего периферического сопротивления сосудов в течение всего периода наблюдения не имели значительных колебаний и достоверно не различались. Диапазон значений располагался от (1176,7±79,2) до (1386,1±91,3) дин/с·см⁵.

Таким образом, анализ реографических показателей в низведенной толстой кишке и ЦГД выявил общие закономерности динамики кровотока. Отмечалось увеличение РСИ, АЧП, ПИМК и ПИТК в течение вторых-четвертых послеоперационных суток.

Об устойчивом нарушении периферической гемодинамики в низведенной толстой кишке свидетельствовало стойкое увеличение ИПС в течение первых-пятых послеоперационных суток, подтверждающее повышение тонуса мелких сосудов. Выраженные изменения оттока крови из артерий в вены подтверждало увеличение РДИ в течение первых-пятых послеоперационных суток.

Изменения реографических показателей ЦГД имели общую тенденцию снижения значений ударного объема в конце первых и вторых послеоперационных суток и компенсаторную тахикардию.

Отсутствие отчетливых изменений общего периферического сопротивления сосудов и при этом регистрируемое увеличение ИПС в низведенной толстой кишке свидетельствуют о локальном характере нарушения кровотока.

Полученные данные позволяют заключить, что после БАР при гладком послеоперационном периоде в низведенной толстой кишке преобладают локальные изменения терминального кровотока.

Выводы

1. Реографический мониторинг позволяет эффективно и безопасно оценивать кровоток в низведенной толстой кишке.

2. После брюшно-анальных резекций прямой кишки при гладком послеоперационном периоде в низведенной толстой кишке отмечаются локальные изменения кровотока: преимущественно увеличение тонуса мелких сосудов и стойкое нарушение оттока крови из артерий в вены.

Список литературы

1. Гарин А.М. Рак толстой кишки. Современное состояние проблемы. М.: Рича, 1998. 58 с.
2. Кикоть В.А., Браун Е.М., Сорокин Б.В. и др. Комбинированное и комплексное лечение распространенного рака прямой кишки, его рецидивов и метастазов. Матер. I съезда онкологов стран СНГ, г. Москва, 3-6 декабря 1996 г.; Т. 1. М., 1996: 354.

3. *Кныш В.И., Бондарь Г.В., Алиев Б.М. и др.* Комбинированное и комплексное лечение рака прямой кишки. М.: Медицина, 1990. 158 с.

4. *Коссэ В.А., Маиталер В.Е., Малый Ю.Н., Олефир Ю.И.* Непосредственные результаты комбинированного лечения рака прямой кишки с полирадиомодификацией. Матер. I съезда онкологов стран СНГ, г. Москва, 3–6 декабря 1996 г.; Т. 1. М., 1996: 356.

РЕОГРАФІЧНИЙ МОНІТОРИНГ КРОВОТІКУ У ЗВЕДЕНІЙ ТОВСТІЙ КИШЦІ ПІСЛЯ ЧЕРЕВНО-АНАЛЬНИХ РЕЗЕКЦІЙ ПРЯМОЇ КИШКИ

Ю.О. Вінник

Наведені дані моніторингу реографічних показників кровотоку у зведеній товстій кишці у 46 хворих, котрим виконані черевно-анальні резекції прямої кишки з приводу раку. Проводився моніторинг показників центральної гемодинаміки. Встановлено, що в ранньому післяопераційному періоді відзначаються локальні зміни термінального кровотоку у зведеній товстій кишці, переважно збільшення тону дрібних судин і стійке порушення відтоку крові з артерій у вени, що протікає на тлі зниження ударного обсягу і компенсаторної тахікардії.

Ключові слова: рак прямої кишки, черевно-анальна резекція прямої кишки, термінальний кровотік, моніторинг.

RHEOGRAPHY MONITORING BLOOD FLOW IN BROUGHT COLON AFTER ABDOMINO-ANAL RECTUM RESECTIONS

Yu.A. Vinnik

The data of rheography monitoring of parameters blood flow in brought colon in 46 patients are shown, which one made abdomino-anal rectum resections concerning a cancer. The monitoring parameters of a central hemodynamics was conducted. The local modifications terminal blood flow in brought colon in an early post-operative period, predominantly increase tonus of small-sized vessels and resistant disturbance of reflux blood from arteries in veins which are flowing past on a hum noise of decrease of a stroke output and a compensator tachycardia are marked.

Key words: a cancer of a rectum, abdomino-anal rectum resections, terminal blood flow, rheography monitoring

Поступила 20.12.2002

ТРАНСУМБІЛІКАЛЬНА ПОРТОГЕПАТОГРАФІЯ

А.В. Русин, П.В. Уваров, В.В. Ковач, Р.І. Шніцер

Ужгородський національний університет

Наведені дані по вивченню методики трансумбілікальної портогепатографії, яка могла б застосуватися для більш детального уточнення локалізації, характеру, об'єму ураження печінки та відношення об'ємних процесів до великих внутрішньопечінкових судин. За допомогою портогепатографії можливий вибір більш раціонального оперативного втручання в кожному окремому випадку, та завдяки катетеризації пупкової вени можливе введення лікарських препаратів безпосередньо у вогнище патологічного процесу, а також постійний моніторинг портального тиску в процесі лікування.

Ключові слова: цироз печінки, пупкова вена, трансумбілікальна портогепатографія.

Після того, як рядом авторів була показана можливість відновлення просвіту пупкової вени, почалися спроби використання її для діагностики та лікування захворювань печінки.

По даним [1], пупкова вена, всупереч устояної думки, облітерується тільки частково поблизу пупкового кільця, а далі проходить у круглій зв'язці до печінки, зберігаючи свій просвіт на протязі 12–15 см до впадіння в лівий стовбур ворітної вени.

Катетеризація пупкової вени в сукупності з селективною частковою ангіографією, томографією та серійною рентгенографією допомагає точно встановити місце та розмір ураження печінки, топографічну анатомію судин системи ворітної вени. Окрім того, пупкова вена може використовуватись для замірів портального тиску, а також селективного введення лікарських гепатотропних препаратів.

Метою даного дослідження було виявлення істинної частоти протяжності облітерації пупкової вени та визначення частоти її впадіння в лівий стовбур ворітної вени.

Матеріал і методи. Для відпрацювання методики портогепатографії через розбужований просвіт пупкової вени були використані 30 трупів людей у віці від 14 до 76 років. Вивчали анатомо-топографічні особливості архітекtonіки пупкової вени та судин печінки, методику бужування вени.

Для заповнення портальних судин печінки контрастною речовиною після серединної лапаротомії в товщі передочеревинної клітковини розшукували тяж пупкової вени. Провівши поперечне розсічення вени, краї її брали кровозупинними затискачами та здійснювали реканалізацію за допомогою пуговчатого та тефлонового зонда. Після бужування в просвіт пупкової вени вводили 0,7-міліметровий поліхлорвініловий катетер і, якщо, підтягуючи шприцем, отримували кров, тоді вводили барію сульфат, розмішаний до суспензії, при

допомозі міксеру на мінеральній воді Лужанська № 2 у кількості 100–150 мл. Після заповнення контрастною речовиною портальної системи робили один знімок на стандартній рентгенівській плівці за допомогою рентгенографічного апарату «АРМАН» при напрузі струму 70 кВ і потужності 10–25 мА/с в залежності від конституційних особливостей досліджуваного тіла, з експозицією 3–4 с на фокусній віддалі 40 см. Проявивши та зафіксувавши рентгенівський знімок, визначали анатомо-топографічні особливості судин портальної системи. У випадку невдалої катетеризації пупкової вени останню перев'язували та виконували мезентерикоспленопортографію.

В ОКЛ м. Ужгорода 17 хворим з цирозом печінки в стадії декомпенсації, з гіперспленізмом вираженого ступеня, субклінічними ознаками енцефалопатії та кровотечами в анамнезі з варикозно розширених вен стравоходу та шлунка здійснювали позаочеревинну катетеризацію пупкової вени.

По методиці [4] під місцевою анестезією на 3 см вище пупка по середній лінії живота виконували розріз довжиною 3–4 см. По розсіченню шкіри та апоневрозу проходили в передочеревинну клітковину. Відводячи гачками латерально правий прямий м'яз черева, знаходили пупкову вену на відстані 1–2 см від серединної лінії, виділяли її та брали на тримач. Розтягнувши поперечно просвіт вени при необхідності її бужували і вводили судинний катетер на глибину 8–10 см, вимірювали портальний тиск, виконували ангіографію та у разі необхідності використовували для лікувальних маніпуляцій [3].

Результати та їх обговорення. Серед спроб катетеризації пупкової вени на аутопсичному матеріалі вдалими виявились 24 (80 %). В 6 випадках (20 %) спроби бужування були невдалими, пупкова вена перев'язувалась, і в цих випадках виконували мезентерикоспленопортографію.

В жодному випадку дослідження аутопсичного матеріалу не спостерігалось реканалізації пупкової вени, а її просвіт розкривався за допомогою пуговчатого зонда на глибині 3–4 см під візуальним контролем. Це, очевидно, пояснюється тим, що в цю групу обстежених не попав жодний померший з діагнозом цироз печінки або після його ускладнення.

Серед клінічного матеріалу вдалі спроби катетеризації пупкової вени спостерігались у 16 хворих (94,12 %) з цирозом печінки. При цьому у 8 з них реканалізація пупкової вени була повною. В інших 8 випадках виконувалось бужування, яке вдалось успішно провести у 7 хворих. У тих хворих, яким вдалось виконати катетеризацію пупкової вени, проводився післяопераційний моніторинг портального тиску з селективним введенням гепатопротекторів і селективних бетаблокаторів. Одна спроба (5,88 %) була невдалою.

Вивчення архітекtonіки побудови портального венозного дерева показало, що на аутопсичному матеріалі серед 24 вдалих спроб катетеризації пупкової вени в 22 випадках вона впадала в ліву гілку ворітної вени, а в двох — безпосередньо в основний стовбур ворітної вени (рисунок).

У всіх 24 випадках вдалось досягти контрастування лівої шлункової вени, котра є донорською по відношенню до варикозно розширених вен стравоходу та шлунка і підтримує високий тиск у венах стравоходу та шлунка при кровотечах з них [2].

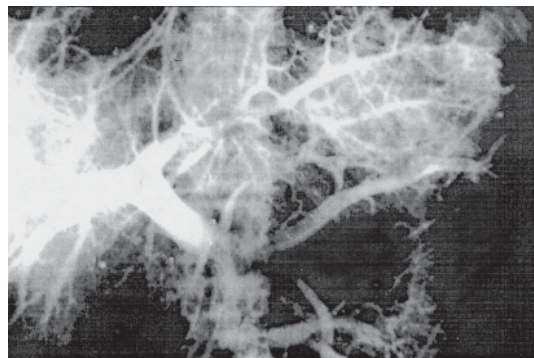
Варіанти впадіння лівої шлункової вени в систему ворітної:

Локалізація впадіння	Кількість випадків (%)
Безпосередньо в середню третину ворітної вени	6 (25)
У ворітну вену в місці її біфуркації	2 (8,3)
У селезінкову вену	6 (25)
У ворітну вену в місці впадіння селезінкової вени	10 (41,7)
Усього	24 (100)

Серед хворих, яким робилась катетеризація пупкової вени, у двох випадках виконана позаочеревинна портогепатографія, на котрій ліва шлункова вена також впадала в ворітну вену в місці впадіння селезінкової. Таким чином, частіше всього ліва шлункова вена (більше як в 41 %) впадає в ворітну в місці впадіння селезінкової вени. А це означає, що в цих випадках безпосереднє лігування вказаної вени практично технічно неможливе, і потрібні пошуки альтернативи лікування кровотеч з варикозних вен стравоходу.

У всіх дослідженнях отримано чітке зображення портального венозного русла, включаючи селезінкові та мезентеріальні вени, що підтверджує достатню інформативність трансумбілікальної портогепатографії в діагностиці до- та інтрагепатальної причини портальної гіпертензії.

І якщо портальна гіпертензія відсутня, а прохідність портальної вени збережена, то у хворих нема реканалізації пупкової вени, про що свідчить матеріал аутопсій. При наявності цирозу печінки з портальною гіпертензією практично у половини хворих наступає реканалізація пупкової вени, що може бути свідченням декомпенсації процесу.



Трансумбілікальна портогепатографія. Пупкова вена впадає в ліву гілку ворітної вени. Після контрастування пупкової вени через катетер отримано рентгенологічне зображення портальної системи

Аналіз отриманих даних показав, що завдяки трансумбілікальній портогепатографії можливо визначати тип портальної гіпертензії, анатомічні особливості венозної архітекtonіки портальних вен, їх розміри та взаємне розташування, характер і ступінь розвитку колатерального кровообігу, вогнищеві ураження печінки, а також її розміри та конфігурацію. При цьому трансумбілікальна портогепатографія не викликає серйозних ускладнень, а невдачі при її виконанні в основному пов'язані з пошкодженням стінки пупкової вени під час її бужування.

Висновки

1. Позаочеревинна трансумбілікальна портогепатографія — це простий та чіткий метод діагностики захворювань печінки та судин портальної системи. Завдяки катетеризації пупкової вени можливе поєднання діагностичного значення цього методу з лікувальним.

2. Ліва шлункова вена більше як у 40 % випадків впадає в ворітну вену в місці впадіння селезінкової вени.

Список літератури

1. Максименков А.Н. Хирургическая анатомия живота. Л.: Медицина, 1972. 688.
2. Русин В.І., Переста Ю.Ю., Русин А.В., Болдижар О.О., Чаварга М.І., Раммаль А.Х. Лікування портальної гіпертензії у хворих цирозом печінки. Ужгород, 1999. 126 с.
3. Гранов А.М., Борисов А.Е., Висмонт В.Г., Земляной В.П. Видоизмененная методика катетеризации пупочной вены. Вестник хирургии им. И.И. Грекова. Л.: Медицина, 1978; 10: 16–18.
4. Махов Н.Н., Эндер А.А. Рентгенархитектоника воротной системы при портальной гипертензии (Атлас). М.: Медицина, 1973. 127 с.

ТРАНСУМБИКАЛЬНАЯ ПОРТОГЕПАТОГРАФИЯ

А.В. Русин, П.В. Уваров, В.В. Ковач, Р.И. Шницер

Приведены данные по изучению методики трансумбиликальной портогепатографии, которая могла бы применяться для более детального уточнения локализации, характера, объема поражения печени и соотношения объемных процессов к крупным внутрипеченочным сосудам. С помощью портогепатографии возможен выбор более рационального оперативного вмешательства в каждом отдельном случае, и благодаря катетеризации пупочной вены возможно введение лекарственных препаратов непосредственно в очаг патологического процесса, а также постоянный мониторинг портального давления в процессе лечения.

Ключевые слова: цирроз печени, пупочная вена, трансумбиликальная портогепатография.

TRANSUMBILICAL PORTOHEPATOGRAPHY

A.V. Rusin, P.V. Uvarov, V.V. Kovach, R.I. Shnitzer

The data on the transumbilical portohepatography technique studying have been presented. The aim is to study the possibility of using this technique for a more detailed precise localizing definition, character, the degree of the affected liver and the relation of volumetric processes to large intrahepatic vessels. By means of portohepatography one can choose a more rational surgical intervention in every individual case, and thanks to umbilical vein catheterization medicines can be introduced directly into the pathological process focus, constant monitoring of portal pressure in the process of treatment is also possible.

Key words: liver cirrhosis, umbilical vein, transumbilical portohepatography.

Поступила 10.02.2003

ТЕНДЕНЦИИ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ В ХАРЬКОВСКОЙ ОБЛАСТИ НА ПРИМЕРЕ ОСНОВНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ РАКА — ЛЕГКОГО, ЖЕЛУДКА, ОБОДОЧНОЙ КИШКИ И ДР.

В.И. Стариков, И.А. Сенников, Г.В. Трунов

*Харьковский государственный медицинский университет
Харьковский областной клинический онкологический диспансер*

Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Харьковской области оценивали с помощью метода сплошного скрининга с привлечением методов медицинской статистики в период с 1986 по 2001 г. на основании персонифицированной базы данных ХОКОД. При тенденции к некоторому снижению онкозаболеваемости в целом сохраняются наибольшие темпы прироста заболеваемости при злокачественных новообразованиях полости рта, простаты, щитовидной железы, толстой и прямой кишки, мочевого пузыря. Сделан вывод о необходимости создания регионарных канцер-регистров для определения приоритетов в развитии онкологической помощи в рамках конкретной областной медико-профилактической сети.

Ключевые слова: онкологические заболевания, канцер-регистр, онкоэпидемиологическая ситуация.

Актуальность проблемы рака в Украине определяется стабильным ростом заболеваемости, трудностью своевременной диагностики, сложностью лечения, высокой летальностью и, в результате, снижением продолжительности жизни мужской популяции на 3,6 года, женской — на 2,5 года [1–3].

В данной работе, исходя из девиза «Глубокая, всеохватывающая статистика — мощное начальное звено в сети профилактических мероприятий», мы постарались не только констатировать сухие цифры показателей, но и сделать попытку провести параллели с организационным статусом оказания медицинской помощи на примере Харьковской области.

Объект и методы. Заболеваемость злокачественными новообразованиями в Харьковской области оценивали с помощью метода сплошного скрининга с привлечением методов медицинской статистики в период с 1986 по 2001 г. на основании персонифицированной базы данных Харьковского областного клинического онкологического диспансера (ХОКОД).

Результаты и их обсуждение. На фоне продолжения роста заболеваемости злокачественными новообразованиями в Украине в целом уровень онкозаболеваемости в Харьковской области характеризуется разновекторной направленностью и колеблется от 330 на 100 тыс. населения в 1986 г., 332 — в 1998 г. до 282 в 1999 г. В среднем за анализируемый период заболеваемость злокачественными образованиями составила 303 случая в год на 100 тыс. насе-

ления (в грубых показателях), рис. 1. По-видимому, это связано с демографическими колебаниями в регионе (в возрастной структуре и т. д.)

Наибольшие темпы прироста отмечаются при злокачественных новообразованиях полости рта, простаты, щитовидной железы, толстой и прямой кишки, мочевого пузыря. Например, заболеваемость раком ободочной кишки составляла в 1989 г. 13,5 на 100 тыс. населения, прямой кишки в 1986 г. 13,1, а уже в 2000 г. регистрируется 19,6 случаев рака ободочной кишки и 18,4 случаев рака прямой кишки на 100 тыс. населения. Наблюдается некоторая стабилизация и снижение темпов заболеваемости, совершенно неожиданное по сравнению с данными общеукраинской статистики, раком легкого в последние 8 лет с 50,8 в 1993 г. до 37,1 в 2001 г.

Динамика заболеваемости мужского населения в целом соответствует приведенным статистическим данным. Что касается заболеваемости женского населения, то наибольшие темпами прироста характеризуется рак щитовидной железы, тела матки, молочной железы (до 1998 г.).

Структура смертности от рака в нашем регионе находится в прямой зависимости от динамики заболеваемости. Смертность практически во всем анализируемом промежутке времени характеризуется стабильным ростом (194,7 на 100 тыс. населения в 1986 г. и 200,4 — в 1999 г.), рис. 2. Ведущие места в структуре смертности от рака у мужчин занимает рак легкого, рак желудка, рак ободочной

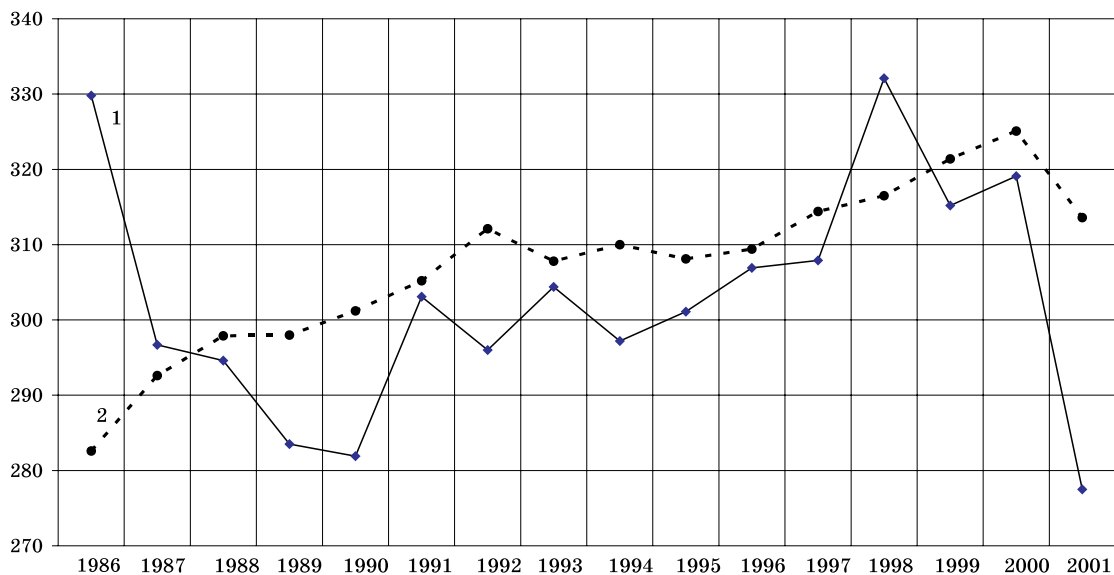


Рис. 1. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения Украины (1) и Харьковской области (2)

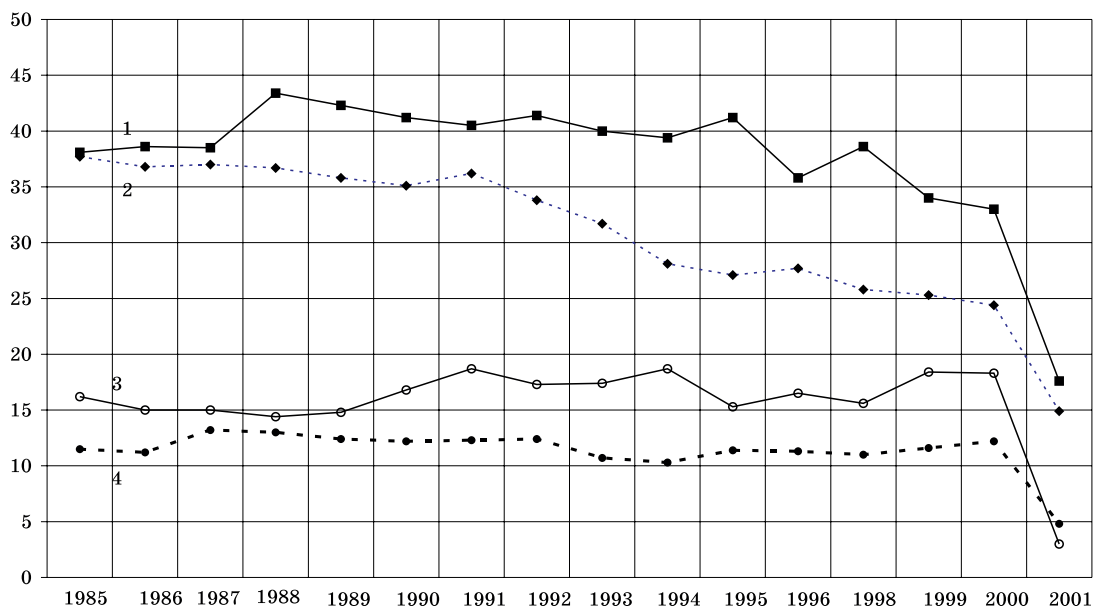


Рис. 2. Смертность от рака легкого (1), желудка (2), прямой кишки (3), молочной железы (4) в Харьковской области

и прямой кишки. Среди женского населения на первом месте остается рак молочной железы, колоректальный рак, рак желудка, рак шейки матки.

Касаясь такого интегрального показателя, как соотношение показателей смертности и заболеваемости, анализируемый период можно разделить на две части. Так, с 1986 по 1993 г. наблюдалось ежегодное повышение данного показателя (в 1986 г. количество смертей составляло 59 % от количества случаев онкозаболеваемости, в 1993 г. — 73,1 %). С 1993 г. отмечается постепенное улучшение этого показателя,

вернувшегося в 2000 г. к уровню 1986 г., а именно 59,43 %.

Показатель летальности до года у больных, впервые выявленных в отчетном году, является интегральным показателем всей работы по диагностике злокачественных новообразований. Этот показатель косвенно характеризует позднюю диагностику онкозаболеваний. В Харьковской области отмечаются следующие тенденции. Практически за весь изучаемый период показатели были меньше общенациональных показателей, однако имели стабильную тенденцию к росту. Если пока-

затель летальности до года у больных, впервые выявленных в 1987 г., составил 29,1 %, то в 1999 г. — 42,4 % и впервые превысил средний показатель по Украине (41,5 %). При этом данный показатель существенно выше, чем общее число пациентов, диагноз которым установлен в IV клинической группе, что не может не тревожить.

За анализируемый период данный показатель ухудшился во всех из 20 анализируемых локализаций. Так, при раке шейки матки показатель летальности до года в 1987 г. составил 9,8 %, в 2000 г. — 25,1 % (рис. 3). То есть отмечается увеличение данного показателя в 2,5 раза при этой «визуальной» локализации, несмотря на тенденцию к уменьшению статистического роста заболеваемости (в 1986 г. — 11,4 и в 2001 г. — 7,7 на 100 тыс. населения).

целом (1988 г. — 69, 2000 г. — 72) в Харьковском регионе отмечается снижение данного показателя. В Харьковской области в 1988 г. он составил 74,6, в 2000 г. снизился до 69,4, при этом в 1992 г. он составлял лишь 57,8. Прирост данного показателя отмечается лишь при меланоме (с 86,7 % в 1986 г. до 98,2 % в 2000), раке простаты (с 53 % в 1986 г. до 72,2 % в 2000).

Обращает на себя внимание снижение за рассматриваемый период процента морфологической верификации при раке желудка (с 51,7 в 1986 г. до 36,8 в 2000), раке ободочной кишки (с 64 в 1986 г. до 50,3 в 2000), прямой кишки (с 90,7 в 1986 г. до 61 в 2000), легкого (с 46,7 в 1986 г. до 26,8 в 2000). Это косвенно говорит об ухудшении материально-технической базы в здравоохранении.

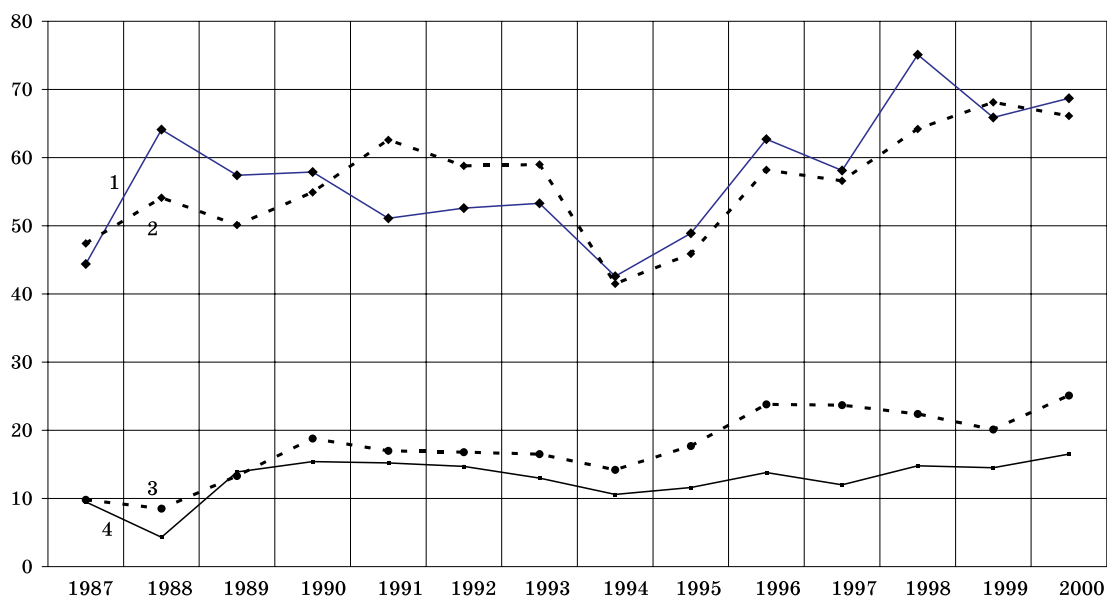


Рис. 3. Летальность до года локализаций рака желудка (1), легкого (2), шейки матки (3), молочной железы (4)

Наблюдается не столь интенсивный, однако постоянный рост данного показателя при раке желудка (с 44,4 % в 1986 г. до 68,7 % в 2000), раке ободочной кишки (с 37,6 % в 1986 г. до 46,8 % в 2000), раке прямой кишки (с 28,6 % в 1986 г. до 41,5 % в 2000), раке легкого (с 47,4 % в 1986 г. до 66,1 % в 2000), что косвенно может свидетельствовать об ухудшении уровня выявления онкопатологии. Относительно благополучной является лишь динамика данного показателя при раке щитовидной железы: в 1991 г. — 9,9 % и в 2000 — 11,6 %.

Окончательно установленным считается рак, который имеет морфологическое подтверждение. При стабильном росте процента морфологической верификации диагноза злокачественного новообразования в Украине в

Не вызывает сомнения, что улучшение результатов лечения онкопатологии может быть достигнуто лишь при условии повышения доли своевременного выявления рака, в идеале рака *in situ*.

Использование всех возможностей для выявления больных раковыми заболеваниями всегда было и остается актуальной проблемой. В значительной степени эта задача ложится на плечи специалистов общелечебной сети и врачей семейной медицины, поскольку к ним первым обращается пациент за медицинской помощью.

В связи с резким снижением возможности проведения организованных профосмотров необходимо шире использовать профилактические осмотры каждого больного, обратившегося в поликлинику или госпитализирован-

ного в стационар, расширять охват населения флюорографическим обследованием. Также необходимо повысить уровень онкологической грамотности врачей и среднего медперсонала общелечебной сети. В Украине в 1988 г. было выявлено на профосмотрах всего 14,1 % больных раком различных локализаций, а к 2000 г. этот показатель вырос до 16,8 %. В Харьковской области динамика имеет противоположную направленность: если в 1988 г. было выявлено на профосмотрах 16,9 % больных раком различных локализаций, то в 2000 г. этот показатель составил 14,8 %. В то же время при активизации флюорографического обследования населения в области существенно увеличился процент выявления на профосмотрах больных раком легкого, в первую очередь вследствие периферических форм: с 23 в 1988 г. до 31,4 в 2001 г. Это способствовало увеличению процента выявления рака легкого в ранних стадиях.

Вырос процент выявления рака на профосмотрах при раке желудка (с 6,5 в 1988 г. до 8,7 в 2001), раке ободочной кишки (с 4,7 в 1988 г. до 9,2 в 2000) и раке мочевого пузыря (с 1,9 в 1988 г. до 7,3 в 2000), хотя при последней патологии он остается весьма низким. Относительно стабилен данный показатель при раке молочной железы, гортани, полости рта.

При ряде визуальных локализаций, а именно раке губы (40,3 % в 1988 г. и 26,9 % в 2000), шейки матки (35,5 % в 1988 г. и 29,1 % в 2000) снизился процент выявления онкопатологии на профосмотрах. Также отмечается снижение анализируемого показателя при раке пищевода и гемобластозах.

Таким образом, несмотря на известную рутинность профосмотров, активизация этого раздела работы ведет к повышению выявляемости онкопатологии на ранних стадиях, что позволяет применить большему числу больных специальные методы лечения (хирургическое, лучевое и химиотерапевтическое).

В целом, касаясь охвата специальными методами лечения больных злокачественными новообразованиями, необходимо отметить существенный рост этого показателя. В 1986 г. в Харьковской области был меньший процент охвата специальным лечением больных по сравнению с общереспубликанскими показателями (44,3 и 48,7 соответственно), но к 2000 г. он сравнялся с показателями по всей Украине — 57. При этом необходимо отметить, что в отдельные годы данный показатель в Харьковской области достигал 59,6 (1996 г.).

Динамика данного показателя по отдельным локализациям также претерпела изменения. Более чем в 3 раза возрос охват специальными методами лечения пациентов, страдающих раком легкого (с 9,9 % в 1988 г. до 27,3 %

в 2001). Это можно объяснить расширением показаний к лучевой терапии при раке легкого и ростом числа химиопрепаратов. При раке яичников также отмечается значительное увеличение количества больных, получивших специальное лечение (с 5,2 % в 1988 г. до 77,6 % в 2001).

Существенно вырос охват специальным лечением и при раке пищевода (с 13,8 % в 1988 г. до 31,9 % в 2001), раке желудка (с 16,2 % в 1988 г. до 29,5 % в 2001). Несколько меньшие темпы прироста данного показателя отмечаются при раке ободочной и прямой кишки (с 38,7 % в 1988 г. до 62,3 % в 2001 и с 45,7 % в 1988 г. до 59,2 % в 2001 соответственно). Относительно стабилен данный показатель при опухолях губы, молочной железы, тела матки.

Отмечается ухудшение показателя охвата специальным лечением при меланоме (с 93,6 % в 1988 г. до 84,9 % в 2001), раке шейки матки (с 93,8 % в 1988 г. до 76,1 % в 2001).

Логично предположить, что описанные колебания показателей охвата специальными методами лечения обратно коррелируют с процентом больных, выявленных в запущенной стадии ракового процесса (IV клиническая группа).

К IV клинической группе относятся больные с диссеминацией злокачественного процесса, подлежащие вследствие этого только лишь симптоматическому лечению. Процент больных этой клинической группы в Харьковской области ниже, чем по Украине в целом (в 2000 г. он составлял соответственно 21,2 и 23,8). При рассмотрении во временном аспекте можно отметить, что данный показатель претерпевал определенные колебания, постепенно нарастая с 21 % в 1988 г. до 35,7 % в 1995, после чего отмечается его снижение до уровня 1988 г.

При общей относительно стабильной ситуации в Харьковской области по отдельным локализациям отмечается тревожное увеличение процента регистрации онкологических больных, выявляемых с запущенным процессом. В качестве примера можно привести динамику роста данного показателя при раке губы с 0,8 % в 1989 г. до 16,8 % в 2000, раке шейки матки с 3,9 % в 1988 г. до 13,1 % в 2000, раке простаты с 16,1 % в 1988 г. до 28,6 % в 2001.

Таким образом, можно констатировать увеличение процента запущенных, инкурабельных случаев онкологической заболеваемости у больных с визуальными локализациями.

Отмечено снижение процента больных, выявляемых с IV клинической группой, при раке щитовидной железы с 38,7 в 1998 г. до 11,1 в 2001 г., раке пищевода с 29,4 в 1988 г. до 12,8 в 2001 г., раке желудка с 38,7 в 1988 г.

до 23,3 в 2001 г., ободочной кишки с 26,2 в 1988 г. до 21,1 в 2001 г., легких с 35,5 в 1988 г. до 22,1 в 2001 г.

Выводы

1. При тенденции к некоторому снижению онкозаболеваемости в целом сохраняются наибольшие темпы прироста заболеваемости при злокачественных новообразованиях полости рта, простаты, щитовидной железы, толстой и прямой кишки, мочевого пузыря.

2. Наряду с национальным Канцер-реестром Украины необходимо создавать регионарные канцер-регистры для определения приоритетов в развитии онкологической помощи в рамках конкретной областной медико-профилактической сети.

3. Несмотря на некоторую стабилизацию онкологической заболеваемости в Харьковском регионе, на высоком уровне остается летальность до года среди впервые выявленных в текущем году больных.

4. Состояние оказания онкологической помощи требует улучшения материально-технической базы учреждений здравоохранения, а также увеличения охвата населения профилактическими осмотрами, наряду с санитарно-просветительной работой.

5. Наряду с анализом статистических показателей (заболеваемость, смертность и т. д.), необходим скрининг качественного показателя, каким является выживаемость онкологических больных (пятилетняя, десятилетняя).

Список литературы

1. Мечев Д.С. Статистика раку в Канаді: можливі зіставлення з «Канцер-реєстром України». УРЖ 2001; 9: 126–134.
2. Рак в Україні, 2000–2001. К., 2001. 73 с.
3. Шалимов С.А., Федоренко З.П., Гулак Л.О. Структура заболеваемости населения Украины злокачественными новообразованиями. Онкология 2001; 3, 2–3: 91–95.

ТЕНДЕНЦІЇ ОНКОЛОГІЧНОЇ ЗАХВОРЮВАНОСТІ В ХАРКІВСЬКІЙ ОБЛАСТІ НА ПРИКЛАДІ ОСНОВНИХ ЛОКАЛІЗАЦІЙ РАКУ — ЛЕГЕНІ, ШЛУНКА, ОБОДОВОЇ КИШКИ ТА ІН.

V.I. Starikov, I.A. Sennikov, G.V. Trunov

Захворюваність злоякісними новоутвореннями в Харківській області оцінювали за допомогою методу суцільного скринінгу з залученням методів медичної статистики в період з 1986 по 2001 р. на підставі персоналізованої бази даних ХОЖОД. При тенденції до деякого зниження онкозахворюваності в цілому зберігаються найбільші темпи приросту захворюваності при злоякісних новотворах порожнини рота, простати, щитовидної залози, товстої і прямої кишки, сечового міхура. Зроблено висновок про необхідність створення регіонарних канцер-реєстрів для визначення пріоритетів у розвитку онкологічної допомоги в рамках конкретної обласної медико-профілактичної мережі.

Ключові слова: онкологічні захворювання, канцер-реєстр, онкоепідеміологічна ситуація.

TENDENCY OF ONCOLOGICAL DISEASE IN KHARKOV REGION ON THE EXAMPLE OF THE BASIS LOCALIZATION — LUNG CANCER, GASTRIC CANCER, COLON CANCER AND ITCH OTHER

V.I. Starikov, I.A. Sennikov, G.V. Trunov

The cancer disease in the Kharkov region estimated by means of a method of continuous screening with attractions of methods of medical statistics during for the period with 1996 to 2001 on the basis personification databases Kharkov Regional Clinical Oncological Medical Center. At the tendency to some decrease cancer as a whole the greatest rates of a gain of disease are kept a malignant neoplasmes oral cavities, prostate, thyroid gland, colon. The conclusion about necessity of creation regional cancer-registers for definitions of priorities in development of the oncological helps is made within the frame work of a concrete regional medical-preventive network.

Key words: oncological diseases, cancer-register, oncoepidemiologic situation.

Поступила 21.05.2003

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

МОЛЕКУЛЯРНЫЕ МЕХАНИЗМЫ СТАНОВЛЕНИЯ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ

И.В. Лахно, А.Т. Овчаренко

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина

Рассмотрены основные процессы, способствующие формированию маточно-плацентарного кровообращения. Нарушения маточно-плодовой гемоциркуляции играют основную роль в генезе патологии беременности и развитии преэклампсии. Сделан вывод о целесообразности разработки новых терапевтических подходов, влияющих на клеточные и субклеточные механизмы регуляции процесса плацентации.

Ключевые слова: *маточно-плацентарные сосуды, трофобласт, регуляторные механизмы, преэклампсия.*

Маточно-плацентарный контур кровообращения, возникновение которого является необходимым условием развития фетоплацентарной системы, в последние годы привлекает внимание как представителей экспериментальной медицины, так и врачей акушеров-гинекологов. С нарушением гемодинамических процессов в миометрии и плаценте связывают такие осложнения беременности, как невынашивание, синдром задержки роста плода и преэклампсию [1–4]. Высокий уровень указанной гестационной патологии требует систематизации современных представлений о механизмах, обеспечивающих адекватную материнско-плодовую гемоциркуляцию.

Известно, что при физиологически протекающей беременности плацентарные сосуды находятся в состоянии дилатации и не реагируют на сокращающие стимулы. Оптимальное состояние маточно-плацентарных сосудов обеспечивает равномерное поступление кислорода и питательных веществ к плоду. Рефрактерность сосудов плаценты и системы кровообращения матери в целом обеспечивается за счет увеличения продукции эндотелиальных факторов релаксации — простаглицлина и оксида азота [1, 4]. Синергизм влияния этих веществ служит основным условием адаптации материнских сосудов к увеличению нагрузки на кардиоваскулярную систему, обеспечивает системную вазодилатацию и снижение артериального давления по мере прогрессирования беременности.

Процесс плацентации начинается со взаимодействия цитотрофобласта с децидуальной тканью эндометрия. Клетки цитотрофобласта развиваются по двум путям дифференцировки:

формирования монослоя синцитиотрофобласта из поляризованных стволовых клеток, который покрывает всю поверхность ворсин, а также проникновения через синцитий в якорных ворсинах, что образует складки непольризованного инвазивного синцития [5, 6]. In vitro синцитиотрофобласт проникает через искривленную базальную мембрану, демонстрируя поведение метастатических клеток [6]. In vivo клетки вневорсинчатого трофобласта мигрируют через децидуальную ткань к материнским спиральным артериям [6, 7]. Стенка артерий постепенно разрушается трофобластом, что поддерживает необходимое увеличение притока крови к плоду. К 8–10-й неделе беременности инвазия трофобласта распространяется на эндометриальные сегменты спиральных артерий («первая волна» инвазии). Клетки трофобласта продуцируют антигены гистосовместимости класса I: HLA-G, HLA-E и HLA-C, что является необычным сочетанием двух неклассических и одной классической молекул антигенов [8]. Во время инвазии трофобласта децидуальная оболочка инфильтрирована натуральными киллерными (NK) клетками. Эти клетки содержат большое количество рецепторов (CD94/NKG2, KIR и ILT), которые взаимодействуют с молекулами антигенов гистосовместимости класса I. Таким путем осуществляется распознавание клеток трофобласта для осуществления их иммунологической защиты в процессе инвазии в спиральные артерии.

Экспериментально установлено, что тканевая гипоксия модулирует процесс инвазии трофобласта [8, 9]. Клеточные механизмы влияния кислородной недостаточности опосредуют

ся индуцируемым гипоксией фактором-1. Известен параллелизм в динамике экспрессии α -субъединицы индуцируемого гипоксией фактора-1 и трансформирующего фактора роста β -3, который ингибирует дифференциацию трофобласта [9]. Продукция этих факторов снижается после 10-й недели гестации в связи с возрастанием pO_2 в трофобласте. Это стимулирует инвазивные свойства трофобласта и обеспечивает «вторую волну» инвазии на спиральные артерии миометрия до уровня 1/3 глубины его стенки [5–7]. Клетки вневорсинчатого трофобласта разрушают эндотелиальную выстилку и мышечную стенку артерий, которые замещаются фибриноидом. Таким образом, из узких артериол образуются объемные маточно-плацентарные сосуды, обеспечивающие кровоснабжение плаценты, газообмен и питание плода. Маточно-плацентарные сосуды в норме не имеют адренергической иннервации и не способны реагировать на вазоактивные стимулы. Поэтому маточно-плацентарное кровообращение подобно артериовенозному шунту, не осуществляющему сопротивления кровотоку. Патология плацентарного кровообращения развивается в тех случаях, когда инвазивная способность трофобласта снижена или процесс инвазии охватывает спиральные сосуды неравномерно. Структурные изменения, происходящие в ответ на их расслабление и сокращение, лежат в основе нарушений плацентарного кровообращения [1–4].

Инвазивная активность трофобласта во многом связана с синтезируемой в синцитии матричной металлопротеиназой, подавляет которую в естественных условиях тканевой ингибитор металлопротеиназы. Металлопротеиназы представляют собой семейство, состоящее из 17 человеческих цинкзависимых эндопептидаз, осуществляющих деградацию практически всех элементов экстрацеллюлярного матрикса [10]. Матричная металлопротеиназа-2 обнаружена в интервиллезном пространстве, цитотрофобласте и синцитиотрофобласте. Матричная металлопротеиназа-9 содержится в синцитиотрофобласте, цитотрофобласте, эндометрии и децидуальных клетках, но отсутствует в гигантских бинуклеарных клетках трофобласта. В последних обнаружен тканевой ингибитор металлопротеиназ. По-видимому, бинуклеарные клетки являются ингибиторами процесса дифференцировки инвазии трофобласта. А баланс между протеолитическими ферментами и их ингибиторами играет значительную роль в процессах развития плацентарной ткани [10].

В ряде исследований доказано, что процессы плазминзависимого протеолиза связаны с инвазией трофобласта [6, 7]. При этом чрезмерная инвазия сопровождается развитием пу-

зырного заноса или хорсионэпителиомы. Формирование якорных ворсин связано с изменением синтеза и деградации белков экстрацеллюлярного матрикса и их рецепторов, изменением пространственной конфигурации белков и снижением синтеза адгезивных молекул [8]. Было исследовано клеточное и тканевое распределение урокиназы активатора плазминогена типа 1 и 2 и рецепторов к урокиназе в матке и ткани хориона. Установлено, что урокиназа активатора плазминогена экспрессируется клетками инвазивного трофобласта якорных ворсин. Ингибитор плазминогена-1 обнаружен в местах непосредственной инвазии трофобласта в миометрий. Он также обнаружен в трофобласте, инвазирующем стенки спиральных артерий. В якорных ворсинах идентифицировано наличие ингибитора плазминогена-2. По-видимому, система активаторов плазмина/плазминогена не только регулирует процессы деградации экстрацеллюлярного матрикса, но и принимает участие в модификации миграционных и инвазивных способностей клеток вневорсинчатого трофобласта [9].

Адекватная трансформация сосудов матки во многом определяется влиянием сосудистого эндотелиального фактора роста (СЭФР), ангиопоэтинов, а также зависит от наличия рецепторов к указанным субстанциям [11]. Наибольший уровень СЭФР обнаружен в децидуальной ткани. Помимо этого, он локализуется в клетках цитотрофобласта. Выделяют два типа рецепторов к СЭФР: FLt-1 (fms like tyrosine kinase) и KDR (kinase domain-containing region). Уровень FLt-1 рецепторов, обнаруженных только в синцитиотрофобласте, повышается с 10-й недели до срока родов. KDR-рецепторы содержатся в мезенхимальных клетках на ранних стадиях плацентации, а затем в плацентарных сосудах в более поздние сроки, постепенно возрастая в процессе беременности. Ангиопоэтин-1 идентифицирован в синцитии. Его продукция повышается во II половину беременности. Ангиопоэтин-2 обнаруживается в эндотелиальных клетках спиральных артерий, где его концентрация максимальна в 10 недель гестации. Рецепторы к ангиопоэтинам (Tie-2) находятся в клетках Лангханса, материнских и плодовых сосудах. Максимальная их концентрация установлена в 14, 17 недель и при доношенной беременности. Таким образом, процессы инвазии трофобласта, трансформации спиральных артерий, дифференцировки и развития маточно-плацентарных сосудов регулируются специфическими взаимодействиями лигандрецепторных пар. Особенности пары СЭФР/FLt-1 и ангиопоэтин-1/Tie-2 способствуют росту трофобласта. Пары СЭФР/KDR и ангиопоэтин-1/Tie-2 осуществляют поддержку развития и трансформации сосудов, а также

стабилизируют этот процесс. При этом растворимые FLt-1-рецепторы обеспечивают сбалансированность действий СЭФР. Пара ангиопоэтин-2/Tie-2 ремоделирует материнские сосуды [11].

К подклассу СЭФР относится фактор роста плаценты (ФРП), который представляет собой высокомолекулярный гомодимерный гликопротеин с молекулярной массой. ФРП представлен двумя изоформами: ФРП-1 и ФРП-2, обладающими способностью связывать гепарин. Подобно СЭФР, ФРП осуществляет ангиогенные функции, обладая тропностью к FLt-1-рецепторам, но не связывается с KDR-рецепторами. Установлено, что экзогенное введение ФРП стимулирует пролиферацию клеток вневорсинчатого трофобласта в прямой зависимости от его концентрации, но только в присутствии избытка протеогликанов сульфата гепарина [5]. По-видимому, экзогенный ФРП высвобождается из связи с рецепторами благодаря связыванию с протеогликанами сульфата гепарина на поверхности клеток вневорсинчатого трофобласта, а протеогликаны модулируют взаимодействие между ФРП и FLt-1-рецепторами. Не установлено влияние эндогенного ФРП на миграцию и инвазивные качества клеток вневорсинчатого трофобласта [8]. Поэтому ФРП является одним из представителей обширной группы факторов роста, обладающих пролиферативным влиянием на вневорсинчатый трофобласт, а его взаимодействие с FLt-1-рецепторами регулируется протеогликанами гепарина сульфата *in situ*.

Синдекан 1 представляет собой протеогликан гепарина сульфата, расположенный на поверхности клеток вневорсинчатого трофобласта, который связывает ФРП и антитромбин III. Установлено, что его продукция снижается на фоне преэклампсии [12].

Глипикан-3 также относится к протеогликанам гепарина сульфата и воспроизводится в синцитиотрофобласте. Повышенный уровень глипикана-3 вызывает синдром избыточного роста плода Simpson-Golabli-Behme [11].

Паракринное влияние на трофобласт оказывает фактор роста гепатоцитов (ФРГ), относящийся к цитокинам. Он продуцируется стромой ворсин хориона. В норме трофобласт содержит Met-рецепторы к ФРГ. Доказано, что ФРГ стимулирует инвазию трофобласта путем связывания с Met-рецепторами. Это приводит к синтезу коллагеназы с молекулярной массой 92 кДа. Поэтому пониженный уровень ФРГ влечет за собой недостаточную инвазию трофобласта, что является патогенетическим звеном преэклампсии [5]. Из плаценты человека выделена структура α -цепи коллагена IV типа с молекулярной массой 26 кДа под названием аррестен [11]. Биологический эффект арресте-

на связан с угнетением пролиферации и миграции эндотелиоцитов, что предотвращает неоангиогенез и подавляет инвазию трофобласта [9]. Белковые комплексы из мембранных структур синцитиотрофобласта также обладают антиангиогенными свойствами. Основными веществами с подобными особенностями являются интегрин $\alpha 5$, интегрин αv , дипептил пептидаза IV, α -активин, трансферрин, рецепторы к трансферрину, алкалинфосфатаза и моноаминоксидаза А [8, 9, 11]. Плацентарная алкалинфосфатаза является маркерным ферментом мембраны синцитиотрофобласта. В норме в плаценте содержатся специфические антитела к алкалинфосфатазе. Высказано предположение, что иммунизация против алкалинфосфатазы во время беременности позволит сформировать иммунную защиту плода женского пола от рака яичников и тела матки [8]. Вещество белковой природы синцитин воспроизводится в синцитиотрофобласте под влиянием недавно идентифицированного человеческого ретровируса HERV-W [5, 6]. В норме синцитин располагается на базальной мембране синцитиотрофобласта. На фоне преэклампсии он в незначительном количестве обнаруживается в апикальных отделах ворсин хориона, что позволяет сделать вывод о его роли в генезе поздних гестозов [6].

Из изложенного следует, что преэклампсия является патологией, развивающейся вследствие нарушения инвазивных свойств трофобласта. Помимо этого, синцитиотрофобласт выделяет продукты собственного распада в материнский кровоток, что в большой мере зависит от апоптоза. Апоптоз клеток синцитиотрофобласта регулируется связанным с X-хромосомой ингибитором апоптоза, уровень которого значительно снижается в III триместре беременности [11]. Попадание продуктов распада в организм матери сопровождается системной воспалительной реакцией у всех беременных в III триместре. Преэклампсия возникает при гиперергическом ответе или декомпенсации защитных механизмов иммунной системы матери. Гипоксия плацентарных клеток сопровождается избыточным распадом синцития из-за апоптоза (или) некроза клеточных элементов. Это связано с недостаточностью спиральных артерий на фоне острого атероза. Таким образом, патология спиральных артерий является основным фактором риска преэклампсии [13].

Систематизация существующих и появление новых представлений о регуляторных механизмах, обеспечивающих успешную плацентацию и благоприятное течение беременности, позволит разработать эффективные терапевтические подходы к профилактике и лечению преэклампсии.

Список литературы

1. Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г., Ковалева Т.Г. и др. Плацентарная недостаточность: диагностика и лечение. СПб: Нордмед-Издат, 2000. 32 с.
2. Стрижаков А.Н., Давыдова А.И., Белоцерковцева Л.Д. и др. Клинические лекции по акушерству и гинекологии. М.: Медицина, 2000. 380 с.
3. Грищенко О.В., Лахно И.В., Ткачев А.Э. Новые возможности фармакологической коррекции нарушений кровообращения в фетоплацентарной системе. Харьков: Торнадо, 2002. 42 с.
4. Паращук Ю.С., Грищенко О.В., Лахно И.В. и др. Ведение беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности. Харьков: Торнадо, 2001. 116 с.
5. Bischof P., Meisser A., Campana A. Paracrine and autocrine regulators of trophoblast invasion — a review. *Placenta* 2000; Suppl. A: 55–60.
6. Cross J.C. Formation of the placenta and extraembryonic membranes. *Ann NY Acad. Sci.*, 1998; 857: 23–32.
7. Castelucc M., Kosanke G., Verdenelli F. et al. Villous sprouting: fundamental mechanisms of human placental development. *Hum. Reprod. Update* 2000; 5: 485–494.
8. Marzusch K., Ruck P., Hofmann J., Diel J. Immunologische und tumor-biologische Aspekte zur Plazentation beim Menschen. *Zentral Gynäkologie* 1999; 4: 206–213.
9. Tarrade A., Lai Kuen R., Malassine A. et al. Characterization of human villous and extravillous trophoblasts isolated from first trimester placenta. *Lab. Invest.* 2001; 9: 1199–1211.
10. Walter I., Boos A. Matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinases (TIMP-2) in the placenta and uterine wall. *Placenta* 2001; 5: 473–483.
11. Wullf C., Wilson H., Dickson S.E. et al. Hemochorial placentation in the primate. *Biol. Reprod.* 2002; 3: 802–812.
12. Jokimaa V.I., Kujari H.P., Ekholm E.M. et al. Placental expression of syndecan-1 is diminished in preeclampsia. *Am. J. Obstetr. Gynecol.* 2000; 6: 1495–1498.
13. Redman C.W.G., Sargent I.L. The pathogenesis of preeclampsia. *Gynecol. Obstetr. Fertil.* 2001; 7–8: 518–522.

МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ СТАНОВЛЕННЯ МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВООБІГУ

I.V. Lakhno, A.T. Ovcharenko

Розглянуто основні процеси, що сприяють формуванню матково-плацентарного кровообігу. Порушення матково-плодової гемоциркуляції відіграють основну роль у генезі патології вагітності та розвитку передеклампсії. Зроблено висновок про доцільність розробки терапевтичних підходів, що впливатимуть на клітинні та субклітинні механізми регуляції процесу плацентации.

Ключові слова: матково-плацентарні судини, трофобласт, регуляторні механізми, передеклампсія.

MOLECULAR MECHANISMS INVOLVED IN UTERO-PLACENTAL HEMODYNAMICS DEVELOPMENT

I.V. Lakhno, A.T. Ovcharenko

The main processes promoted utero-placental perfusion advancement were reviewed. Feto-maternal hemodynamics disorders play an important role in pregnancy complications development especially preeclampsia. It was concluded about perspectives of new therapeutical strategy investigations that could influence on cellular and subcellular regulatory mechanisms of placentation process.

Key words: utero-placental vessels, trophoblast, regulatory mechanisms, preeclampsia.

Поступила 10.02.2003

ОФТАЛЬМОЛОГИЯ

ВЛИЯНИЕ КОМПЛЕКСНОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛЕЧЕНИЯ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЛАФЕРОНА
НА НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦИЮ СЕТЧАТКИ
ПРИ ПРОЛИФЕРАТИВНОЙ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ РЕТИНОПАТИИ*П.А. Бездетко, Я.В. Добрица**Харьковский государственный медицинский университет*

Исследовано влияние антипролиферативных свойств лаферона на неоваскуляризацию сетчатки у 25 больных (50 глаз) с ПДРП и 17 больных (34 глаза) контрольной группы, лечение которых было ограничено фоновой медикаментозной терапией. Установлено, что применение лаферона способствует снижению сосудистой проницаемости, частичной регрессии новообразованных сосудов сетчатки и стабилизации имеющихся вазопродлиферативных сдвигов, что, в свою очередь, способствует улучшению зрительных функций у пациентов с ПДРП. Положительное влияние лаферона на течение ПДРП можно объяснить его антипролиферативными свойствами, а именно способностью блокировать определенные звенья патологического ретинального ангиогенеза.

Ключевые слова: диабетическая ретинопатия, блокирование вазопродлиферации сетчатки, интерферон.

В связи с неуклонным ростом численности больных сахарным диабетом диабетическая ретинопатия (ДРП) в настоящее время лидирует среди причин инвалидности и слепоты офтальмологических больных [1–4]. Такая симптоматика, как рецидивирующий гемофтальм, ретинальные кровоизлияния, фиброз стекловидного тела и сетчатки, тракционный синдром, являются следствием вазопродлиферативных процессов в сетчатке и остаются наиболее труднокорректируемыми проявлениями пролиферативной диабетической ретинопатии (ПДРП) [1–3, 5–7].

Методы предотвращения и лечения вазопродлиферативных процессов при пролиферативной ДРП (ПДРП) ограничены хирургическими вмешательствами: криопексией, лазеркоагуляцией сетчатки, витреоретинальными операциями [5, 6, 8], имеют ряд ограничений и противопоказаний, кроме того, их выполнение сопряжено с разрушением (деструкцией) сетчатой оболочки [4, 6–8].

В последнее время разрабатывается новый, неструктурный подход к предупреждению и устранению ретинальной вазопродлиферации — ангиостатическая медикаментозная терапия, которая объединяет применение средств, оказывающих блокирующее действие на основные звенья неоваскуляризации. Среди них: моноклональные антитела к ан-

гиогенным ростовым факторам и их рецепторам, ингибиторы ферментов (металлопротеаз, тирозинкиназ, протеинкиназы-С), некоторые антигистаминные препараты, кортикостероиды, интерфероны [9–16]. Следует отметить, что большинство ангиостатических препаратов проходят доклинические и начальные клинические испытания, поэтому арсенал ингибиторов патологического ангиогенеза и пролиферации остается пока ограниченным.

Одним из перспективных антипролиферативных препаратов, на наш взгляд, является интерферон α . Интерфероны обладают способностью подавлять клеточное деление, модифицировать поверхностные свойства нормальных и делящихся клеток, а также взаимоотношения клеток друг с другом и с различными биологическими субстанциями [11, 17, 18]. Антипролиферативное и антиангиогенное действие интерферона было доказано при лечении офтальмоонкологических заболеваний и сенильных макулодистрофий с субретинальной неоваскулярной мембраной [10–14, 17, 19, 20].

Целью настоящего исследования было повышение эффективности лечения пролиферативной ДРП путем медикаментозного блокирования вазопродлиферации в сетчатке лафероном (интерфероном α -2b).

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 42 больных (84 глаза) с ПДРП

в возрасте от 28 до 72 лет. Среди них 28 женщин и 14 мужчин. Инсулинзависимый сахарный диабет I типа выявлен у 26 больных, II типа — у 16. Длительность диабета I типа в среднем составила (16,3±2,1) лет, II типа — (17,8±2,8) лет. Диабет средней тяжести имел место у 27 больных, тяжелое течение отмечено у 15. Состояние углеводного обмена характеризовалось компенсацией у 8 больных, субкомпенсацией — у 23, декомпенсацией — у 11. Среди сопутствующей патологии имели место гипертоническая болезнь I–II степени у 19 больных, атеросклеротические проявления — у 14, диабетическая нефропатия I степени — у 8, диабетическая полинейропатия — у 31. Все пациенты были разделены на две группы: основная — 25 больных (50 глаз) и контрольная — 17 больных (34 глаза). Группы наблюдения сопоставимы по полу и возрасту, формам, течению и состоянию компенсации сахарного диабета. Пациенты контрольной группы получали медикаментозное лечение, расцениваемое как фоновая терапия: токоферол внутрь по 200 мг, внутримышечно — липоевая кислота 2% -ная по 4 мл № 15–20 (или эспа-липон 600 мг внутривенно капельно), кокарбоксилаза 50 мг № 10, трентал по 5 мл, местно эмоксипин по 0,5 мл № 10 и дексаметазон по 1–2 мг № 2–3. Пациенты основной группы получали такое

же фоновое лечение в комплексе с парабурбарным введением лаферона (интерферона α -2b Киевского предприятия «Биофарма») по 1 млн ЕД от 15 до 20 инъекций на курс. Наблюдения проводились до и после лечения, а также через 3–6 месяцев после курса лечения. Пациенты, которым ранее или в течение наблюдения проводились крио- и лазеркоагуляционные вмешательства на сетчатке, в группы наблюдения не включались.

Применяли следующие методы офтальмологического обследования: исследование зрительных функций — визометрия, периметрия, аутокампометрия на сетке Амслера, определение феномена Гайдингера на макулотестере, тонометрия; методы объективной оценки органа зрения — биомикроскопия, обратная и прямая офтальмоскопия с фоторегистрацией на аппарате «Ретинофот»; исследование микроциркуляции глаза — флюоресцентная ангиография сетчатки (ФАГ).

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием критерия Фишера–Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. Изменения показателей зрительных функций у больных с пролиферативной ДРП основной и контрольной групп в различные сроки наблюдения приведены в табл. 1, 2.

Таблица 1. Динамика средней остроты зрения и суммарного поля зрения у больных с ПДРП основной и контрольной групп ($M \pm t$)

Группа больных (кол-во глаз)	Средняя острота зрения, ед.			Суммарное поле зрения, град.		
	до лечения	после лечения	через 6 мес	до лечения	после лечения	через 6 мес
Основная (50)	0,27±0,04	0,41±0,05 $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	0,36±0,04 $p_1 > 0,05$ $p_2 < 0,05$	280,0±12,6	335,0±14,1 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	312,0±13,7 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
Контрольная (34)	0,29±0,05	0,34±0,06 $p_1 > 0,05$	0,24±0,04 $p_1 > 0,05$	286,0±11,5	298,0±11,8 $p_1 < 0,05$	277,0±10,6 $p_1 > 0,05$

Примечание. p_1 — достоверность различий при сравнении с показателями до лечения внутри группы; p_2 — при сравнении показателей основной и контрольной групп в соответствующий период.

Таблица 2. Частота регистрации центральной относительной скотомы (ЦОС) и положительного феномена Гайдингера у больных с ПДРП основной и контрольной групп

Группа больных (кол-во глаз)	Центральная относительная скотома			Феномен Гайдингера положит.		
	до лечения	после лечения	через 6 мес	до лечения	после лечения	через 6 мес
Основная (50)	27 (54%)	15 (30%) $p_1 < 0,05$ $p_2 > 0,05$	20 (40%) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$	21 (42%)	36 (72%) $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	31 (62%) $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
Контрольная (34)	18 (52,9%)	14 (41,17%) $p_1 > 0,05$	21 (61,76%) $p_1 > 0,05$	15 (47%)	20 (58,8%) $p_1 > 0,05$	12 (35,29%) $p_1 < 0,05$

Примечание. То же, что и к табл. 1.

Как показали наблюдения, у больных с ПДРП основной группы средняя острота зрения (СОЗ) повысилась после лечения от $0,27 \pm 0,04$ до $0,41 \pm 0,05$ ($p < 0,05$), суммарное поле зрения (СПЗ) расширилось от $(280,0 \pm 12,6)$ до $(335,0 \pm 14,1)$ град ($p < 0,01$). В 12 (24 %) глазах исчезла центральная относительная скотома (ЦОС) при аутокампометрии ($p < 0,05$), феномен Гайдингера положительный в 21 (42 %) глазу до лечения и в 36 (72 %) — после ($p < 0,01$).

Спустя 6 месяцев после лечения в основной группе СОЗ снижается до $0,36 \pm 0,04$ ($p > 0,05$); СПЗ в пределах $(312,0 \pm 13,7)$ град ($p < 0,05$); ЦОС регистрируется в 20 (40 %) глазах ($p < 0,05$); положительный феномен Гайдингера отмечен в 31 (62 %) глазу ($p < 0,05$), то есть умеренное снижение зрительных функций через 6 месяцев у больных с ПДРП, получавших и лаферон, еще не приводит к их возвращению к исходным показателям.

Применение только фоновой терапии у больных с ПДРП контрольной группы улучшило зрительные функции: СОЗ повысилась от $0,29 \pm 0,05$ до $0,34 \pm 0,06$ ($p > 0,05$) после фонового лечения; СПЗ до лечения в пределах $(286,0 \pm 11,5)$ град, после лечения в пределах $(298,0 \pm 11,8)$ град ($p > 0,05$). ЦОС регистрировалась до лечения в 18 (52,9 %) глазах и немногим меньше после — в 14 (41,17 %) глазах ($p > 0,05$). Положительный феномен Гайдингера отмечен в 15 (47,11 %) глазах до лечения и в 20 (58,8 %) — после курса лечения. Спустя 6 месяцев после лечения в этой группе больных острота зрения снизилась, СПЗ сузилась, ЦОС регистрируется уже в 21 глазу, положительный феномен Гайдингера встречается реже — в 12 глазах, то есть темпы снижения зрительных функций более выражены, что приводит к величинам функциональных показателей, которые уже ниже исходных.

При исследовании глазного дна до лечения у больных с ПДРП мы отмечали множественные ретинальные кровоизлияния (округлые и штриховидные), преретинальные геморрагии размерами до 1,0–1,5 диаметра диска зрительного нерва в центральных отделах сетчатки; перимакулярно отложение твердых экссудатов; отек центральных отделов сетчатки, занимающий всю площадь макулы и/или распространяющийся за её пределы, чаще в темпоральную сторону; неоваскуляризацию сетчатки, локализованную в центральных и парацентральных отделах, занимающую 1–2 квадранта сетчатой оболочки; белые ишемические очаги в сетчатке (фокусы фокальной ишемии в слое нервных волокон).

После проведенных курсов лечения нами обнаружено, что в группе больных с ПДРП, лечение которых включало введение лаферона, имела место резорбция ретинальных

округлых кровоизлияний, вследствие чего они приобрели фестончатые края в 21 (42 %) глазу ($p < 0,001$); частичная резорбция преретинальных геморрагий, о чем свидетельствует уменьшение их размеров в 13 (26 %) глазах ($p < 0,01$); полная резорбция отека макулярной области в 12 (24 %) глазах ($p < 0,01$) и уменьшение площади отека центральных отделов сетчатки до пределов макулярной области в 7 (14 %) глазах ($p < 0,05$). Спустя 6 месяцев после лечения тенденция к резорбции геморрагий сохранялась, в результате чего в 19 (38 %) глазах уменьшилось количество видимых штриховидных и округлых кровоизлияний сетчатки ($p < 0,01$), в 12 (24 %) глазах преретинальные геморрагии уменьшились до 1/3–1/4 от исходных размеров либо полностью резорбировались ($p < 0,01$). В 23 (46 %) глазах геморрагические проявления оставались прежними ($p < 0,001$), в 9 (18 %) глазах пациентов с ПДРП основной группы имело место возникновение новых ретинальных и преретинальных кровоизлияний сетчатки ($p < 0,05$). Размеры существующего отека центральных отделов сетчатки оставались прежними в 11 (22 %) глазах ($p < 0,05$), увеличение его площади было отмечено лишь в 4 (8 %) глазах, рецидивирование отека макулярной области — в 5 (10 %) глазах ($p > 0,05$). Произошла регрессия новообразованных сосудов сетчатки до светлых малозаметных неветвящихся тяжей в 20 (40 %) глазах ($p < 0,001$), формирование новых капилляров отмечено в 6 (12 %) глазах ($p > 0,05$), фиброзные изменения присоединились лишь в 5 (10 %) глазах ($p > 0,05$).

В контрольной группе больных с ПДРП после курса фонового лечения имела место только тенденция к рассасыванию кровоизлияний в 9 (26,47 %) глазах ($p < 0,01$). Полная резорбция отека центральных отделов сетчатки имела место только в единичных случаях — в 3 (8,82 %) глазах ($p > 0,05$), уменьшение его интенсивности произошло в 4 (11,76 %) глазах ($p > 0,05$). Спустя 6 месяцев полная резорбция ретинальных геморрагий отмечена реже — в 7 (20,5 %) глазах, из них в 5 (14,7 %) — частично регрессировали преретинальные кровоизлияния ($p < 0,05$). Вместе с тем нарастание геморрагического синдрома отмечено чаще. Площадь макулярного отека увеличилась в 9 (26,47 %) глазах ($p < 0,01$), случаи рецидивирования встречаются чаще, чем в основной группе больных, — в 7 (20,5 %) глазах ($p < 0,05$). Регрессирования новообразованных сосудов у больных контрольной группы не отмечалось, тогда как формирование новых очагов неоваскуляризации сетчатки произошло в 18 (52,94 %) глазах ($p < 0,001$), присоединение ретинального фиброза — в 8 (23,52 %) глазах ($p < 0,01$). Следовательно,

прогрессирование вазопродлиферативных процессов в сетчатке спустя 6 месяцев после лечения отмечается более чем у половины больных с ПДРП контрольной группы.

При ФАГ у больных с ПДРП как основной, так и контрольной группы были выявлены: множественные сосудистые аневризмы; неравномерное расширение вен, их повышенная извитость; повышенное пропотевание флюоресцеина через стенку микрососудов; множественные темные неперфузируемые поля сетчатки; диффузное или локальное прокрашивание центральных отделов сетчатки в поздних фазах, то есть ее отек; пучки новообразованных сосудов с активной гиперфлюоресценцией, маскирующей сосудистый пучок.

Проведенные ангиографические исследования после курса лечения выявили, что в группе больных, получавших комплексное лечение и лаферон, снизилась проницаемость микрососудов сетчатки, что проявилось уменьшением диффузного пропотевания флюоресцеина и, следовательно, большей четкостью ангиограмм в 19 (38 %) глазах ($p < 0,01$). В 13 (26 %) глазах ($p < 0,01$) в рециркуляционную фазу ФАГ произошло восстановление рисунка фовеолярной аваскулярной зоны, исчезновение пропотевания флюоресцеина в пределах макулярной области или по её границе (то есть исчезновение отека центральных отделов сетчатки). Неперфузируемые зоны сетчатой оболочки не расширились. Спустя 6 месяцев в основной группе отмечено дальнейшее снижение сосудистой проницаемости микроциркуляторного русла сетчатки в 23 (46 %) глазах ($p < 0,001$); площадь неперфузируемых зон стабилизирована в 38 (76 %) глазах ($p < 0,001$), расширилась в 12 (24 %); произошло запустевание новообразованных сосудов (то есть исчезновение активной гиперфлюоресценции сосудистых пучков на диске зрительного нерва и в ткани сетчатки) в 24 (48 %) глазах ($p < 0,001$); формирование новых очагов неоваскуляризации сетчатки отмечено в 6 (12 %) глазах ($p > 0,05$).

У больных с ПДРП контрольной группы после курса фонового лечения без включения

лаферона уменьшилось пропотевание флюоресцеина через микрососуды сетчатки в 7 (20,5 %) глазах ($p < 0,05$); исчезновение отека макулярной области произошло лишь в 4 (11,76 %) глазах ($p > 0,05$); ареалы отсутствия капиллярной перфузии оставались в тех же пределах во всех глазах. Через 6 месяцев после курса фонового лечения площадь неперфузируемых зон стабилизирована в 14 (41,17 %) глазах ($p < 0,001$), новые аваскулярные поля сетчатки возникли в 21 (58,72 %) глазу; сосудистая проницаемость микроциркуляторного русла сетчатки увеличилась в 12 (35,29 %) глазах ($p < 0,01$); появилась локальная и/или диффузная умеренная гиперфлюоресценция в макулярной области сетчатки (то есть ее отек) в 9 (26,47 %) глазах ($p < 0,01$); случаев запустевания новообразованных сосудов сетчатки и диска зрительного нерва не отмечено, тогда как прогрессирование ретиальной вазопродлиферации произошло в 18 (52,94 %) глазах ($p < 0,001$).

Таким образом, применение лаферона в комплексном медикаментозном лечении ПДРП способствует снижению сосудистой проницаемости микроциркуляторного русла сетчатки, что приводит к уменьшению отечно-геморрагических проявлений в заднем полюсе глаза, вызывает частичный регресс и стабилизацию вазопродлиферативных процессов в сетчатке, способствует улучшению и стабилизации зрительных функций в течение 6 месяцев.

Выводы

1. Лаферон в сочетании с фоновой медикаментозной терапией сдерживает прогрессирование вазопродлиферации в сетчатке у больных с пролиферативной диабетической ретинопатией.

2. Применение лаферона в комплексном медикаментозном лечении пролиферативной ДРП приводит к повышению эффективности лечения и стабилизирует течение ретинопатии.

3. Курс комплексного лечения с использованием лаферона целесообразно повторять через 6 месяцев.

Список литературы

1. Воронцова А.Л., Кудрявец Ю.И. Интерферон, как важный элемент оптимизации лечения онкологических больных. *Онкология* 2000; 2, 1–2: 16–20.
2. Евграфов В.Ю., Мамаева Г.Г., Башиле Н.А., Людина Л.И. Клинико-эпидемиологическая характеристика диабетической ретинопатии и её взаимосвязь с диабетической нефропатией. *Вестник офтальмол.* 1996; 5: 40–43.
3. Кацнельсон Л.Ф., Форфонова Т.И., Бунин А.Я. Сосудистые заболевания глаза. М.: Медицина, 1990. 272 с.
4. Мазурина Н.К. Современные данные о пролиферативном процессе при диабетической ретинопатии. *Вестн. офтальмол.* 1999; 3: 37–40.
5. Нестеров А.П. Диабетическая ретинопатия. *Рус. мед. журн.* 2000; 1: 3–8.
6. Трофимова С.В., Хавинсон В.Х., Хокканен В.М. Современные тенденции в лечении диабетической ретинопатии. *Офтальмол. журн.* 1999; 5: 339–346.

7. Шадричев Ф.Е., Астахов А.Ю., Крянцева О.Я., Лисочкина А.Б. Диабетическая ретинопатия: Уч. пособие для врачей. СПб., 1998. 47 с.
8. Aiello L.P., Avery R.L., Arrig P.G. et al. VEGF in ocular fluid of patients with diabetic rethinopathy and other retinal disorders. *New England J. Medicine* 1994; 331, 1: 1480–1487.
9. Augustin H.G. Antiangiogenic tumor therapy; will it work? *Tips*. 1998; 19: 216–222.
10. Brouty-Boye D., Zetter B.R. Inhibition of cell motility by interferon. *Science* 1980; 208: 825–831.
11. Cid M.C., Hernandez-Rodriguez J., Robert J., del Rio A., Casademont J. Interferon-alpha may exacerbate cryoglobulinemia-related ischemic manifestations; an adverse effect potentially related to its antiangiogenic activity. *Arthritis Rheum.* 1999; 42, 5: 1051–1055.
12. Davis M. Dibetic retinopathy — A clinical overview. *Diabetes Care* 1992; 15: 1844–1874.
13. Engler C.V., Sander B., Koefoed P. et al. Interferon alpha-2a treatment of patients with subfoveal neovascular macular degeneration. *Acta Ophthalmologica* 1993; 71, 1: 27–31.
14. Fleissler K., Lang G.F. Photocoagulation and medical treatment in diabetic retinopathy. *J. Focus Diabetic Retinopathy* 1997; 4, 1: 8–9.
15. Folkman J. Angiogenesis in cancer, vascular, rheumatoid and other diseases. *Nature Med.* 1995; 1: 27–31.
16. Folkman J., Shing Y. Angiogenesis. *J. Biol. Chem.* 1992; 267: 1097–1103.
17. Gillines M.C., Sarks J.P., Beaumont P.E., Hunyor A.B. Treatment of choroidal neovascularisation in age-related macular degeneration with interferon alpha-2a and alpha-2b. *British. J. Ophthalmology* 1993; 77, 12: 759–765.
18. Henahan S. Bausch and Lomb release Envision implant clinical trial data. *Eurotemes* 2002; 7, 7: 10.
19. Iruela-Arispe M.L., Dvorac H.F. Angiogenesis: a dynamic balance of stimulators and inhibitors. *Thromb. Haemost.* 1997; 78, 1: 672–677.
20. Jakkola A., Anttila P.M., Immanen I. Interferon alpha-2a in the treatment of exudative senile macular degeneration. *Acta. Ophthalmologica* 1994; 72, 5: 545–547.

ВПЛИВ КОМПЛЕКСНОГО МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ З ВИКОРИСТАННЯМ ЛАФЕРОНУ НА НЕОВАСКУЛЯРИЗАЦІЮ В СІТКІВЦІ ПРИ ПРОЛІФЕРАТИВНІЙ ДІАБЕТИЧНІЙ РЕТИНОПАТІЇ

П.А. Бездітко, Я.В. Добриця

Досліджено вплив антипроліферативних властивостей лаферону на неоваскуляризацію сітківки у 25 хворих (50 очей) з ПДРП і 17 хворих (34 ока) контрольної групи, лікування яких було обмежено фоновим медикаментозною терапією. Встановлено, що застосування лаферону сприяє зменшенню судинної проникності, частковій регресії новоутворених судин сітківки та стабілізації існуючих вазопроліферативних проявів, що, у свою чергу, сприяє поліпшенню зорових функцій у пацієнтів з ПДРП. Позитивну дію лаферону на перебіг ПДРП можна пояснити його антипроліферативними властивостями, а саме здатністю блокувати ланки патологічного ретинального ангиогенезу.

Ключові слова: *діабетична ретинопатія, блокування вазопроліферації сітківки, інтерферон.*

EFFECT OF COMPLEX MEDICAL TREATMENT AND USE LAFERON IN NEOVASCULASATIONS OF THE RETINA IN PATIENTS WITH PROLIFERATIVE DIABETIC RETINOPATHY

P.A. Bezdetko, Ya.V. Dobritsa

The group consisted of 25 patients, besides the traditional treatment they were administered Laferon parabolbarly was investigated. At the same time therapy of control group (17 patients) included only basic therapy. It was established that the application of Laferon increases visual function and normalized hemomicrocirculation of the retina VEGF in blood patients with DRP. The positive effect of Laferon can be explained by its ability to prevention and blok the process of angiogenesis in the retina.

Key word: *diabetic retinopathy, inhibition of vasoproliferations, interferon.*

Поступила 02.06.2003

ВОЗМОЖНОСТЬ УЛЬТРАФИОЛЕТОВОГО ПОВРЕЖДЕНИЯ ГЛАЗ ПОЛЬЗОВАТЕЛЕЙ ВИДЕОДИСПЛЕЙНЫХ ТЕРМИНАЛОВ

М.Л. Кочина, Э.Н. Будянская, А.В. Яворский,
В.А. Громов, М.И. Ковтун, Л.Г. Евтушенко**

*Харьковский государственный медицинский университет
ГП «НИИ гигиены труда и профессиональных заболеваний», г. Харьков

Исследуется возможность повреждающего действия ультрафиолетового излучения дисплея на глаза пользователей. Полученные результаты свидетельствуют о наличии клинических проявлений поражения глаз пользователей и тракуются с точки зрения необходимости профилактических мероприятий.

Ключевые слова: ультрафиолетовое излучение, компьютер, птеригиум, пингвекула.

С развитием научно-технического прогресса все чаще приходится сталкиваться с отрицательными последствиями воздействия новых технологий и технических средств на человека. В последнее время в литературе появилось большое количество работ, авторы которых усматривают прямую связь между рядом болезней и интенсивностью использования компьютера, являющегося неотъемлемым элементом современного офиса, учебного заведения и предметом личного пользования [1–8]. В 1984 г. решением ста профессиональных страховых объединений ФРГ работа за дисплеем была внесена в список 40 наиболее вредных и опасных работ [9].

По мнению многих авторов, наиболее уязвимой при работе с дисплеем является зрительная система [3, 4, 6, 10]. Пользователи предъявляют большое количество астенопических жалоб, что породило даже новые термины — дисплейные астенопии, компьютерный зрительный синдром, мониторная болезнь [2, 3, 7].

Воздействие дисплея на зрительную систему можно разделить на два вида — физическое и эргономическое [4, 11, 12]. К физическому относятся электромагнитные излучения и связанные с ними изменения в окружающей среде. Для защиты от них используют специальные экраны, защитные корпуса, изменяют принципы формирования изображения на экране (вместо электронно-лучевой трубки, являющейся основным источником излучений, используют жидкие кристаллы), регламентируют время работы с дисплеем, размещение и количество дисплеев в помещении, параметры среды и др.

С эргономическим воздействием дисплея на организм бороться гораздо сложнее. Как ни изменяй дисплей, работа с ним требует не только значительного напряжения зрительной системы, но и нервно-эмоционального, и

психофизиологического. Характер изображения, способ его формирования, жесткий временной режим, содержание и вид информации, цветовая гамма — все это в значительной степени влияет на организм.

При длительной работе с дисплеем пользователи предъявляют ряд характерных жалоб, которые можно разделить на две группы: первая — жалобы на общее утомление, боль в затылочной и височной областях головы, боль в глазах, ощущение распирания в глазах и др.; вторая — жалобы на светобоязнь, слезотечение, блефароспазм, рези, жжение в глазах. По нашему мнению, природа этих жалоб различная. Первый вид жалоб обусловлен эргономической зрительного труда пользователей и соответствует симптомам зрительного утомления [13], второй — воздействием факторов физической природы, а именно ультрафиолетового излучения (УФИ). Все названные жалобы характерны для фотоофтальмии [14–16, 17].

Измерение уровней УФ-излучений дисплея представляет значительную техническую сложность. Считается, что они незначительны в пределах фоновой радиации и не могут существенно влиять на пользователя [10]. Однако если солнечная УФ-радиация не оказывает прямого воздействия на глаз, ибо никто не может длительно смотреть на Солнце невооруженным глазом, то при работе с дисплеем пользователи длительно смотрят на источник излучения (экран электронно-лучевой трубки) с близкого расстояния, что усиливает действие излучения на глаз.

По данным авторов [4, 10, 12], в излучении мониторов разных типов присутствуют все три диапазона УФ (с длиной волны от 200 до 400 нм), однако наиболее выражен диапазон А (315–400 нм).

Регистрируемые заболевания кожи у пользователей многие авторы связывают с низ-

кочастотным электромагнитным излучением [1] и не учитывают того, что действие УФ-излучения на покровы (в том числе на ткани глаза) может накапливаться. Причем, если при многократных УФ-облучениях кожи вырабатывается защитная реакция в виде реактивного увеличения рогового слоя, то ткани глаза реагируют на каждое УФ-облучение с одинаковой силой. Многократные УФ-облучения глаз подопытных животных при различной экспозиции показали, что ни повышения, ни понижения чувствительности роговицы глаза к часто повторяющемуся облучению не наблюдается [16].

В 40–60-х гг. прошлого столетия изучение биологического действия УФ-излучения разных диапазонов проводилось достаточно активно [18–21]. Было показано, что среды глаза хорошо пропускают УФ-излучение в диапазоне длин волн 290–302 нм. До сетчатки и области цилиарного тела, где, по данным патоморфологических исследований, локализовались опухоли, обнаруженные у подопытных животных, подвергнутых УФ-облучению, почти полностью доходит этот диапазон излучений. В работе [18] показано, что наибольшей канцерогенной активностью обладает участок спектра 301–303 нм. Следовательно, до сетчатки глаза проникают лучи, максимально канцерогенные. В экспериментах на животных в 5–10 % случаев (по данным разных авторов) были обнаружены новообразования глаз, которые локализовались в области цилиарного тела и квалифицировались как малопигментные и беспигментные меланосаркомы [16, 18].

В последние годы в литературе появилось несколько публикаций, касающихся влияния УФ-излучения на глаз. Показано, что при УФ-облучении изолированного хрусталика в нем происходит образование высокомолекулярных агрегатов полипептидов с большой массой, изменение зарядов кристаллинов, что влияет на его оптические свойства [22, 23].

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 400 профессиональных операторов, имеющих стаж работы за дисплеем более трех лет, в возрасте от 20 до 45 лет. Основной контингент — женщины. Исследования проводились в трех городах Украины — Харькове, Киеве, Александрии (Кировоградской обл.).

Исследование состояния зрительной системы операторов включало биомикроскопию сред глаза, офтальмоскопию, визометрию, определение резервов аккомодации для дали и близи, ближайшей точки ясного зрения для правого и левого глаз зрительной системы и ближайшей точки конвергенции. Состояние мышечного баланса определяли с помощью поляризационно-оптического метода [24].

Для подтверждения гипотезы о роли УФ-излучения в появлении изменений в тканях глаза была выбрана группа из 170 операторов, работавших в одном городе (г. Александрия), на одном предприятии, на одинаковой вычислительной технике. В качестве контрольной группы были выбраны 50 работников ТЭЦ (г. Александрия), не имевших контакта с вычислительной техникой.

Обработка результатов проведена с использованием метода, основанного на оценке распределения разности относительных частот [25].

Результаты и их обсуждение. При проведении офтальмологических осмотров операторов дисплеев было отмечено большое количество птеригиумов и пингвекул у лиц молодого возраста. Как известно, эта патология присуща больше пожилым людям или жителям определенных климатических зон (степи, пустыни, высокогорья), где регистрируются повышенные уровни УФ-излучения, низкая влажность воздуха, ветры и песчаные бури.

У молодых пользователей птеригиум и пингвекулы локализовались преимущественно с назальной стороны и наблюдались в 70 % случаев (у 119 чел.). В контрольной группе — в 10 % случаев (у 5 чел.). Кроме того, при офтальмоскопии в 60 % случаев (у 102 чел.) отмечены пигментные отложения у диска зрительного нерва. Появление подобных отложений наблюдается при фотоофтальмии у электросварщиков, работников киностудий, медицинского персонала, работающего с кварцевыми лампами [14, 15, 17].

Показано, что различия между двумя выборками (основной и контрольной) по количеству птеригиумов и пингвекул статистически достоверны с вероятностью $p = 98 \%$. Оценка достоверности различий между выборками по признаку наличия пигментных отложений вокруг диска зрительного нерва (в основной группе у 102 чел., в контрольной — у 3) показала, что различия также достоверны ($p = 98 \%$).

Провести исследования нас подтолкнула публикация проф. Я.П. Дж. Бергмансона и Т.М. Шелдона [26], посвященная профилактике УФ-повреждений глаз. В этой работе показано, что одним из проявлений УФ-поражений глаз является патология конъюнктивы — птеригиум и пингвекула. Авторы считают, что пингвекула может рассматриваться как ранний «маркер» хронического повышенного уровня УФ-излучения.

При проведении биомикроскопии сред глаза пользователей молодого возраста нами были обнаружены точечные помутнения хрусталика в 5 % случаев (в контрольной группе таких изменений хрусталика не наблюда-

лось), однако утверждать, что это следствие воздействия УФ-излучения дисплея преждевременно, поскольку для таких утверждений необходимы динамические наблюдения.

Обнаруженные нами птеригиумы и пингвекулы у лиц молодого возраста, очаги пигмента вокруг диска зрительного нерва, многочисленные субъективные ощущения пользователей, сходные с жалобами при фотоофтальмии, могут свидетельствовать об ультрафиолетовом поражении глаз. Наши наблюдения могут послужить начальным пунктом для бо-

лее углубленных исследований изменений состояния тканей глаза пользователей. Важность этого направления исследований обусловлена не только повсеместной компьютеризацией, приводящей к привлечению самых разных слоев населения к работе с дисплеем, но и большой популярностью компьютерных игр среди детей и подростков. Они проводят многие часы перед экранами дисплеев разного качества и совершенно не известно, к каким последствиям для их здоровья это может привести.

Список литературы

1. Акименко В.Я., Вознесенский С.А. Заболевания кожи у пользователей видеотерминалов. Междунар. мед. журн. 1998; 4, 2: 124–126.
2. Тринус К. Мониторная болезнь. Компьютеры + Программы 2000; 1: 66–68.
3. Глыба С. Компьютерный зрительный синдром. Там же. С. 70–71.
4. Демирчоглян Г.Г. Компьютеры и здоровье. М.: Лукоморье, 1997. 254 с.
5. Мельник Э.В. О природе болезней зависимости (алкоголизм, наркомания, «компьютеромания» и др.). Одесса, 1998. 400 с.
6. Кочина М.Л., Яворский А.В., Громов В.А. Компьютер и состояние зрительной системы пользователей. Эпидемиология, экология и гигиена: Сб. материалов итоговой регион. науч.-пед. конф. Харьков, 1998; 1: 129–130.
7. Ланцбург М.Е., Розенблюм Ю.З. Влияние работы с дисплеем на орган зрения. Вестн. офтальмол. 1988; 104, 3: 69–73.
8. Ланцбург М.Е. Динамика абсолютной аккомодации у лиц, работающих с дисплеями. Офтальмо-эргономика и оптометрия: Сб. науч. работ. М., 1988: 44–49.
9. Аветисов Э.С., Розенблюм Ю.З., Корнюшина Т.А. Профессиональная офтальмология. Мед. труда и пром. экология 1995; 4: 14–16.
10. Видеодисплейные терминалы и здоровье пользователей. Пер. с англ. ВОЗ; Женева, 1989. 150 с.
11. Кочина М.Л. Компьютер и зрительная система детей. Эпидемиология, экология и гигиена: Сб. матер. итоговой регион. науч.-пед. конф. Харьков, 1999; 2: 139–140.
12. Сергета І.В., Олійник М.П., Бардов В.Г. Гігієна та охорона праці користувача ЕОМ. Вінниця, 1998. 112 с.
13. Сомов Е.Е. О некоторых общих вопросах работоспособности и утомления операторов зрительного профиля. Офтальмол. журн. 1986; 8: 452–455.
14. Справочник по офтальмологии. М.: Медицина, 1978. 376 с.
15. Иоффе Ц.М. Повреждение сетчатой оболочки лучистой энергией при киносъемке. Сов. вестн. офтальмол. 1936; 9: 882–887.
16. Мохов Ю.И. К гигиенической оценке предельно допустимой величины ультрафиолетовой составляющей при искусственном освещении. Гигиена и санитария 1966; 12: 10–14.
17. Лобачева Г.В., Галактионова Г.В. Состояние органа зрения и поведение крыс после воздействия на глаз повышенных доз УФ-излучения. Космич. биология и авиакосмич. медицина 1990; 24, 5: 48–51.
18. Данциг Н.М., Соловьев Ю.Н., Франк Г.М. и др. Отдаленные последствия длительного воздействия длинноволнового ультрафиолетового излучения. Ультрафиолетовое излучение (биологическое действие и гигиеническое значение). М.: Медицина, 1966: 130–135.
19. Росин А.Я., Франк Г.М. Действие ультрафиолетового излучения на животных и человека. Там же. С. 122–130.
20. Костелли О.Ю. О чувствительности слизистой оболочки полости рта и кожи к ультрафиолетовым лучам. Там же. С. 139–144.
21. Скобарева З.А. О флюоресценции глазных сред при обогащении светового потока ультрафиолетовой составляющей. Там же. С. 259–263.
22. Елганинов В.В., Федорович И.В. Механизмы фотоповреждения структур глаза. Биофизика 1989; 34, 5: 758–762.
23. Елганинов В.В., Федорович И.В. Механизмы фотоповреждения структур глаза. Биофизика 1990; 35, 2: 200–204.
24. Кочина М.Л. Структурно-функціональна організація пристосувальних процесів в зоровій системі до навантаження різного виду. Автореф. дис. ... докт. біол. наук. К., 1996. 33 с.
25. Минцер О.П., Угаров Б.Н., Власов В.В. Методы обработки медицинской информации. К.: Вища школа, 1982. 160 с.
26. Бергмансон Я.П. Дж., Шелдон Т.М. Профилактика повреждения глаза УФ-излучением. Глаз 1999; 3: 23–28.

МОЖЛИВІСТЬ УЛЬТРАФІОЛЕТОВОГО ПОШКОДЖЕННЯ ОЧЕЙ КОРИСТУВАЧІВ ВІДЕОДИСПЛЕЙНИХ ТЕРМІНАЛІВ***М.Л. Кочина, Е.М. Будянська, О.В. Яворський, В.А. Громов, М.І. Ковтун, Л.Г. Євтушенко***

Обговорюється питання можливого шкідливого впливу ультрафіолетового опромінювання на очі користувачів дисплеїв. Одержані результати свідчать про наявність клінічних ознак пошкоджень і трактується з точки зору необхідності профілактичних заходів.

Ключові слова: ультрафіолетове випромінювання, комп'ютер, птеригіум, пінгвекула.

POSSIBILITY ULTRAVIOLET INJURY EYES OF COMPUTER DISPLAY USERS***M.L. Kochina, E.N. Budjanskaya, A.V. Javorsky, V.A. Gromov, M.I. Kovtun, L.G. Evtushenko***

It was discussed question of possible bat influence ultraviolet radiation to eyes' users of VDT. Results, which were received, are evidence of presence of clinical manifestations of injuries and are interpreted with point of view necessity of prophylactic measures.

Key words: ultraviolet radiation, computer, pterigium, pingvecula.

Поступила 24.03.2003

ЕКОНОМІЧНА ЕФЕКТИВНІСТЬ НАДАННЯ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ ТА ВИСОКОКВАЛІФІКОВАНОЇ ОФТАЛЬМОЛОГІЧНОЇ ДОПОМОГИ НАСЕЛЕННЮ В РАМКАХ ІНТЕГРАТИВНО-ДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЇ ОРГАНІЗАЦІЙНОЇ МОДЕЛІ

С.О. Риков

Київська міська клінічна офтальмологічна лікарня «Центр мікрохірургії ока»

Інтегративно-диференційована система надання офтальмологічної допомоги впроваджена в Київській міській клінічній офтальмологічній лікарні «Центр мікрохірургії ока». Аналіз економічної ефективності впроваджені системи проводився протягом 1996–2001 рр. із використанням середньорічного коефіцієнта переводу гривні в долар США (за даними Національного банку України). Внаслідок впровадження системи в умовах дефіциту фінансування вдалося знизити собівартість лікування хворих, залучити додаткові кошти для надання допомоги, забезпечити їх раціональне використання. Це свідчить про її ефективність.

Ключові слова: економічна ефективність, фінансові ресурси, інтегративно-диференційована організаційна система.

Підвищення якості надання медичної допомоги населенню в умовах нестабільності та дефіциту фінансування системи охорони здоров'я та стійкого зниження його рівня життя є пріоритетним напрямком соціальної медицини [1–3].

Для покращення надання спеціалізованої та висококваліфікованої офтальмологічної допомоги населенню розроблена інтегративно-диференційована організаційна система, яка забезпечується консолідованим фінансуванням і спрямована на зниження собівартості лікування хворих. Аналіз економічної ефективності такої системи і був метою даного дослідження.

Матеріал і методи. Інтегративно-диференційована система надання офтальмологічної допомоги населенню м. Києва була впроваджена в Київській міській клінічній офтальмологічній лікарні «Центр мікрохірургії ока». Аналіз економічної ефективності впроваджені системи проводився протягом 1996–2001 рр. Для аналізу фінансових ресурсів використовувався середньорічний коефіцієнт переводу гривні в долар США, за даними Національного банку України.

Показники економічної діяльності аналізувалися з використанням статистичних методів параметричної статистики та порівнювалися за допомогою показника наочності. Вірогідність даних оцінювалася з використанням коефіцієнта Стьюдента.

Результати та їх обговорення. Видатки для роботи Київської міської клінічної офтальмо-

логічної лікарні «Центр мікрохірургії ока» протягом 1996–2001 рр. були нестабільними. Середній показник видатків протягом цього періоду становив $(886487,74 \pm 215865)$ \$UA ($p < 0,05$), максимальними вони були в 1997 р. — $1301068,92$ \$UA (+46,77 % від середнього рівня), мінімальними в 2000 р. — $608929,80$ \$UA (–31,31 %). Протягом більшості років недофінансування було відсутнє, лише у 1997 р. воно становило 0,55 %, загальний баланс протягом 1996–2001 рр. становив +1,5 % за рахунок перевищення доходів над видатками в 1996 і 2000 р. (табл. 1).

Доходи для забезпечення діяльності Київської міської клінічної офтальмологічної лікарні «Центр мікрохірургії ока» в порівнянні 1996 та 2001 рр. мали тенденцію до зменшення на 27,3 %. У структурі доходів відмічається недофінансування за рахунок коштів загального фонду бюджету на середньому рівні $(44,14 \pm 2,60)$ %, яке перекривається за рахунок спеціального фонду (додатково залучені кошти). Середній показник фінансування протягом 1996–2001 рр. із загального фонду бюджету становив $(502999,26 \pm 125807)$ \$UA, а із спеціального — $(396824,94 \pm 98946,2)$ \$UA ($p < 0,05$), табл. 2.

Протягом 1996–2001 рр. відбувалась зміна у джерелах надходження коштів у спеціальний фонд, що пов'язано із прийняттям Конституційним Судом рішення про невідповідність Конституції України постанов Кабінету Міністрів про надання громадянам України платних медичних послуг.

Таблиця 1. Фінансування роботи Київської міської клінічної офтальмологічної лікарні

Стаття	1996	1997	1998	1999
Доходи	988633,88	1293871,19	1090140,85	684146,81
Видатки	915846,99	1301068,92	1090140,85	684146,81
Баланс	72 786,89	-7 197,72	0,00	0,00

Примітка. $p < 0,05$.

Таблиця 2. Динаміка та структура доходів Київської міської клінічної офтальмологічної

Доходи	Показник	1996	1997	1998
Загальний фонд	\$UA	501912,57	721652,25	661767,71
	%	50,77	55,77	60,70
Спеціальний фонд	\$UA	486721,31	572218,94	428373,14
	%	49,23	44,23	39,30
Всього	\$UA	988633,88	1293871,19	1090140,85

Примітка. $p < 0,05$.

Протягом 1996–1998 рр. основним джерелом надходження коштів було надходження коштів у лікарняну касу (за додатково надані медичні послуги). Протягом 1999–2001 рр. основним джерелом стали кошти від добровільного медичного страхування пацієнтів (37,58 %), благодійні внески та пожертвування від громадян (48,03 %) та надання медичної допомоги населенню за договорами з підприємствами (11,57%), табл. 3.

Середня собівартість лікування хворих протягом 1996–2001 рр. становила: на одне стаціонарне ліжко — (4924,93±1199,25) \$UA на рік ($p > 0,05$), на одне ліжко в день (15,18±

4,28) \$UA ($p > 0,05$). Ця собівартість мала тенденцію до зниження: одного стаціонарного ліжка на рік — на 21,52 %, одного ліжка в день — на 25,74 % (табл. 4).

У загальній структурі видатків найбільшу частку займає придбання предметів постачання і матеріалів (50,1 %): медикаментів і перев'язувальних матеріалів (71,0 %), харчування хворих (28,6 %). Поточні видатки становлять 25,9 %, серед яких оплата праці та нарахування на заробітну платню — 70,9 %, оплата комунальних послуг, енергоносіїв, придбання предметів постачання, матеріалів тощо — 29,1 %. Капітальні видатки — 25,0 %, серед яких прид-

Таблиця 3. Джерела надходження коштів у спеціальний фонд доходів Київської міської клінічної офтальмологічної лікарні «Центр мікрохірургії ока» протягом 1996–2001 рр.

Джерело доходів	1996–1998			1999–2001		
	середній показник (\$UA)	%	місце за рейтингом	середній показник (\$UA)	%	місце за рейтингом
Здача в оренду приміщень	3335,83	0,67	2	3978,43	1,34	4
Госпрозрахункові кабінети	7338,41	1,48	2	4421,44	1,48	4
Вид страхування пацієнтів	0	0,00		111937,48	37,58	2
Благодійні внески та пожертвування від громадян України	0	0		86606,36	29,07	1
Благодійні внески та пожертвування від іноземних громадян	0	0		56463,95	18,96	1
Виконання робіт за договорами на лікування громадян України	0	0		34471,10	11,57	3
Платні послуги (лікарняна каса)	485096,89	97,85	1	0	0	
Всього	495771,13	100		297878,76	100	

«Центр мікрохірургії ока» протягом 1996–2001 рр. (\$UA)

2000	2001	Середній показник ($M \pm m$)	Показник наочності
623359,40	718793,00	899824,20±224391	-27,29
608929,80	718793,00	886487,74±215865	-21,52
14 429,62	0,00	13336,46±20181,2	

лікарні «Центр мікрохірургії ока» протягом 1996–2001 рр.

1999	2000	2001	Середній показник ($M \pm m$)	Показник наочності
394174,90	355795,70	382692	502999,26±125807	-23,75
57,62	57,08	53,24	55,86±2,60	+4,87
289971,91	267563,70	336101	396824,94±98946,2	-30,95
42,38	42,92	46,76	44,14±2,60	-5,02
684146,81	623359,40	718793	899824,20±224391	-27,29

Таблиця 4. Собівартість лікування хворих в Київській міській клінічній офтальмологічній лікарні «Центр мікрохірургії ока» протягом 1996–2001 рр. (\$UA)

Собівартість	1996	1997	1998	1999	2000	2001
На одне стаціонарне ліжко на рік	5088,04	7228,16	6056,34	3800,82	3382,94	3993,29
На один ліжкодень	15,85	23,10	19,42	11,23	9,70	11,77

Примітка. $p < 0,05$.

банья обладнання та предметів довгострокового користування — 78,1 % і капітальний ремонт, реконструкція та реставрація — 21,9 %.

Таким чином, внаслідок впровадження інтегративно-диференційованої системи надання спеціалізованої офтальмологічної допомоги населенню в умовах дефіциту фінансу-

вання вдалося знизити собівартість лікування на 25 %, залучити додаткові кошти для надання допомоги (до 44 %), забезпечити їх раціональне використання, що вказує на адекватність до сучасних економічних умов та економічну ефективність запропонованої організаційної системи.

Список літератури

1. Євсєєв В.І., Палій І.А., Шевченко М.В. Економіка і фінансування охорони здоров'я. Здоров'я населення України та діяльність лікувально-профілактичних закладів системи охорони здоров'я: Щорічна доповідь. 1997 р. Заг. ред. А.М.Сердюка. К.: МОЗ України, 1998: 253–261.

2. Нагорна А.М., Степаненко А.В., Морозов А.М. Проблеми якості в охороні здоров'я. Кам'янець-Подільський, 2002. 384 с.

3. Слабкий Г.А. Специализированная медицинская помощь городскому населению. Донецк: Лебедь, 2000. 402 с.

ЭКОНОМИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ОКАЗАНИЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ И ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННОЙ ОФТАЛЬМОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ НАСЕЛЕНИЮ В РАМКАХ ИНТЕГРАТИВНО-ДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ОРГАНИЗАЦИОННОЙ МОДЕЛИ

С.А. Рыков

Интегративно-дифференцированная система предоставления офтальмологической помощи была реализована в Киевской городской клинической офтальмологической больнице «Центр микрохирургии глаза». Анализ экономической эффективности данной системы проводился за период 1996–2001 гг. с использованием среднегодового коэффициента перевода гривны в доллар США (по данным Национального банка Украины). В результате реализации системы в условиях дефицита финансирования удалось снизить себестоимость лечения больных, привлечь дополнительные средства, обеспечить более рациональное их использование. Это свидетельствует об экономической эффективности предложенной системы.

Ключевые слова: экономическая эффективность, финансовые ресурсы, интегративно-дифференцированная организационная система.

ECONOMICAL EFFECTIVENESS OF RENDERING OF SPECIALIZED AND HIGHLY QUALIFIED OPHTHALMOLOGIC ASSISTANCE TO PEOPLE IN THE FRAMEWORK OF INTEGRATIVE DIFFERENTIATIVE ORGANIZATIONAL MODEL

S.O. Rykov

Integrative differentiative system of ophthalmologic assistance rendering was realized on the basis of Kiev City Clinical Ophthalmologic Hospital «Eye Microsurgery Center». Analysis of the economic effectiveness of the mentioned system was concluded for the period 1996–2001 using average annual exchange coefficient of hryvnia into US dollar (according to the data of the National Bank of Ukraine). Implementation of the system in conditions of financing deficit resulted in lowering the patients treatment cost value up, attracting additional funds, providing more effective usage of the funds. The presented system is economic effectiveness.

Key words: economic effectiveness, finances, integrative differentiative system

Поступила 17.02.2003

ИЗУЧЕНИЕ ГИДРОДИНАМИКИ ГЛАЗА ВО ВЗАИМОСВЯЗИ С ОЦЕНКОЙ УВЕАЛЬНОГО И ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКА У БОЛЬНЫХ В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНО-ТАБАЧНОЙ ИНТОКСИКАЦИИ

Н.В. Панченко, В.И. Жуков, М.В. Нежина

Харьковский государственный медицинский университет

Исследовано центральное и периферическое зрение у 120 больных с различными стадиями хронической алкогольно-табачной интоксикации. Установлено, что хронические алкогольно-табачные интоксикации приводят к нарушению увеального и церебрального кровотока, обусловленного в значительной степени стойкими структурными изменениями сосудистого тракта и головного мозга. Выраженность сосудистых нарушений имеет высокую корреляционную связь со стадией заболевания. Изменения гидродинамики глаза у названных больных коррелируют с нарушениями увеального и церебрального кровотока.

Ключевые слова: реоофтальмография, реоэнцефалография, тонометрия, тонография.

Среди приоритетных направлений клинической медицины проблемы алкоголизма и табакокурения прочно удерживают лидирующее положение, что связано с их возрастающим распространением среди населения, большим количеством осложнений, нередко приводящих к инвалидности, смертности больных, что имеет не только медицинское, но и социально-экономическое значение. В настоящее время достигнуты большие успехи в изучении многих сторон обмена веществ в организме при алкогольно-табачной интоксикации, а также влияния её на функцию органа зрения. Процесс зрительного восприятия, которому принадлежит важная роль в обеспечении адекватного реагирования организма на воздействия вредных факторов, является сложным системным актом. В его основе лежат нейрофизиологические механизмы, которые реализуются при участии межнейронных связей различных уровней зрительного анализатора, корково-подкорковых связей и связей между проекционными ассоциативными областями коры больших полушарий. Функционирование каждой из них обеспечивает получение определённого приспособительного результата в условиях хронической алкогольно-табачной и других интоксикаций и вносит вклад в образование общей системы, обеспечивающей зрительное восприятие.

Целью данной работы явилось изучение гидродинамики глаза во взаимосвязи с оценкой увеального и церебрального кровотока у больных хронической алкогольно-табачной интоксикацией.

Материал и методы. Обследовано 120 больных хронической алкогольно-табачной интоксикацией мужского пола и 40 человек, составляющих условно здоровую группу. Стадии алкоголизма определялись наркологом в

соответствии с классификацией А.А. Портнова и И.Н. Пятницкой [1]. Табачную интоксикацию устанавливали в зависимости от количества (20, 30, 40) выкуриваемых сигарет в сутки. Обследование больных проводили в первые 2–4 дня наблюдения.

Для оценки увеального и церебрального кровотока использовали реоофтальмографию (РОГ) и реоэнцефалографию (РЭГ), выполненные на реографе 4РГ2М при калибровочном сопротивлении 0,1 Ом.

РОГ осуществляли с использованием глазного датчика. В качестве записывающего устройства применён отечественный электрокардиограф ЭК6Т-02С. РОГ позволяет выявить гемодинамические нарушения сосудистого тракта глаза, связанные с органическими изменениями сосудов, и определить функциональные сдвиги, нарушение которых ещё обратимо [2–5]. Анализ реоофтальмограммы включал визуальную оценку кривой (степень закругления вершины волны, состояние вершины волны в форме «плато», сглаживание дикротического зубца), показатель процентного отношения длительности анакроты к длительности всего цикла ($\alpha/T \times 100\%$), характеризующий тонус и эластичность микрососудов [6, 7].

Реографическое исследование основано на графической регистрации изменений сопротивления тканей при прохождении через них электрического тока.

Анализировали основные показатели РЭГ: величину максимальной амплитуды (А) в единицах омического сопротивления, характеризующую интенсивность кровенаполнения исследуемого региона головного мозга; длительность анакротической фазы (α), выраженную в процентах к длительности пульсовой волны ($\alpha/T \times 100\%$), отражающую состояние артери-

ального тонуса; дикротический индекс (ДКИ, $c/A \times 100\%$), отражающий состояние артериального тонуса.

Реографический коэффициент (РК) — относительную величину, адекватную интенсивности кровенаполнения сосудистого тракта глаза, определяли по формуле

$$PK = \frac{A \times EW \times 1000}{EZ R},$$

где A — максимальная амплитуда, мм;

R — калибровочный импульс, Ом;

EZ — балансировочное сопротивление между электродами;

EZ — калибровочный импульс, мм.

Анализ РЭГ включал визуальную оценку кривой и количественное определение параметров четырех рядом стоящих РЭГ-волн на синхронных участках двух фронтомастоидальных (ФМ) и двух окципитомастоидальных (ОМ) отведений.

Морфологическое и функциональное единство сосудистых систем глаза и головного мозга свидетельствуют о целесообразности синхронного анализа РОГ и РЭГ. Этим создаются предпосылки для прогнозирования церебральных сосудистых осложнений у больных с хронической алкогольно-табачной интоксикацией на базе РОГ-показателей.

РОГ и РЭГ выполнены у 63 человек (15 — здоровые, 38 — больные).

Внутриглазное давление (ВГД) определяли общепринятым методом. При исследовании гидродинамики глаза рассчитывали основные гидродинамические показатели: истинное ВГД (P), коэффициент лёгкости оттока (C), минутный объем водяной влаги (F) и коэффициент Беккера (KB) по упрощённой методике А.П. Нестерова [8]. Статистическая обработка выполнена общепринятыми в биологии и медицине методами [9].

Результаты и их обсуждение. Визуальный анализ нормальной РОГ показал амплитуду равномерной величины, пикообразную форму вершины волны, чётко выраженный дикротический зубец.

РК у здоровых лиц составил $(3,95 \pm 0,42)\%$; $\alpha/Tx100\%$ — $(29,14 \pm 0,74)\%$; у больных с хронической алкогольно-табачной интоксикацией I, II и III ст. РК — $(2,86 \pm 0,12)$, $(1,92 \pm 0,06)$ и $(1,55 \pm 0,13)\%$ соответственно ($p < 0,01$), а $\alpha/Tx100\%$ — $(31,52 \pm 1,14)$, $(37,38 \pm 0,46)$ и $(42,40 \pm 1,06)\%$ соответственно ($p < 0,01$).

РЭГ-кривая здоровых лиц свидетельствует о нормальном кровенаполнении сосудов головного мозга: прослеживается равномерный ход РЭГ-кривой, отсутствуют патологические симптомы.

Величина пульсового кровенаполнения головного мозга в контрольной группе равна $(0,167 \pm 0,0106)$ Ом в ФМ-отведениях и $(0,122 \pm$

$0,0079)$ Ом в ОМ-отведениях; у больных I, II и III ст. соответственно $(0,12 \pm 0,004)$ и $(0,142 \pm 0,005)$, $(0,079 \pm 0,003)$ и $(0,081 \pm 0,004)$, $(0,062 \pm 0,004)$ и $(0,068 \pm 0,004)$. Артериальный тонус у здоровых составил $(15,22 \pm 0,37)\%$ в ФМ-отведениях и $(12,2 \pm 0,46)\%$ в ОМ-отведениях; артериополярный тонус — соответственно $(53,58 \pm 2,4)$ и $(54,77 \pm 2,28)\%$; у больных I, II и III ст. — $(13,74 \pm 0,69)$ и $(0,142 \pm 0,005)$, $(0,079 \pm 0,003)$ и $(0,081 \pm 0,004)$, $(0,062 \pm 0,004)$ и $(0,068 \pm 0,004)$ соответственно.

Визуальный анализ РОГ-кривой у больных с хронической алкогольно-табачной интоксикацией I группы выявил значительное уменьшение максимальной амплитуды волны. Количественная оценка реоофтальмографических показателей показала уменьшение величины РК и возрастание показателей $\alpha/Tx100\%$, что свидетельствует о повышении тонуса артериальных сосудов увеального тракта. РК составил $(2,86 \pm 0,12)\%$, что значительно меньше нормы; величина $\alpha/Tx100\%$ составила $(3,52 \pm 1,14)\%$.

РЭГ больных этой группы свидетельствовала о хорошем кровенаполнении головного мозга, она не содержала патологических признаков. Вместе с тем расчёт количественных показателей РЭГ выявляет некоторые понижения пульсового кровенаполнения головного мозга — $(0,142 \pm 0,005)$ Ом в ФМ-отведении.

Отмечено также умеренное повышение артериального и артериополярного тонуса сосудов [$\alpha/Tx100\% = (17,26 \pm 0,80)\%$, ДКИ $c/A \times 100\% = (61,16 \pm 1,20)\%$ в ФМ-отведениях].

У больных с хронической алкогольно-табачной интоксикацией II группы отмечалось уменьшение величины максимальной амплитуды РОГ-кривой, величина РК уменьшилась по сравнению с таковой у здоровых лиц более чем в два раза и составила $(1,92 \pm 0,06)\%$; величина $\alpha/Tx100\%$ значительно возросла — до $(37,80 \pm 0,46)\%$. Эти данные свидетельствуют о значительном дефиците увеального кровотока у больных.

Что касается реоэнцефалографических патологических симптомов у больных II группы, то несколько уменьшилась величина максимальной амплитуды, сгладился дикротический зубец, появилась вершина волны в форме «плато». Количественные параметры РЭГ свидетельствовали о снижении кровенаполнения головного мозга в обоих отведениях: в ФМ — до $(0,81 \pm 0,004)$ Ом, в ОМ — до $(0,79 \pm 0,003)$ Ом.

Снижение кровенаполнения головного мозга сочеталось с повышением артериального и артериополярного тонуса сосудов в обоих отведениях. В цифровом выражении величина артериального тонуса составила в ФМ-отведении $(22,52 \pm 0,41)\%$, в ОМ-отведении —

(20,80±0,34) %. Степень возрастания артериолярного тонуса значительнее артериального: ДКИ с/Ах100% в ФМ-отведении — (79,65±0,94) %, в ОМ-отведении — (80,40±0,87) %.

Следовательно, у больных с хронической алкогольно-табачной интоксикацией II группы выражена церебральная вегетососудистая дистония. Она проявилась сочетанием удовлетворительного или пониженного кровенаполнения головного мозга с повышением и неустойчивостью артериального и артериолярного тонуса сосудов.

У больных с хронической алкогольно-табачной интоксикацией III группы появились симптомы органического поражения сосудистой системы. Визуальный анализ РОГ-кривой выявил её асимметрию, закругление вершины волны, что свойственно склеротическим изменениям сосудов. Количественная характеристика РОГ показала резкое снижение интенсивности кровенаполнения сосудистого тракта глаза, сочетавшегося с возрастанием тонуса и эластичности сосудов. Величина РК была более чем в 2 раза выше, чем у здоровых лиц — (1,55±0,13) %; величина α /Тх100% составила (42,40±1,06) %. РЭГ-кривая характеризовалась значительным уменьшением величины максимальной амплитуды, выраженной асимметрией, сглаживанием дикротического зубца, появлением в ряде случаев венозной волны.

Количественные параметры РЭГ позволили дифференцированно оценить патологические РЭГ-симптомы. Резко снижена интенсивность кровенаполнения исследуемого региона мозга: А=(0,068±0,004) Ом в ФМ-отведении и (0,62±0,004) Ом в ОМ-отведении. Дефицит церебрального кровотока сочетался с выраженным повышением артериального и артериолярного тонуса сосудов. Величина показателя α /Тх100% вдвое превышала норму и составила (28,14±1,14) % в ФМ-отведении и (26,28±1,28) % в ОМ-отведении. Степень возрастания артериолярного тонуса значительнее: ДКИ с/Ах100%=(85,63±2,12) % в ФМ-отведении и (88,26±1,13) % в ОМ-отведении.

У всех больных I группы и у (55,5±4,1) % II группы изменения увеальной и церебральной гемодинамики носили ангиодистонический характер и были вызваны, по-видимому, интоксикационным синдромом. РОГ выявила незначительный дефицит увеального кровотока, обусловленный повышением тонуса артериальных сосудов. На РЭГ регистрировались симптомы церебральной вегетососудистой дистонии в виде сочетания умеренного дефицита церебрального кровотока с повышением неустойчивости артериального и артериолярного тонуса.

У (48,5±3,2) % больных II группы и у всех больных III группы типично резко выражено на-

рушение увеального и церебрального кровотока, обусловленное в значительной степени стойкими структурными изменениями сосудистого тракта глаза и головного мозга. О дефиците увеальной гемодинамики свидетельствовало снижение более чем в 2 раза интенсивности кровенаполнения сосудистого тракта глаза при резком возрастании тонуса сосудов. На РЭГ регистрировались симптомы органического поражения сосудистой системы мозга при сохранении признаков ангиодистонии с перераспределением церебрального кровотока и нарушением венозного оттока из полости черепа.

Данные РЭО- и РЭГ-исследований свидетельствуют об однонаправленности реакции сосудов глаза и головного мозга, что важно для лечения заболевания.

Анализ гидродинамических показателей позволил выявить некоторые тенденции. У больных I группы нарушений гидродинамики не было. Величина истинного внутриглазного давления P_0 равна (18,86±1,28) мм рт. ст. Разница цифрового значения P_0 у здоровых лиц [(19,00±0,36) мм рт. ст.] и больных с хронической алкогольно-табачной интоксикацией I группы недостоверна. У больных II группы выявлено незначительное понижение величины P_0 — (17,97±0,41) мм рт. ст. по сравнению со здоровыми — (19,00±0,36) мм рт. ст. Более выраженное снижение ВГД определено у больных III группы — (16,61±0,43) мм рт. ст.

Снижение истинного ВГД у больных с хронической алкогольно-табачной интоксикацией II и III групп обусловлено уменьшением продукции внутриглазной жидкости при практически нормальном ее оттоке. Это подтверждают следующие цифровые показатели. У больных II группы $C=(0,30±0,004)$ мм³/мин/мм рт. ст.; $F=(2,10±0,09)$ мм³/мин; III группы — $C=(0,30±0,01)$ мм³/мин/мм рт. ст.; $F=(0,91±0,12)$ мм³/мин. Значения данных показателей в контрольной группе были следующими: $C=(0,39±0,01)$ мм³/мин/мм рт. ст.; $F=(3,10±0,26)$ мм³/мин.

Величина коэффициента Беккера у больных I, II, III групп была в пределах нормы: 51,43±0,64; 51,50±0,10 и 62,30±0,51 соответственно; в контрольной группе — 48,72±1,17.

Как видим, отсутствие достоверных изменений показателей гидродинамики глаза у больных с хронической алкогольно-табачной интоксикацией I стадии сочеталось с незначительным дефицитом увеального кровотока и умеренным дефицитом церебрального кровотока, носивших ангиодистонический характер и обусловленных, по-видимому, интоксикационным синдромом. Снижение истинного ВГД за счет уменьшения продукции внутриглазной жидкости у больных с алкогольно-табачной интоксикацией II и III стадий сочета-

лось и, возможно, было обусловлено резко выраженными нарушениями увеального кровотока со стойкими изменениями сосудов, перераспределением церебрального кровотока и нарушением венозного оттока. Можно предположить, что понижение гидродинамических показателей при хронической алкогольно-табачной интоксикации обусловлено рядом причин, одной из которых является микроциркуляторный сдвиг.

Выводы

1. Хронические алкогольно-табачные интоксикации приводят к нарушению увеального и церебрального кровотока, обусловленного в значительной степени стойкими структурными изменениями сосудистого тракта и головного мозга. Выраженность сосудистых нарушений имеет высокую корреляционную связь со стадией заболевания.

Список литературы

1. Портнов А.А., Пятницкая И.Н. Клиника алкоголизма. М.: Медицина, 1973: 340.
2. Сухина И.В., Венгер Г.Е. Влияние импульсного магнитного поля в сочетании с атропином и кореином на гидродинамику глаз интактных кроликов и с моделью гипотомии. Офтальмол. журн. Одесса, 1995; 5/6: 319–324.
3. Кашенцова Л.Т., Багиров Н.А., Павленюк Т.А. Влияние низкоэнергетической лазеротерапии на офтальмотонус и гидродинамику глаукомного глаза в зависимости от тяжести глаукомного процесса. Офтальмол. журн. Одесса, 1996; 5/6: 257–261.
4. Загородняя Н.Г. Особенности гидродинамики глаза при ишемическом типе первичной открытоугольной глаукомы и методы ее коррекции. Офтальмол. журн. Одесса, 1997; 6: 432–453.
5. Сергиенко Н.М., Кондратенко Ю.Н., Збишнева С.В. Гидродинамика и функциональные показатели после экстракции катаракты с имплантацией ПОЛ в глазах с ранее оперированной глаукомой. Офтальмол. журн. Одесса, 2000; 2: 61, 62.
6. Маргородская И.В. Влияние новых зеленых светофильтров на гидродинамику глаукомных глаз. Офтальмол. журн. Одесса, 2001; 1: 59–62.
7. Думброва М.Е., Плевинский В.П., Шамбра В.В., Молчанюк Н.И. Влияние хронического воздействия рентгеновского облучения и полихромного света на структурные элементы сосудистой и сетчатой оболочек глаза. Там же. С. 77–81.
8. Урмахер Л.С., Азенишадт Л.И. Офтальмологические приборы. М.: Медицина, 1988: 380.
9. Урбах В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях. М., 1975: 295.

ВИВЧЕННЯ ГІДРОДИНАМІКИ ОКА У ВЗМОЗВ'ЯЗКУ З ОЦІНКОЮ УВЕАЛЬНОГО ТА ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТІКУ У ХВОРИХ В УМОВАХ ХРОНІЧНОЇ АЛКОГОЛЬНО-ТАБАЧНОЇ ІНТОКСИКАЦІЇ

М.В. Панченко, В.І. Жуков, М.В. Нежина

Обстежено центральний та периферичний зір у 120 хворих з різними стадіями хронічної алкогольно-табачної інтоксикації. Встановлено, що хронічні алкогольно-табачні інтоксикації призводять до порушень увеального та церебрального кровотоку, зумовленого значною мірою стійкими структурними змінами судинного тракту та головного мозку. Вираженість судинних порушень має високий кореляційний зв'язок зі стадією захворювання. Зміни гідродинаміки ока у названих хворих корелюють з порушеннями увеального та церебрального кровотоку.

Ключові слова: реоофтальмографія, реоенцефалографія, тонометрія, тонографія.

STUDY OF HYDRODYNAMICS OF AN EYE IN INTERRELATION WITH AN ESTIMATION UVEAL AND CEREBRAL BLOOD CIRCULATION AT THE PATIENTS IN CONDITIONS CHRONIC ALCOHOL-TOBACCO INTOXICATION

N.V. Panchenko, V.I. Zhukov, M.V. Nezhina

The central and peripheral sight at 120 patients with various stages chronic alcohol-tobacco intoxication are studied. It is established, that chronic alcohol-tobacco intoxication result in infringement uveal and cerebral blood circulation, caused substantially by profound structural changes vascular of a path and head brain. The expression of vascular of infringements has high correlation communication with a stage of disease. The changes of hydrodynamics of an eye correlate with infringements uveal and cerebral blood circulation.

Key words: reophthalmography, reoencephalography, tonometry, tonography.

Поступила 10.12.2002

ОРТОПЕДИЯ И ТРАВМАТОЛОГИЯ

ВИКОРИСТАННЯ НОВОГО ПРИСТРОЮ ДЛЯ ПОЗАОСЕРЕДКОВОГО ОСТЕОСИНТЕЗУ В ЛІКУВАННІ УШКОДЖЕНЬ І ДЕФОРМАЦІЙ ВЕРХНІХ КІНЦІВОК

С.О. Хмизов, О.А. Тихоненко, Г.В. Кікош**

Інститут патології хребта та суглобів АМН України ім. проф. М.І. Ситенка

**Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського*

Описаний новий вид стержневого апарату зовнішньої фіксації для корекції деформацій та скорочення довгих трубчастих кісток. З'ясовано, що особливі переваги апарат має при корекції деформацій кісток передпліччя та подовженні кісток на двох та більше рівнях. З його використанням прооперовано 12 пацієнтів. Відмінні та добрі функціональні результати отримано у 91,6 % прооперованих пацієнтів. Це дозволяє рекомендувати його для широкого використання.

Ключові слова: *стержневий апарат, укорочення та деформація довгих трубчастих кісток.*

Лікування переломів кісток верхніх кінцівок, їх наслідків, укорочень і деформацій сегментів кінцівок на сьогодні є одним з найбільш складних питань сучасної ортопедії. Труднощі виникають при проведенні просторових багатоплоскісних пересувань фрагментів кісток, особливо, коли потрібна реалізація цих маніпуляцій на двох рівнях та більше [1, 2].

Найчастіше у цих випадках застосовують апарати зовнішньої фіксації (АЗФ). Це можуть бути апарати, в яких у якості опірних елементів використовуються спиці (апарат Ілізарова та ін.). Однак в останній час у зв'язку з великою кількістю ускладнень, незручністю використання цих апаратів на такому складному сегменті, як передпліччя, запропоновано апарати на базі стрижнів [3–5]. Вони легші, зручніші за апарат Ілізарова, конструктивне рішення дозволяє використовувати їх з максимальним ефектом при лікуванні переломів довгих кісток кінцівок та їх наслідків, коли необхідно здійснювати тільки distraкцію або компресію між відламками з невеликим залишковим зміщенням останніх під кутом. Але й ці апарати мають певні недоліки:

1) при використанні більшості з них неможливо здійснювати ротаційні переміщення фрагментів кісток при складних деформаціях, які мають в собі цей компонент;

2) обмеженою є можливість здійснення корекції на двох та більше рівнях;

3) складність конструктивного рішення, при якому велика кількість елементів та їх з'єд-

нань не забезпечує достатню жорсткість при маніпуляціях кістковими фрагментами, особливо при необхідності подовження сегмента;

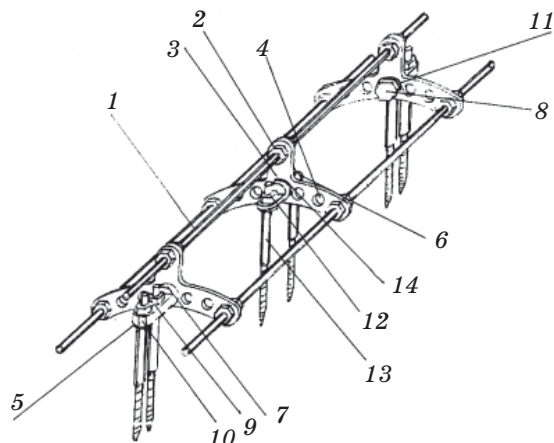
4) неможливість здійснення незалежних маніпуляцій на трьох і більше кісткових фрагментах.

Тому в ШХС ім. М.І. Ситенка (м. Харків) протягом останніх двадцяти років ведеться робота по створенню нових апаратів для позаосередкового черезкісткового остеосинтезу.

Матеріал і методи. Для лікування подвійних переломів довгих кісток кінцівок, проведення корекції деформацій у декількох площинах, лікування укорочень і заміщення дефектів кісток сегментів кінцівок розроблений пристрій для позаосередкового черезкісткового остеосинтезу, який дозволяє надійно керувати фрагментами кісток ушкодженої кінцівки, проводити заміщення дефектів після травм, запалення, резекції патологічних зон, а також білокальне подовження кісток [6].

Пристрій простий і технологічний при виготовленні та використанні (рисунок). Він містить три різьблені штанги 1, три повзуни, кожен з яких являє собою фігурну планку 2 з циліндричними отворами 3, чотири стрижнеутримувача 4, 5. Кожен стрижнеутримувач має шийку 6, у якій виконано різьблений отвір під фіксуючий болт 7 і планку 8 з циліндричними отворами 9. Стрижнеутримувач 5 замість різьбленого отвору в шийці 6 має різьблений стрижень, який входить у різьблений отвір стрижнеутримувача 4, з яким він стоїть у парі. Край-

ні стрижнеутримувачі 4 кріпляться до фігурної планки 2 за допомогою фіксуючих болтів 7 і шайб 10. У циліндричних отворах планок 8 за допомогою гайок 11 встановлено черезкісткові різьблені стрижні 12. Між стрижнеутримувачем 5 і фігурною планкою 2, до якої він прилягає, встановлено шайбу 13, висоту якої підбирають таким чином, щоб черезкісткові стрижні, що знаходяться у середині пристрою, розміщувались в одній площині.



Пристрій для позаосередкового остеосинтезу

Для виготовлення черезкісткових різьблених стрижнів використовується біологічно інертний матеріал (титановий сплав).

За допомогою пристрою прооперовано 22 пацієнти з укороченням і складними деформаціями кісток верхньої кінцівки, з них 9 хлопчиків та 13 дівчат (табл. 1).

Розподіл за патологією наведено в табл. 2.

Результати. Розглянемо приклад використання розробленого пристрою при хірургічному лікуванні хворого К., 8 років.

Таблиця 1. Розподіл прооперованих за статтю та віком

Стать	Вік пацієнта, років					Усього
	6–8	8–10	10–12	12–15	>15	
Чол.	1	3	3	1	1	9
Жін.	1	4	4	2	2	13
Усього	2	7	7	3	3	22

Таблиця 2. Розподіл обстежених за патологією

Етіологія	Кількість обстежених, абс. ч. (%)	Із них	
		хлопчики	дівчати
Уроджені вади	4 (18)	2	2
Екзостозна дисхондроплазія	7 (32)	2	5
Фібозна дисплазія	2 (9)	1	1
Наслідки запалення	7 (32)	3	4
Хвороба Ольє	2 (9)	1	1

Хворий К. поступив у клініку 27.02.2001 р. Після проведення рентгенологічного обстеження лівої верхньої кінцівки в двох проекціях встановлено діагноз — вроджена аномалія розвитку лівої верхньої кінцівки, укорочення лівої ліктьової кістки на 3,5 см та її деформація, укорочення лівої променевої кістки на 1 см, вивих голівки лівої променевої кістки. 2.03.2001 р. хворому було проведено хірургічне втручання з використанням запропонованого пристрою.

Під внутрішньовенним знеболюванням після проведення обробки операційного поля вибрали і позначили місця введення стрижнів. В якості шаблону використовували розроблений пристрій в зборі, адаптований до конфігурації сегмента. Після цього в місцях введення різьблених стрижнів зробили проколи шкіри скальпелем. Троакаром пройшли до кістки, знайшли стійке його положення та вийняли з троакара стилет. Через троакар виконали свердління каналів під стрижні. В кісткові канали ввели черезкісткові різьблені стрижні по два в кожний фрагмент. Ще раз обробили шкіру йодом, стрижні накрили серветками. Виконали остеотомію ліктьової кістки на двох рівнях. Для зменшення травматичності здійснили кортикотомію.

На стрижні встановили стрижнеутримувачі, для чого частково послабили їх на різьблених штангах та фігурних планках. Почергово затягуючи гайки, встановили пристрій на кінцівці. Виконали рентгенографію у двох проекціях. Переміщуючи повзуни по штангах та змінюючи висоту стояння стрижнів у стрижнеутримувачах, провели корекцію залишкових лінійних, кутових і ротаційних деформацій. Під час операції виконували гемостаз. Наклали шви на рани над місцями остеотомій. На 4-ту добу почали виконувати дистракцію фрагментів ліктьової кістки зі швидкістю 1 мм на добу. За весь час лікування ускладнень не спостерігали. Пристрій демонтовано 26.06.2001 р.

Через два роки після втручання у хворого скарг немає. Об'єм рухів у лівому ліктьовому суглобі становить 120°.

Обговорення результатів. Максимальний розмір подовження кісток верхньої кінцівки

склав 11 см, мінімальний — 4 см; середній розмір подовження — 7,2 см, що складає 38 % від попередньої довжини сегмента.

Лікувальний індекс склав у середньому 24 дні/см (від 17 до 29); індекс дистракції — у середньому 7 днів/см; індекс кутової корекції — 3,1 дні/град.

Результати оцінки стану наступні:

	Ранній	Віддалений
Відмінний	13 (59 %)	10 (46 %)
Добрий	5 (23 %)	7 (16,6 %)
Задовільн.	4 (18 %)	4 (25 %)
Незадов.	—	1

Результати оцінки функції такі:

	Ранній	Віддалений
Повне відновлювання	8 (66,7 %)	7 (58,3 %)
Легкі порушення	3 (25 %)	4 (33,3 %)
Виражені порушення	1 (8,3 %)	1 (8,3 %)

Список літератури

1. Банаків В.В. Компрессионно-дистракционный остеосинтез при хрящевых дисплазиях костей у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 1997. 18 с.
2. Барабаш А.П., Соломин Л.Н. Совершенствование методики чрескостного остеосинтеза при лечении поврежденных костей предплечья. Травматология и ортопедия России 1995; 4: 26–30.
3. Костюк А.Н. Компрессионно-дистракционный аппарат многоплоскостного действия на винтах-штифтах. Воен.-мед. журн. 1987; 6: 67–69.
4. Гайдуков В.М., Дедушкин В.С. Методика применения стержневых аппаратов. Вестник хирургии им. И.И. Грекова 1995; 3: 61–63.
5. Gausepohi T., Koebeke J. The anatomical base of unilateral external fixation in the appear limb. Injurgy, 2000; 31, Suppl. 1: 11–20.
6. Деклараційний патент України. 58274А. Пристрій для позаосередкового остеосинтезу. Хмизов С.О., Тихоненко О.А. 2003. Бюл. № 7.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ НОВОГО УСТРОЙСТВА ДЛЯ ВНЕОЧАГОВОГО ОСТЕОСИНТЕЗА В ЛЕЧЕНИИ ПОВРЕЖДЕННЫХ И ДЕФОРМАЦИЙ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

С.А. Хмызов, А.А. Тихоненко, Г.В. Кикош

Описан новый вид стержневого аппарата для лечения переломов и коррекции деформаций и укорочения длинных трубчатых костей. Особые преимущества аппарат имеет при коррекции деформаций костей предплечья и удлинении на двух и более уровнях кости. Отличные и хорошие функциональные результаты достигнуты при его использовании у 91,6 % прооперированных пациентов. Это позволяет рекомендовать данный аппарат для широкого применения в ортопедической практике.

Ключевые слова: стержневой аппарат, деформация и укорочение длинных трубчатых костей.

USE OF NEW APPARATUS FOR OSTEOSYNTHESIS AT TREATMENT OF INJURY AND DEFORMATIONS OF UPPER EXTREMITY

S.O. Khmyzov, A.A. Tikhonenko, G.V. Kikosh

It was introduced the new kind of rod apparatus for treatment of fractures and corrections of shortening and deformities long bones. Particularly advantage this devices have for corrections of shortening and deformities of forearm bones and for elongations on two or more levels of bones. Excellent and good functional results were achieved in 91,6 % cases. The obtained results allow to recommend this device for wide using in orthopedic practice.

Key words: rod apparatus, shortening and deformities of long bones.

Поступила 04.03.2003

ГИГИЕНА

ИЗМЕНЕНИЕ ОРГАНОЛЕПТИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ВОДЫ
И САНИТАРНОГО РЕЖИМА ВОДОЕМОВ
ПОД ДЕЙСТВИЕМ КРАУН-ЭФИРОВ*Р.И. Кратенко**Харьковский государственный медицинский университет*

Изучено влияние макроциклических краун-эфиров (дициклопента-12-краун-4, трициклопента-12-краун-4, гидрокси-16-краун-5) на органолептические свойства воды, биохимическое потребление кислорода, процессы минерализации, развитие и размножение дафний, сапрофитной и условно-патогенной микрофлоры, вирусов и одноклеточных водорослей. Краун-эфиры в концентрациях более 50 мг/л повышают биохимическое потребление кислорода, тормозят минерализацию органических веществ; в концентрациях до 50 мг/л стимулируют рост и размножение вирусов и условно-патогенной микрофлоры. Лимитирующий признак вредности краун-эфиров — их влияние на выживание дафний и одноклеточных водорослей.

Ключевые слова: макроциклические краун-эфиры, пороговая концентрация веществ, микрофлора.

Среди разнообразия сторон отрицательно-го влияния вредных веществ промышленных сточных вод особое внимание уделяется воздействию их на санитарный режим водоемов. Многочисленными исследованиями доказано, что в основе загрязнения водоемов лежат преимущественно биохимические превращения органических веществ, связанные с жизнедеятельностью сапрофитной микрофлоры. Одним из существенных источников загрязнения являются предприятия органического синтеза, развитие которых создает значительную антропогенную нагрузку на водные объекты. К недостаточным изученным в гигиеническом отношении соединениям, которые могут загрязнять водоемы, относятся макроциклические эфиры группы краун-эфиров (дициклопента-12-краун-4, трициклопента-12-краун-4, гидрокси-16-краун-5). Эти вещества широко используются в металлургической, химической промышленности, в медицине и др. [1–3].

Целью данной работы явилось исследование влияния краун-эфиров на органолептические свойства воды и санитарный режим водоемов.

Материал и методы. В экспериментах изучали стабильность краун-эфиров (дициклопента-12-краун-4, трициклопента-12-краун-4, гидрокси-16-краун-5) в водных растворах как прямыми, так и косвенными методами (стабильность по привкусу, пенообразование и др.), что позволило судить о длительности сохранения вещества в неизменном виде. От

степени стабильности во многом зависит постановка других опытов и наблюдений.

Прямая оценка стабильности краун-эфиров осуществлялась с помощью метода жидкостно-газовой хроматографии [4].

Изучение влияния веществ на органолептические свойства воды было проведено в соответствии с ГОСТ 3351–74. Запах и привкус определяли бригадным методом в хорошо проветриваемом помещении. В качестве разбавляющей воды использовали родниковую воду, лишенную посторонних запахов и привкусов. Различные концентрации готовили многократным разведением исходного раствора. Запахи при хлорировании растворов провоцировали дозами активного хлора 0,1; 1,0; 2,0 мг/л. Температура водных растворов — 20 и 60 °С. Влияние краун-эфиров на цвет и прозрачность воды определяли в плоскодонных цилиндрах из бесцветного стекла. Цвет воды — путем сравнения растворов на белом фоне с исходной водой, а прозрачность — путем чтения шрифта Снеллена через столб раствора. Пенообразующую способность исследовали по ГОСТ 6948–70, устанавливали пороговые концентрации по пенообразованию методом встряхивания [5].

Влияние краун-эфиров на санитарный режим водоемов оценивали по следующим показателям: биохимическое потребление кислорода (БПК₅, БПК₂₀); содержание растворенного кислорода (O₂); рН модельных водоемов в дина-

мике наблюдения; количественное определение аммиака, нитритов, нитратов; развитие и размножение дафний, сапрофитной и условно-патогенной микрофлоры, вирусов и водорослей.

В основу определения влияния веществ на санитарный режим водоемов положены общепринятые методики [6].

Растворенный кислород измеряли по Винклеру. Растворы веществ в концентрациях 1–100 мг/л готовили на дистиллированной воде с добавлением биогенных элементов и бытовых сточных вод (1,5–2,0 %). Разбавляющая вода служила контролем. Содержание кислорода анализировали в начале опыта и на 1, 2, 3, 5, 7, 10, 15, 18, 20-е сутки в двух склянках на каждую концентрацию и в контроле с вычислением среднего показателя. По разнице БПК между контролем и опытом судили о влиянии различных концентраций веществ на санитарный режим водоемов. В соответствии с «Правилами охраны поверхностных вод от загрязнения сточными водами» содержание растворенного в воде водоемов кислорода не должно быть ниже 4 мг/л. Изменение этого показателя под действием краун-эфиров изучали на модельных 5-литровых водоемах в условиях, приближенных к нативным. Наблюдение вели до восстановления первоначального содержания кислорода в водоемах.

Процессы минерализации изучали на модельных водоемах емкостью 5 литров. Растворы готовили на дехлорированной водопроводной воде. Длительность опыта составляла 1 месяц. Азот аммиака определяли по Несслеру, азот нитритов — по Гриссу, азот нитратов — салициловым методом [6]. Вещества испытывали в двух сериях опытов в концентрациях 1–100 мг/л.

Влияние краун-эфиров на жизнедеятельность низших ракообразных — *Daphnia magna* было изучено по методу [7]. Вначале дафний адаптировали к лабораторным условиям. Затем их высаживали по 10 штук в широкие химические стаканы с растворами изучаемых веществ, приготовленных на дехлорированной водопроводной воде, и отмечали в динамике на протяжении 10 суток выживаемость и размножение. Испытаны концентрации 1; 5; 10; 20 и 30,0 мг/л. Наблюдение за динамикой развития сапрофитной микрофлоры проводили по методу [6]. Речную воду разливали в стерильные колбы с добавлением изучаемых веществ в концентрациях 5, 10, 20, 30 и 50 мг/л. Вода без краун-эфиров служила контролем. В течение 7 дней производили посев растворов исследуемых веществ на мясопептонный агар. После 2-суточной инкубации чашек Петри в термостате при 20–22 °С подсчитывали колонии.

Многие химические соединения могут оказывать влияние не только на сапрофитную мик-

рофлору, но и на условно-патогенные бактерии, грибки, вирусы, тем самым значительно ухудшая санитарное состояние водоемов. Экспериментально изучено влияние краун-эфиров на раздельной системе бактериофаг T₂-E. coli B и бактериофаг Фх174-E. coli C. Концентрирование и очищение суспензии бактериальных вирусов готовили по общепринятым методам [8]. Действие краун-эфиров на вирусы изучали двуслойным методом Грациа. Продукцию бактериофагов оценивали путем определения продолжительности латентного периода и урожайности фагов (количество синтезированных вирусных частиц на клетку). С этой целью смесь фага и эталонного штамма E. coli культивировали в присутствии химических веществ, каждые 2 мин аликвоты по 0,1 мл отбирали из смеси и высевали на чашки Петри для определения титра. Нарастание титра свидетельствовало об окончании латентного периода. Отношение титра фага к количеству клеток E. coli характеризовало урожайность вирусов.

В связи с тем, что в водных объектах, кроме сапрофитной микрофлоры и вирусов, могут находиться и условно-патогенные бактерии, было изучено влияние краун-эфиров на эти микроорганизмы. Использовали референс-штаммы бактерий E. coli ATCC 25922, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923, *Proteus vulgaris* «П» — X4636 и клинические штаммы бактерий *Klebsiella*.

Для оценки биосинтетических процессов в этих штаммах микроорганизмов использовали радиоизотопный метод инкорпорации ³H-тимидина, ³H-уридина, ¹⁴C-лейцина. Исследуемые вещества добавляли за 1 час до внесения радиоактивного предшественника в среду. Включение метки осуществляли при 22 °С в течение 4 часов. Реакцию останавливали добавлением ТХУ до конечной концентрации 5 %. Пробы обрабатывали на нитроцеллюлозных фильтрах по общепринятой методике, радиоактивность измеряли в толуоловом сцинтиллаторе на счетчике «Бекман-7800» [9].

Результаты и их обсуждение. Результаты экспериментов показали, что краун-эфиры при исходной концентрации 4 г/л практически не подвергаются гидролитическому окислению. Период их полураспада в таких условиях не удалось определить, и он явно превышает один год экспериментального наблюдения (табл. 1).

Эти данные свидетельствуют о высокой стабильности краун-эфиров, на что указывают и данные косвенных методов (определение привкуса и пенообразования водных растворов). Для оценки стабильности веществ по привкусу пользовались градацией [9].

Краун-эфиры в концентрациях 50 мг/л и более придают водным растворам горьковязкий привкус, концентрации 1 мг/л и выше со-

Таблица 1. Стабильность краун-эфиров в водных растворах

Вещество	4-г/л-исходная концентрация вещества, % содержания краун-эфиров к исходному уровню на сутки наблюдения							
	30-е	60-е	90-е	120-е	180-е	250-е	300-е	350-е
Дициклопента-12-краун-4	99,0	97	92	88	83	82	80	78
Трициклопента-12-краун-4	98,0	95	84	85	82	75	71	68
Гидрокси-16-краун-5	98,0	95	86	80	76	70	66	60

общают воде пенообразование. Исследуемые вещества в концентрациях до 100 мг/л не влияли на цвет и прозрачность воды. Влияние макроциклических эфиров на эти показатели сохранялось в течение 20 суток при исходных концентрациях веществ на уровне их пороговых величин.

Исследование показало, что краун-эфир в концентрациях до 50 мг/л практически не влияют на БПК, в концентрациях 100 мг/л повышают БПК на 20–25 %, достигая максимума на 5-е сутки наблюдения. Пороговой по БПК являлась концентрация 50 мг/л для всех исследуемых макроциклических эфиров (табл. 2).

Краун-эфир в концентрациях до 50 мг/л не влияют на динамику растворенного в воде кислорода, в концентрациях 100 мг/л — приводят к его снижению (на 10–30 %). Более значимые нарушения кислородного баланса отмечались на 2-е и 4-е сутки наблюдения и характеризовались снижением концентрации O_2 с последующим восстановлением показателя до исходных величин. Пороговая концентрация по влиянию веществ на кислородный режим водоемов установлена на уровне 50 мг/л.

Все соединения в концентрациях до 100 мг/л не изменяли пределов активности реакции воды (рН 6,5–8,5).

Краун-эфир при их содержании в модельных водоемах до 30 мг/л не оказывали влияния на процессы аммонификации и нитрификации ни в отношении накопления аммиака, нитритов, нитратов, ни в отношении скорости их окисления сравнительно с контролем. В концентрациях 50 мг/л и более они достоверно тормозили процессы минерализации органических веществ. Пороговая концентрация по этим показателям установлена на уровне 30 мг/л. Доза исследуемых веществ 30 мг/л вызывала

гибель дафний в модельных водоемах в 1-е сутки наблюдения. Пороговая концентрация установлена на уровне 5 мг/л. Сходное воздействие оказывали краун-эфир на жизнедеятельность одноклеточных водорослей. В концентрациях выше 10 мг/л они нарушали подвижность водорослей, приводили к их слипанию и осаждению. Концентрации краун-эфиров 5 и 10 мг/л были пороговыми соответственно для *Pedinomonas tenuis* и *Dunaliella salina*.

В растворах, содержащих краун-эфир в концентрациях до 30 мг/л, развитие сапрофитной микрофлоры не отличалось от такового в контроле. При концентрации 50 мг/л наблюдался несколько менее интенсивный рост бактерий, что свидетельствует о слабом токсическом действии соединений на развитие микроорганизмов. Пороговая концентрация по влиянию на развитие сапрофитной микрофлоры установлена на уровне 50 мг/л.

Результаты изучения инактивирующего действия макроциклических эфиров на бактериофаг T_2 свидетельствуют об их выраженном влиянии на продукцию вирусов. В концентрациях 50 мг/л и более они инактивировали бактериофаги с удлинением латентного периода репродукции (в 1,5–2,5 раза). При этом наблюдалось снижение урожайности фага в 1,9 и 2,6 раза соответственно для 12-краун-4 и 18-краун-6. Близкие результаты были получены и для остальных макроциклических эфиров. Однопроцентные растворы краун-эфиров полностью подавляли репродукцию бактериофагов; 5 и 10% -ные растворы оказывали стимулирующее влияние на урожайность бактериофага. Продукция вирусов при этом увеличивалась в 1,7 и 2,5 раза сравнительно с контролем. Длительность латентного периода в таких условиях сокращалась на 10–30 мин.

Таблица 2. Влияние краун-эфиров в концентрации 50 мг/л на биохимическое потребление кислорода

Вещество	O_2 , мг/л, в дни наблюдения							
	1-й	3-й	5-й	7-й	10-й	15-й	18-й	20-й
Контроль	9,6	7,4	6,2	5,8	4,9	4,5	4,3	4,2
Дициклопента-12-краун-4	8,9	6,2	5,7	4,0	3,8	3,6	3,4	3,2
Трициклопента-12-краун-4	8,8	7,2	7,0	6,2	6,0	4,9	4,1	3,6
Гидрокси-16-краун-5	8,3	6,7	6,2	5,3	5,1	4,2	3,8	3,5

Краун-эферы проявляли значительную активность в отношении условно-патогенной микрофлоры. Их бактериостатическая концентрация проявилась начиная с 50 мг/л и выше. Более чувствительными к действию краун-эфиров оказались *S. aureus*, *P. vulgaris*. Следует отметить, что бактерицидная концентрация для них была в 2–3 раза выше, чем бактериостатическая. Концентрации краун-эфиров 50 мг/л и более снижали инкорпорацию ³H-тимидина и ³H-уридина, что указывает на нарушение синтеза РНК и ДНК. Однако применение суббактериостатических концентраций краун-эфиров (25–40 мг/л) стимулировало рост микробных популяций через усиление синтеза нуклеиновых кислот. В большей мере краун-эферы в этих дозах стимулировали включение ³H-уридина, чем ³H-тимидина, что указывает на преимущественное влияние соединений на синтез рибонуклеиновых кислот.

Список литературы

1. *Кратенко Р.И.* Биологическая активность краун-эфиров в связи с проблемой охраны водных объектов. Харьков: ХГМУ, 2001. 207 с.
2. *Яцимирский К.Б.* Синтез макроциклических соединений. К.: Наук. думка, 1987. 277 с.
3. *Хираока М.* Краун-соединения, свойства и применение. М.: Мир, 1986. 277 с.
4. *Мокева Р.Н., Царфин Я.А., Карнишин А.А., Николаев С.В.* Определение низкомолекулярных примесей в сточных водах производства полиоксипропиленполиолов хроматораспределительным методом. Журн. аналитич. химии 1979; 34, 9: 1821–1824.
5. *Гаршенин Е.Ф.* Пенообразование как лимитирующий показатель при гигиеническом обосновании ПДК детергентов в воде. Гигиена и санитария 1968; 1: 113–118.
6. *Лурье Ю.Ю., Рыбникова А.И.* Химический анализ производственных сточных вод. М.: Медицина, 1974. 326 с.
7. *Казачков Л.И.* О токсичности отходов коксохимического производства для водных организмов. Гигиена и санитария 1933; 9–10: 18–25.
8. *Адамс Р.* Методы культуры клеток для биохимиков. М.: Мир, 1983. 263 с.
9. *Кеннел Д.* Методы определения радиоактивности РНК, ДНК, белка. Методы исследования нуклеиновых кислот М., 1970: 138–144.

ЗМІНЕННЯ ОРГАНОЛЕПТИЧНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ВОДИ ТА САНІТАРНОГО РЕЖИМУ ВОДОЙМИЩ ПІД ВПЛИВОМ КРАУН-ЕФІРІВ

Р.І. Кратенко

Вивчено вплив макроциклічних ефірів (дидіклопента-12-краун-4, трициклопента-12-краун-4, гідрокси-16-краун-5) на органолептичні властивості води, біохімічне споживання кисню, процеси мінералізації, розвиток і розмноження дафній, сапрофітної та умовно-патогенної мікрофлори, вірусів і одноклітинних водоростей. Краун-ефіри в концентраціях більш ніж 50 мг/л підвищують біохімічне споживання кисню, гальмують мінералізацію органічних речовин, у концентраціях до 50 мг/л стимулюють ріст і розмноження вірусів та умовно-патогенної мікрофлори. Лімітуюча ознака шкідливості краун-ефірів — їх вплив на виживання дафній та одноклітинних водоростей.

Ключові слова: макроциклічні краун-ефіри, порогова концентрація речовин, мікрофлора.

ALTERATIONS OF WATER ORGANOLEPTIC PROPERTIES AND ARTIFICIAL WATER RESERVOIR SANITARY STATE IN THE ACTION OF CROWN-ETHERS

R.I. Kratenko

The macrocyclic crown-ethers (dicyclopenta-12-crown-4, tricyclopenta-12-crown-4, hydroxy-16-crown-5) influence on organoleptic properties of water, biochemical oxygen consumption, mineralisation processes, development and reproduction of daphnia, saprophytic and conditionally pathogenic microorganisms, viruses and microwaterplants was investigated. At the concentration of 50 mg/l and more crown-ethers induce biochemical oxygen consumption, reduce mineralization of organic compounds; at the concentration of less than 50 mg/l they stimulate growth and reproduction of viruses and conditionally pathogenic microorganisms. The limiting feature of crown-ethers harm is their influence upon the survival of daphnia and microwaterplants.

Key words: macrocyclic crown-ethers, threshold concentration of agents, microflora.

Поступила 13.03.2003

ЗАВИСИМОСТЬ СТЕПЕНИ НАРУШЕНИЙ ГОМЕОСТАЗА ОТ ХАРАКТЕРА ИММУННОГО ОТВЕТА ОРГАНИЗМА (ГИПЕР-, ГИП-, НОРМЕРГИЯ) НА ВОЗДЕЙСТВИЕ НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ ФАКТОРОВ КОЖЕВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

О.Н. Чернышева, И.В. Завгородний, С.И. Морозова*

ГП «НИИ гигиены труда и профессиональных заболеваний», г. Харьков

**Харьковский государственный медицинский университет*

Обследовано 90 работающих на кожевнном производстве, из которых по соотношению хелперы/супрессоры были составлены 3 группы: с гип-, норм- и гиперергическим типами иммунологической реактивности. Степень нарушений в иммунном статусе, процессах перекисного окисления липидов (ПОЛ) и проницаемости клеточных мембран (эритроцитов, ПЭМ) была более существенна при гиперергическом типе, менее выражены сдвиги при гиперергии. Наиболее оптимальным вариантом являлся нормергический тип: не нарушалась ПЭМ, сдвиги в иммунном статусе были минимальны, однако в системе ПОЛ–АОЗ отмечено напряжение отдельных звеньев. Предлагается в качестве средств реабилитации использование антиоксидантов при нормергии, подбор иммуномодуляторов при гип- и гиперергии.

Ключевые слова: тип иммунологической реактивности (гип-, норм-, гипер-), иммунный статус, перекисное окисление липидов, система антиоксидантной защиты, проницаемость клеточных мембран.

Известно, что вредные условия труда неблагоприятно сказываются на здоровье работающих, в том числе на их иммунной системе. Однако характер реакции самой иммунной системы бывает различным в зависимости от иммунологической реактивности организма [1]. Это может быть гиперергия, для которой характерна реализация повышенной иммунологической реактивности, или, напротив, гипергия, характеризующаяся недостаточной силой иммунного ответа. И, естественно, могут иметь место реакции в пределах нормергии. Согласно данным [2] наиболее информативным показателем, определяющим тип иммунного ответа, является соотношение численности субпопуляций лимфоцитов с хелперной и супрессорной функцией (хелперы/супрессоры), который зачастую называют иммунорегуляторным индексом (ИРИ). При его повышении говорят о гиперергии, снижении — о гипергии, если он находится в пределах нормы — о нормергии.

Цель данной работы — проанализировать, насколько выражены изменения таких систем гомеостаза, как иммунная, перекисного окисления липидов (ПОЛ), антиоксидантной защиты (АОЗ) и других, при воздействии неблагоприятных факторов производства в зависимости от того, по какому пути реализуется иммунный ответ, то есть является он гипер-, гип- или нормергическим.

Работа проведена на примере контингента работающих в кожевнной промышленности (РКП). Как показали гигиенические исследования, РКП подвержены воздействию комплекса неблагоприятных факторов. Среди них факторы химической природы — раздражающего (кислоты, щелочи) и аллергизирующего (формальдегид, соединения хрома) действия, растворители, красители, физические факторы: шум, метеофакторы, а также тяжесть труда.

Материал и методы. Обследованы 90 работающих на Харьковском кожевнном объединении «Большевик», а также 52 человека, не работающих во вредных условиях труда (контроль). О типе иммунного ответа судили по уровню ИРИ, в соответствии с которым все работающие были разделены на три группы: 1-я — лица с гиперергическим иммунным статусом (26 чел.), 2-я — с нормергическим (36 чел.) и 3-я — с гиперергическим иммунным статусом (28 чел.).

Популяции лимфоцитов (Т, В, D, O) идентифицировали с помощью метода двойного розеткообразования, субпопуляции Т-лимфоцитов (ранние, восстановленные, стабильные) — с помощью методов, разработанных Новосибирским институтом клинической иммунологии АМН СССР [3]. Согласно данным [4] ранние и восстановленные розеткообразующие клетки объективно отражают количество лимфоцитов хелперов/индукторов и супрессо-

ров/киллеров, определяемое с помощью моноклональных антител. Показатели состояния гуморального звена включали содержание иммуноглобулинов классов А, М, G, Е, уровень аутоантител (АТ) к ткани щитовидной железы (иммуноферментный анализ), циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК, метод преципитации с 4% -ным полиэтиленгликолем (ПЭГ)). Лейкоцитарный коэффициент (ЛК) взят в качестве показателя напряженности систем адаптации организма [5], интегральный коэффициент воспаления (ИКВ) — наличия воспалительной реакции [6].

О состоянии процессов ПОЛ и АОЗ организма судили по содержанию в сыворотке крови диеновых конъюгат (ДК), малонового диальдегида (МДА), спонтанной и индуцируемой Fe^{2+} , а также H_2O_2 -хемилуминесценции [7]. Измерения проводили на отечественном хемилуминометре ХЛМЦ-01, позволяющем измерять интенсивность сверхслабого свечения в диапазоне 200–600 нм. Параллельно изучалась проницаемость эритроцитов (ПЭМ) как интегральный показатель состояния клеточных мембран [3].

Результаты и их обсуждение. Как следует из данных табл. 1, в основном исследованные

показатели иммунного статуса были ближе всего к контролю у лиц с нормергическим типом, в то время как при гип- и гиперергических типах они чаще повышались. В частности, при нормергии (2-я группа) общий уровень лимфоцитов в периферической крови, а также популяции В-лимфоцитов наиболее близки к контрольным значениям. При гип- и гиперергии (1-я и 3-я группы) эти показатели, а также содержание Т-лимфоцитов были выше, чем в контроле. Кроме того, и ЛК, и ИКВ при нормергии также сопоставимы с их величинами в контроле. Уровень Т-стабильных лимфоцитов высок во всех группах, однако при норм- и гиперергии он превышает контроль в 2 раза, а при гиперергии — в 4 раза. Содержание D- и O-лимфоцитов претерпело однонаправленные сдвиги во всех группах. Следует обратить внимание на более благоприятные сдвиги при норм- и гиперергии, где величина ИРИ поддерживается на соответствующем уровне в основном за счет снижения числа супрессоров, тогда как при гиперергии понижена численность субпопуляции хелперов/индукторов.

В гуморальном звене регистрируются аналогичные сдвиги. Как видно из табл. 1, именно при нормергии уровни IgA и IgM наиболее

Таблица 1. Показатели иммунного статуса у работающих в кожевенном производстве в зависимости от типа иммунологической реактивности ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n=52)	1-я группа (n=26)	2-я группа (n=36)	3-я группа (n=28)
Лимфоциты, $\times 10^9$, абс.	1,82±0,08	2,85±0,17*	2,25±0,10*	2,45±0,10*
Т-лимфоциты, абс.	1,62±0,12	1,77±0,12	1,29±0,08*	1,44±0,12
В-лимфоциты, абс.	0,24±0,03	0,29±0,03	0,24±0,01	0,25±0,01
Д-лимфоциты, абс.	0,07±0,01	0,04±0,01*	0,03±0,004*	0,03±0,004*
О-лимфоциты, абс.	0,44±0,05	0,70±0,07*	0,69±0,05*	0,77±0,06*
Т-ранние, абс.	0,91±0,10	0,72±0,08	0,86±0,07	0,98±0,06
Т-восстан., абс.	1,02±0,04	1,01±0,10	0,83±0,07*	0,69±0,06
Т-стабильн., абс.	0,15±0,01	0,35±0,05*	0,35±0,06*	0,66±0,09*
Ран./восст.-ИРИ	1,05±0,01	0,82±0,06*	1,06±0,04	1,52±0,08*
Лейкоцит./коэф.	0,56±0,02	0,89±0,03*	0,82±0,03*	0,87±0,03*
ИКВ	0,68±0,005	0,91±0,28	0,67±0,16	0,78±0,11
IgA, г/л	2,54±0,23	2,88±0,22	2,21±0,14	2,77±0,19
IgM, г/л	1,41±0,12	1,32±0,07	1,36±0,08	1,22±0,08
IgG, г/л	14,07±0,35	14,02±1,02	11,43±0,59*	14,46±1,28
IgE, МЕ	65,00±0,53	668,47±209,50*	319,97±63,83*	470,73±138,85*
ЦИК, усл. ед.	75,30±3,70	122,48±11,66*	100,43±8,94*	131,79±12,87*
АутоАТ, % пол. проб				
к ТГ	5,70	15,79	6,25	13,04
к МкА	9,61	52,63	31,25	60,87

Примечание.* Здесь и в табл. 2 и 3 достоверно относительно контроля.

близки к контролю, а уровень IgG достоверно снижен. При этом отсутствие повышения в содержании основных классов иммуноглобулинов сочеталось с наименьшим уровнем ЦИК, а также с незначительным количеством аутоантител к тканям щитовидной железы. При гип- и гиперергии повышены уровни IgA, IgG, более высок уровень IgE, а также содержание в сыворотке крови ЦИК. Однако и интенсивность аутоиммунных процессов, судя по количеству случаев повышенных титров АТ к щитовидной железе, более значительна. Не исключено, что повышение показателей как при гип-, так и гиперергии обусловлено высоким содержанием IgE, который способен обеспечить эти сдвиги в целом.

В отличие от иммунного статуса результаты исследования состояния систем ПОЛ–АОЗ позволили наблюдать четкую математическую зависимость их от уровня ИРИ. Уже по первым трем показателям, представленным в табл. 2, видно, что активность каждого этапа процессов ПОЛ предопределена типом иммунного ответа. В частности, содержание ДК, отражающих скорость начальных этапов ПОЛ,

низкая величина светосуммы ХЛ как во 2-й, так и в других группах свидетельствует о быстром возвращении к исходному уровню веществ радикальной природы и достаточно устойчивой системе АОЗ [8].

Такое предположение подтверждается и данными об уровне ХЛ при нагрузке H_2O_2 . Как видно из табл. 2, величина показателя вспышки ХЛ во всех группах незначительно превышает ее уровень в контроле. Обращает внимание повышение величины светосуммы ХЛ во 2-й группе, что может быть связано с напряжением в этом случае системы ПОЛ–АОЗ в целом.

Логично было предположить, что довольно значительные сдвиги в процессах ПОЛ могли повлечь за собой изменения функции клеточных мембран, прежде всего их проницаемости. И действительно, как показали исследования проницаемости мембран эритроцитов (табл. 3), наиболее прочно удерживается на уровне нормы проницаемость мембран только при нормергическом состоянии. При гип- и гиперергии она значительно повышается, что согласуется с изменениями как в иммунном статусе, так и в интенсивности процессов ПОЛ.

Таблица 2. Показатели процессов ПОЛ и состояния АОЗ у работающих в кожевнном производстве в зависимости от типа иммунного ответа ($M \pm m$)

Показатель	Контроль (n=52)	1-я группа (n=26)	2-я группа (n=36)	3-я группа (n=28)
ДК, мкМ/л	7,85±0,41	9,42±0,57*	10,05±0,95*	11,13±0,62*
МДА, мкМ/л	8,8±0,6	13,10±0,71*	12,94±0,68	11,38±0,57*
Хемилюминесценция, имп/с:				
спонтанная	56,9±10,5	81,4±4,8*	99,9±10,5*	109,9±10,1*
вспышка, индуц. Fe^{2+}	152,0±10,8	209,0±8,3*	240,7±17,1*	205,0±13,1*
светосумма, индуц. Fe^{2+}	126,9±1,3	126,0±2,0	129,3±4,8*	134,80±2,19*
вспышка, индуц. H_2O_2	2760±149	3395,4±288,7*	3374,4±401,6*	3284,0±195,5*
светосумма, индуц. H_2O_2	2088±48	2722,4±143,9*	3202,9±92,7*	2617,1±147,9*

наиболее высоко при гиперергии, а уровень МДА, отражающих состояние конечных этапов ПОЛ, наиболее значимо увеличен при гиперергии. Промежуточное положение по этим показателям занимает группа с нормергическим типом. Столь же закономерно повышается и показатель интенсивности спонтанной ХЛ — скорости свободнорадикальных процессов в целом, превышая контроль на 43,0; 75,6 и 93,1 % соответственно при гип-, норм- и гиперергии и указывая на наиболее удачный спектр сдвигов при нормергическом типе. В то же время интенсивность промежуточных этапов ПОЛ наиболее высока при нормергии, где выраженность «быстрой» вспышки ХЛ, индуцируемой ионами железа, на 58,4 % превышает таковую в контроле. Однако достаточно

можно предположить, что у изучаемого контингента ранее, до работы в кожевнном производстве, был в основном нормергический тип иммунологической реактивности, а в результате контакта с вредными факторами производства он сместился у одних в сторону гиперергии, у других — гиперергии, у третьих — не изменился. Одним из механизмов этого следует, по-видимому, считать изменение проницаемости клеточных мембран. Изменяется и характер иммунного ответа в целом. Такая связь обнаруживается у беременных, где значительные сдвиги ИРИ и иммунного статуса происходят на фоне увеличения ПЭМ [3].

Гиперергический тип имеет некоторые преимущества по сравнению с гиперергическим как в иммунном статусе, так и в протекании

Таблица 3. Показатели проницаемости эритроцитарных мембран (ПЭМ) у работающих в кожевенном производстве в зависимости от типа иммунного ответа ($M \pm m$)

Концентрация мочевины, мМ/л	Контроль (n=52)	1-я группа (n=16)	2-я группа (n=16)	3-я группа (n=18)
0,72	2,90±2,11	4,59±1,32	3,41±0,51	3,47±1,61
0,81	4,12±0,33	10,92±6,64	5,63±0,91	7,48±3,45
0,90	18,80±1,45	30,31±5,41*	27,34±4,17	32,97±5,47*
1,00	65,78±4,30	61,77±3,43	64,90±3,99	72,07±3,75
1,10	79,89±4,91	84,81±5,16	83,47±2,34	90,80±4,77
1,17	94,22±2,31	97,69±2,04	93,18±1,36	96,92±1,57

процессов ПОЛ. В отличие от этих двух групп, при нормергии изменения в иммунном статусе не столь значимы, толерантность не нарушена, на что указывает достаточно низкий уровень аутоиммунных процессов. Проницаемость мембран удерживается в физиологических пределах, однако путем значительной нагрузки на систему ПОЛ–АОЗ [9].

Таким образом, нормергический тип, хотя и имеет неблагоприятные стороны, является наиболее оптимальным состоянием иммунной системы, позволяющий без особого ущерба избежать срыва адаптационных механизмов.

При нормергическом типе необходимо, в первую очередь, укреплять систему АОЗ, тогда как при гип- и гиперергии целесообразно применение иммуномодуляторов.

Выводы

1. Степень нарушений гомеостаза при воздействии на организм неблагоприятных факторов кожевенного производства зависит от типа иммунологической реактивности организма. Нормергический тип иммунологической реактивности характеризуется минимальными сдвигами в иммунном статусе, сохранностью проницаемости клеточных мембран, однако чреват напряжением системы ПОЛ–АОЗ; при гиперергическом и особенно гиперергическом типах сдвиги в иммунном статусе, проницаемости клеточных мембран, протекании процессов ПОЛ более выражены.

2. При нормергии целесообразно использование антиоксидантов, тогда как при гип- и гиперергии показан подбор иммуномодуляторов.

Список литературы

1. Патологическая физиология. Под ред. А.Д. Адо, М.А. Адо, В.И. Пыцкого и др. М.: Триада-Х, 2002. 616 с.
2. Петров Р.В., Хаитов Р.М., Пинегин Б.В. и др. Оценка иммунного статуса человека при массовых обследованиях, методические рекомендации для научных работников и врачей практического здравоохранения (разраб. сотруд. ин-та иммун. минздрава России). Иммунология 1992; 6: 51–62.
3. Чернышева О.Н., Зюбанова Л.Ф., Будянская Э.Н. и др. Гипокинезия во время беременности и степень ее влияния на формирование механизмов иммуносупрессии. Иммунология 1998; 4: 49–52.
4. Тузанкина И.А., Попов А.А. Информативность тестов для оценки иммунного профиля детей. Клин. лабор. диагностика 1992; 7–8: 57.
5. Гаркави Л.Х., Квакина Я.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. Ростов-на-Дону: Изд-во Ростовск. ун-та, 1990. 224 с.
6. Держпатент Украины. 34055 А. Спосіб виявлення гострих або хронічних запальних захворювань різноманітного генезу: Чернишова О.М., Савенков В.І., Ткач С.І. та ін. 2001. Бюл. № 1.
7. Колодуб Ф.А., Клейнер А.И., Макотченко В.М. и др. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная защита у больных пневмокониозом и пылевым бронхитом. Мед. труда и пром. экология 1993; 11: 31–33.
8. Погромов А.П., Белов А.А., Цветкова О.А., Гукасов В.М. Кинетика Fe^{2+} -индуцированной хемилюминесценции плазмы при атопической бронхиальной астме и других проявлениях атопии. Пульмонология 1998; 4: 62–66.
9. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 224 с.

ЗАЛЕЖНІСТЬ СТУПЕНЯ ПОРУШЕНЬ ГОМЕОСТАЗУ ВІД ХАРАКТЕРУ ІМУННОЇ ВІДПОВІДІ ОРГАНІЗМУ (ГІПЕР-, ГІП-, НОРМЕРГІЯ) НА ВПЛИВ НЕСПРИЯТЛИВИХ ФАКТОРІВ ШКІРЯНОГО ВИРОБНИЦТВА О.Н. Чернишова, И.В. Завгородній, С.І. Морозова

Обстежено 90 працюючих в шкіряному виробництві, з яких відповідно до співвідношення хелпери/супресори були складені 3 групи: з гіп-, норм- і гиперергічним типами імунологічної реактивності. Ступінь порушень в імуному статусі, процесах перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і проникності клітинних мембран (еритроцитів, ПЕМ) була істотною при гиперергічному типі, менш виражені

зрушення — при гіперергії. Найоптимальнішим варіантом був нормергічний тип: не порушувалася ПЕМ, зрушення в імунному статусі були мінімальні, однак у системі ПОЛ–АОЗ відзначено напруження окремих ланок. Пропонується у якості засобів реабілітації використання антиоксидантів при нормергії та підбір імуномодуляторів при гіп- і гіперергічному типі.

Ключові слова: тип імунологічної реактивності, імунний статус, перекисне окиснення ліпідів, система антиоксидантного захисту, проникність клітинних мембран.

DEPENDENCE OF HOMEOSTASIS DISTURBANCES DEGREE FROM A CHARACTER OF ORGANISM'S IMMUNE RESPONSE (HYPER-, HYPO-, NORMERGY) ON THE INFLUENCE OF TANNING INDUSTRY INSALUBRITIES

O.N. Chernysheva, I.V. Zavgorodniy, S.I. Morozova

90 workers from tanning industry were examined. They were divided into 3 groups depending on the type of ratio helpers/suppressors: with hypo-, norm- and hyperergic type of immunologic reactivity. The degree of disturbances in immune status, lipid peroxidation (LP) processes, system of antioxidant protection (AOP) and in permeability of cellular (erythrocyte) membranes (PEM) was highest at hypoergic type, less shifts were at hyperergy. The most optimal variant was normergic type, in this case PEM was normal, changes in immune status were minimal, however in system LP–AOP the tension of some links took place. In rehabilitation means it was proposed to use antioxidants at normergy, while at hypo- and hyperergic type — selection of immunomodulators.

Key words: type of immune response, immune status, lipid peroxidation, system of antioxidant protection, permeability of cellular membranes.

Поступила 07.04.2003

ДОНОЗОЛОГИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ РАБОЧИХ ПРОИЗВОДСТВ ПОЛИОКСИПРОПИЛЕНПОЛИОЛОВ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИНТЕГРАЛЬНЫХ БИОФИЗИЧЕСКИХ МЕТОДОВ

Н. А. Ващук

Харьковский государственный медицинский университет

Высококчувствительные интегральные биофизические методы — биохемилюминесценция, фосфоресценция, исследование электроотрицательности ядер клеток буккального эпителия, отражающие структурно-функциональные нарушения биологических мембран, могут быть использованы в комплексной оценке состояния здоровья рабочих производства полиоксипропиленполиолов.

Ключевые слова: биохемилюминесценция, фосфоресценция, электроотрицательность ядер, буккальный эпителий, полиолы.

Гигиеническая оценка вредных условий среды обитания человека и укрепление состояния здоровья населения является важнейшей задачей современной медицины. Насущные задачи гигиенической науки и практики требуют дальнейшего совершенствования исследований по изучению влияния окружающей и производственной среды на патогенетические механизмы формирования экопатологических состояний. Мерой опасности загрязнения среды и его воздействия на здоровье населения является вероятность появления тех или иных неблагоприятных эффектов, в том числе и отдаленных. Несмотря на многочисленные исследования, еще не установлена количественная взаимосвязь между степенью загрязнения среды обитания человека и состоянием здоровья населения, хотя имеются данные о ее существовании [1]. Разработка вопросов количественной оценки влияния различных вредных факторов на состояние здоровья населения позволит в конечном счете прогнозировать возможные сдвиги в зависимости от санитарной ситуации. Исходя из этого, одной из главнейших задач медицины является разработка интегральных, высокочувствительных, информативных методов оценки функционального состояния здоровья населения. Целью данной работы явилось обоснование применения интегральных биофизических методов в донозологической оценке гомеостатической функции организма рабочих производств полиоксипропиленполиолов.

Материал и методы. Программа исследований предусматривала изучение заболеваемости рабочих и служащих на производстве полиолов («Полимерсинтез», г. Владимир, и

«Капролактама», г. Дзержинск, Нижегородской обл.), санитарно-гигиенических условий труда и обоснование применения биофизических методов — биохемилюминесценции (БХЛ), фосфоресценции, исследования электроотрицательности ядер (ЭОЯ) буккального эпителия в комплексной оценке гомеостатической функции организма. Заболеваемость изучали по материалам временной утраты трудоспособности, а санитарно-гигиенические условия — на производстве в соответствии с методическими указаниями. БХЛ и фосфоресценцию мочи, сыворотки крови исследовали с помощью медицинского хемилюминометра ХЛМЦ1-01 [2], ЭОЯ буккального эпителия методом микроэлектрофореза [3]. По мнению многих авторов, комплекс этих методов позволит дать глубокое представление о состоянии процессов свободнорадикального окисления (СРО), перекисного окисления липидов (ПОЛ), биоэнергетики, окислительной модификации белков, которые часто лежат в основе формирования мембранной патологии при неблагоприятном воздействии на организм факторов производственной и окружающей среды [1, 4].

Результаты и их обсуждение. Изучение санитарно-гигиенических условий на производствах полиолов выявило широкий спектр различных вредных факторов малой интенсивности: высокий уровень эмоциогенного напряжения, наличие в воздухе рабочей зоны большого количества токсических химических веществ, которые как суммарно, так и в отдельности практически всегда превышали предельно допустимые концентрации. В рабочей зоне наиболее часто встречались метанол, этанол, уксусный, пропионовый, масля-

ный альдегиды, окись этилена и пропилена, ацетон, пропиленгликоль, этиленгликоль, изоаллиловый, изопропиловый, бутиловый спирты, образующиеся в технологическом процессе получения полиолов. Большинство из этих соединений хорошо изучены в токсиколого-гигиеническом отношении и по степени биологической активности относятся ко 2-му классу опасности с присущим им политропным характером проявления токсического и мембраноповреждающего действия [1, 4]. Известно также, что они способны модулировать радиомиметическое действие и относятся к радиотоксинам, что может потенцировать развитие отдаленных эффектов [5]. Основные профессиональные группы рабочих постоянно подвергались комбинированному и сочетанному воздействию широкого комплекса неблагоприятных физических, химических и эмоциональных факторов. Обнаружено повышение уровней интенсивности БХЛ и фосфоресцен-

ции биологических объектов (табл. 1). Эти данные имели высокую прямую корреляционную связь с повышением содержания в сыворотке крови диеновых конъюгат (ДК), малонового диальдегида (МДА), альдо- и кетогидразонов (табл. 2).

Это позволяет судить об активации процессов СРО и ПОЛ в возрастных группах рабочих в условиях комбинированного и сочетанного воздействия вредных факторов производственной среды, что свидетельствует о напряжении защитно-приспособительных механизмов обеспечения гомеостатической функции организма. Интенсивность БХЛ и фосфоресценции в старшей возрастной группе (51–60) значительно снижалась по сравнению с контролем, тогда как содержание ДК, МДА, альдо- и кетогидразонов оставалось достоверно повышенным, что предполагает нарушение компенсаторных механизмов, направленных на обеспечение гомеостаза организма в дан-

Таблица 1. Состояние люминол-индуцированной БХЛ и фосфоресценции мочи рабочих производства полиолов, ($M \pm m$) имп/с

Профессиональные группы	Возрастные группы, лет			
	21–30	31–40	41–50	51–60
	<i>Биохемилюминесценция</i>			
Контроль	906,3±80,4	965,7±48,7	870,3±38,6	650,2±35,7
Аппаратчики перегонки	1209,4±46,5*	1302,8±56,3*	1020,7±60,1*	370,4±43,5*
Аппаратчики синтеза	1250,2±55,6*	1380,6±45,4*	1120,7±89,2*	360,3±48,4*
Аппаратчики окисления	1250,8±66,3*	1230,4±58,3*	1120,3±60,5*	320,5±40,6*
Аппаратчики гидратации	1230,5±45,2*	1280,6±59,4*	1230,7±45,1*	460,2±30,8*
Аппаратчики выгрузки	1109,8±60,3*	1270,5±70,4*	1050,2±33,9*	310,8±60,2*
Мастера смены	920,2±55,8	1020,3±57,6	840,5±70,4	580,9±54,6
Мастера электрики	870,4±43,7	980,2±70,8	810,9±46,5	540,7±39,2
Слесари КИП	860,5±64,2	970,8±37,5	720,6±50,4*	410,3±27,8*
Лаборанты	820,3±60,5	930,6±47,5	740,4±27,6*	520,3±29,4*
	<i>Фосфоресценция</i>			
Контроль	2725,4±31,6	2936,2±80,5	3015,7±83,6	3569,2±101,4
Аппаратчики перегонки	3672,8±76,5*	5962,3±80,7*	6833,4±202,3*	5784,8±82,7*
Аппаратчики синтеза	3596,3±52,4*	58,63,2±79,4*	6201,5±153,2*	5442,2±73,6*
Аппаратчики окисления	3620,5±70,3*	5725,4±69,3*	5931,8±101,6*	5226,7±106,8*
Аппаратчики гидратации	3458,9±60,3*	5673,4±58,2*	5706,2±73,4*	5004,8±56,1*
Аппаратчики выгрузки	3621,4±73,8*	4980,6±109,4*	5205,3±66,7*	4709,4±115,8*
Мастера смены	3220,9±60,8	3105,6±70,3*	3450,6±90,5*	3200,7±150,6*
Мастера электрики	2615,8±102,3	3005,2±128,3	3158,4±180,9	3290,6±150,7*
Слесари КИП	2980,3±130,8	3204,3±106,8*	3316,2±110,4*	2980,7±180,5*
Лаборанты	2895,6±60,7	3005,4±110,2	4608,3±125,4*	4962,7±150,4*

* $p < 0,05$; различия с контролем достоверны.

Таблица 2. Состояние свободнорадикальных процессов у рабочих основных профессиональных групп производства полиолов

Показатель (сыворотка крови)	Основные профессиональные группы, лет				
	21-30	31-40	41-50	51-60	Контроль
ДК, нмоль/мл	3,2±0,4*	3,0±0,3*	3,7±0,3*	4,1±0,3*	2,2±0,2
МДА, нмоль/мл	1,7±0,1*	1,4±0,2*	2,0±0,3*	2,2±0,4*	1,1±0,2
Фенилальдогидразоны (ед.опт.плот./г белка), λ-370 нм	28,7±1,5*	33,6±2,1*	40,8±2,5*	46,4±2,7*	22,4±1,8
Фенилкетогидразоны (ед.опт.плотн./г белка), λ-380 нм	31,4±2,2*	34,7±1,9*	42,7±2,2*	47,2±2,6*	25,6±2,1

* $p < 0,05$; различия с контролем достоверны.

ных условиях. Данные показатели имели обратную корреляционную связь с ЭОЯ буккального эпителия. Установлено, что электрокинетические свойства ядер клеток зависят от состояния мембран, генотипа, возраста, содержания в ядре РНК, ДНК, кислых белков, воздействия химических, физических и эмоциональных вредных факторов и др. [4]. Обнаружено снижение данного показателя, причем в большей степени это было выражено у аппаратчиков синтеза, окисления, гидратации, выгрузки. Снижение ЭОЯ отмечалось также у лиц контрольной группы сравнительно с эталонными номограммами (табл. 3), что может

го возраста с фактическими паспортными данными: в группе 21-30 лет он превышал паспортный в среднем на 3,2 года; в группе 31-40 — на 4,5; в группе 41-50 — на 5,4 и в группе 51-60 лет — на 6,8 года.

Таким образом, изменение интенсивности БХЛ, флуоресценции и процента ЭОЯ буккального эпителия в организме рабочих производства полиолов дает возможность говорить о степени нарушения гомеостаза и делать прогностические заключения о формировании этиопатогенетических механизмов развития отдаленных эффектов. Применение данных методов позволяет регистрировать пер-

Таблица 3. Оценка показателей электроотрицательности ядер клеток буккального эпителия у рабочих производства полиоксипропиленполиолов

Профессиональные группы	Электроотрицательность, ($M \pm m$) %, в группах, лет			
	21-30	31-40	41-50	51-60
Контрольная группа (эталон)	72,4±0,9	60,2±0,8	48,5±0,5	39,5±0,7
Контрольная группа (ИТР)	74,3±1,8	56,2±1,4*	43,6±1,2*	37,8±0,8*
Аппаратчики перегонки	69,8±1,2*	50,1±1,6*	36,2±1,5*	30,5±1,4*
Аппаратчики синтеза	63,1±1,6*	48,4±1,3*	34,2±1,4*	28,6±1,7*
Аппаратчики окисления	61,5±1,3*	50,2±1,7*	33,5±1,9*	30,2±1,5*
Аппаратчики гидратации	64,8±1,7*	52,3±1,4*	32,6±1,2*	29,4±1,8*
Аппаратчики выгрузки	61,7±1,5*	51,4±1,2*	33,0±1,6*	30,2±1,2*
Мастера смены	73,4±1,6	57,2±1,5	41,4±1,3	34,3±1,7*
Мастера электрики	71,6±1,4	57,2±1,6	42,5±1,8	34,2±1,6*
Слесари КИП	70,5±1,8	58,3±2,1	42,5±1,6	33,3±1,4*
Лаборанты	71,8±2,4	59,8±1,7	41,6±2,1	34,2±1,3*

* $p < 0,05$; различия с контролем достоверны.

указывать на вредное воздействие производства полиолов не только на организм рабочих, но и на окружающую среду. При сравнении процента ЭОЯ клеток буккального эпителия рабочих разных профессиональных групп обнаружено также увеличение биологическо-

вичные процессы, возникающие на молекулярном уровне под воздействием вредного фактора малой интенсивности, что может быть использовано в донозологической оценке гомеостатической функции организма и состояния здоровья населения.

Список литературы

1. Жуков В.И., Попова Л.Д., Зайцева О.В. и др. Простые и макроциклические эфиры: Научные основы охраны водных объектов. Харьков, 2000. 437 с.
2. Барбой В.А., Орел В.Н., Карнаух И.М. Перекисное окисление и радиация. К.: Наук. думка, 1991. 256 с.
3. Шахбазов В.Г., Колупаева Т.В., Жуков В.И., Зайцева О.В. Применение новой цитобиофизической методики для определения токсичности некоторых веществ, загрязняющих воздух в цехах химического комбината. Эколого-гигиенические аспекты охраны окружающей и производственной среды. Харьков, 1995: 56–59.
4. Жуков В.И., Кратенко Р.И., Резуненко Ю.К. и др. Медико-биологические аспекты проблемы охраны водных объектов от загрязнения поверхностно-активными веществами. Харьков, 2000. 397 с.
5. Кузин А.М., Копылов В.А. Радиотоксины. М.: Наука, 1983. 172 с.

ДОНОЗОЛОГІЧНА ОЦІНКА СТАНУ ЗДОРОВ'Я РОБІТНИКІВ ВИРОБНИЦТВ ПОЛІОКСИПРОПІЛЕНПОЛІОЛІВ З ВИКОРИСТАННЯМ ІНТЕГРАЛЬНИХ БІОФІЗИЧНИХ МЕТОДІВ

М.А. Ващук

Високочутливі інтегральні біофізичні методи — БХЛ, фосфоресценція, дослідження електронегативності ядер клітин букального епітелію, що відображають структурно-функціональні порушення біологічних мембран, можуть бути використані в комплексній оцінці стану здоров'я робітників виробництв поліоксипропіленполіолів.

Ключові слова: біохемілюмінесценція, фосфоресценція, електронегативність ядер, букальний епітелій, поліолі.

PRENOZOLOGIC EVALUATION OF HEALTH STATE OF WORKERS AT POLYHYDROXY PROPYLENPOLYOL SYNTHETIC INDUSTRY USING INTEGRAL BIOPHYSICAL METHODS

N.A. Vashuk

High-sensitive integral biophysical methods (biochemiluminescence, phosphorescence, investigation of buccal epithelium cell nucleus electronegativity) reflecting structurally functional disturbances of biologic membranes may be used at the complex evaluation of health state of workers engaged in polyhydroxypropylenpolyol production.

Key words: biochemiluminescence, phosphorescence, nuclei electronegativity, buccal epithelium, polyols.

Поступила 08.01.2003

УМОВИ ПРАЦІ ЛИВАРНИКІВ ПРИ ОДЕРЖАННІ ВЕЛИКОГАБАРИТНИХ ВИЛИВОК У МЕТАЛЕВИХ ФОРМАХ

Д.П. Перцев

Харківський державний медичний університет

Розглянуті з гігієнічної позиції особливості технологічного процесу одержання великогабаритних виливок (електрошлаковим переплавом). Досліджені шкідливі фактори на робочих місцях. Дана гігієнічна оцінка умовам праці робітників.

Ключові слова: електрошлакове лиття, шкідливі фактори виробничого середовища.

У ливарному виробництві для одержання великогабаритних виливок — деталей, які за формою та розміром наближуються до необхідної форми та розмірів готових виробів, існує декілька технологічних процесів. Вибір технологічного процесу багато в чому залежить від вимог, які пред'являють замовники безпосередньо до готової деталі. У ковальському виробництві, де потрібні особливо міцні, але в той же час економічні за витратами на виробництво металеві виливки для ударних частин молотів, використовують процес електрошлакового переплавлення. Електрошлакове лиття — спосіб одержання виливків у металевій формі, що охолоджується водою, шляхом готування рідкого металу безпосередньо в її порожнині методом електрошлакового переплавлення електрода, що витрачається.

До цього часу в літературі немає статей, в яких би розглядалися умови праці робітників при цьому виді лиття у повному обсязі, починаючи з особливостей технології і, як наслідок, особливостей умов праці та закінчуючи комплексною гігієнічною оцінкою шкідливих факторів з урахуванням важкості та напруженості праці ливарників. Тому метою даної роботи було вивчення умов роботи працівників, зайнятих електрошлаковим литтям.

Матеріал і методи. Робота була проведена на ділянці електрошлакового переплавлення Лозівського ковальсько-механічного заводу, де одержують заготовки зі сталі для молотів і штампів масою 285 кг. Були розглянуті з гігієнічних позицій особливості технологічного процесу. Визначені місця для проведення вимірів шкідливих виробничих факторів. З використанням загальноприйнятих гігієнічних методик проведені виміри і дана оцінка мікроклімату ділянки, рівню шуму, вмісту в повітрі пилу і хімічних речовин. Проведено хро-

нометраж робочого дня ливарників та дана оцінка його. Дана також інтегрована оцінка шкідливості виробничих факторів за формулою, яка запропонована П.Я. Нагорним:

$$ІКШ = \sqrt{K_1^2 + K_2^2 + K_3^2 + \dots + K_n^2},$$

де ІКШ — інтегрований коефіцієнт шкідливості, а K_1 , K_2 , K_3 та K_n — коефіцієнти шкідливості окремих факторів, які перевищують гігієнічні норми*.

Результати досліджень. Плавлення на ділянці здійснюється в автоматичному режимі. Сталевар під час плавлення (3 год і більше) стежить візуально за її ходом і за показниками приладів, що знаходяться на пульті, розташованому на відстані 2 м від установки. Установка є єдиним джерелом тепла на ділянці. Внаслідок того, що плавка відбувається порівняно повільно (протягом зміни виливається одна чи дві деталі), мікроклімат характеризується значними перепадами температури повітря і тепловипромінювання, які залежать від рівня розплаву, що піднімається у формі. Температура повітря під час процесу — 30 °С, а її коливання біля пульта керування — 3–4 °С, біля установки — 7–8 °С. Теплове випромінювання біля установки складало у середньому за зміну 1047 Вт/м², а на робочому місці у пульта не перевищувало допустимих показників.

Технологічний процес протікає при повній відсутності будь-яких пилоутворюючих матеріалів, тому вміст пилу в повітрі робочої ділянки був значно нижчим за норму — 1,1 мг/м³ (ПДК — 6 мг/м³).

Однією з особливостей одержання великогабаритних виливків електрошлаковим переплавленням є використання флюсу, що утворює на поверхні розплаву шар жужільної ванни. Цей шар служить активним рафінуючим

* П.А. Нагорний. Об интегральной оценке вредности производственных факторов при аттестации рабочих мест по условиям труда. Охрана труда 1997; 9: 40–41.

середовищем, яке очищує рідкий метал від газів і різних вкраплень, у тому числі неметалевих. Внаслідок того, що поверхня шару відкрита, у повітря робочої зони надходять дим і газ. Їхнє утворення пов'язано з випаром зі шлаку компонентів, що мають малу пружність пари, та подальшою їх конденсацією. На робочих місцях у пульта керування та біля установки переплаву було зареєстровано наявність фтористого водню, фториду кремнію, сірчастого ангідриду та оксиду вуглецю. Однак концентрації цих речовин не перевищували гранично допустимих. Це пов'язано, насамперед, з конструктивними особливостями установок, у яких постійно працюючі димовідсмоктувачі щільно вкривають отвір форми, де знаходиться шар флюсу.

Джерелом шуму на ділянці є процес розплаву флюсу, що може проводитись як безпосередньо у формі, так і в окремі жужільній ванні з наступним переміщенням у готову до початку розплаву установку. Процес не тривалий, займає 1,9–2,0 % часу зміни для розплаву флюсу у формі і до 6 % — у жужільній ванні. У цей час рівень звуку перевищував ПДУ на 10 дБА, а рівень звукового тиску був вище ПДУ на частотах 250, 1000 і 2000 Гц на 2 дБ. Протягом часу зміни шуму не перевищували ПДУ більш ніж на 1–2 дБА. Джерелом його було технічне обладнання сусідніх ділянок цеху.

Хронометражні виміри показали, що більшу частину зміни займає основна праця (82,6). До неї були віднесені такі операції, як підготовка апарата до процесу переплавлення (установка форми, електрода та електродоутримувача, створення у формі шару флюсу, підключення електроструму та ін.), що складають 10,2 %, та безпосередньо процес переплавлення — 72,4 % робочого часу. Допоміжна праця — 6,9 %; довольна перерва — 4,3 %, вимушена — 6,2 %.

При оцінці хронометражних вимірів звертає на себе увагу характер праці ливарників. Більшу частину зміни (72,4 %) робітники виконують операторські функції, спостерігаючи хід переплавлення за показниками приладів і візуально — за величиною витрати електрода.

УСЛОВИЯ ТРУДА ЛИТЕЙЩИКОВ ПРИ ПОЛУЧЕНИИ КРУПНОГАБАРИТНЫХ ОТЛИВОК В МЕТАЛЛИЧЕСКИХ ФОРМАХ

Д.П. Перцев

Рассмотрены с гигиенических позиций особенности технологического процесса получения крупногабаритных отливок методом электрошлакового переплава. Исследованы вредные факторы на рабочих местах. Дана гигиеническая оценка условиям труда рабочих.

Ключевые слова: электрошлаковое литье, вредные факторы производственной среды.

WORKING CONDITIONS WHILE PRODUCING LARGE-SIZED CASTINGS IN METAL MOLDS

D.P. Pertsev

This research studies technological features of this process production of large-sized castings of electroslag casting. There are carried out studies of harmful factors at workplaces. It gives hygienic assessment of working conditions for these types of casting.

Key words: electroslag casting, harmful factors of working environment.

Поступила 14.02.2003

За показником важкості праця ливарників при цьому виді лиття віднесена до 2-го класу, у той же час напруженість за такими показниками, як сприймання сигналів (інформації) та їх оцінка, сенсорне навантаження (тривалість зосередженого спостереження), монотонність дій та монотонність виробничої обстановки (час пасивного спостереження за технологічним процесом), може бути віднесена до 3-го класу 1 ступеня (напружена праця).

Результати досліджень на ділянці електрошлакового переплавлення свідчать, що мікроклімат не відповідає санітарно-гігієнічним вимогам щодо температури повітря (клас умов праці 3.2), реєструється незначне або короткочасне перевищення шуму (клас умов праці 3.1), а напруженість праці ливарників переважає важкість праці.

Виходячи з отриманих даних, розраховували інтегрований коефіцієнт шкідливості виробничих факторів для обстежених працівників. Він склав 3,04. Якщо порівняти його з інтегрованим коефіцієнтом шкідливості ковалів на молотах і пресах (12,0), ковалів ручної кувальні штампів і прес-форм (9,92), які працюють на площах, суміжних з ділянкою електрошлакового переплавлення, можна сказати, що умови праці робочих професійної групи ливарників значно кращі. Крім того, інтегрований коефіцієнт шкідливості ливарників електрошлакового переплавлення ми порівняли з таким самим коефіцієнтом інших професійних груп ливарників. Так, при отриманні вилівок іншими методами інтегрований показник коливався від 12,63 до 7,45, а при технологічному процесі лиття під тиском він склав 5,67. Тим самим підтверджується, що умови праці обстеженої групи ливарників значно кращі, ніж інших професійних груп.

Таким чином, одержання великогабаритних виливків методом електрошлакового переплавлення відрізняється характером технологічного процесу і, як наслідок, умовами праці від традиційних ливарних технологій, що потрібно враховувати, проводячи планування санітарно-гігієнічних досліджень на підприємствах.

ВОПРОСЫ ПРЕПОДАВАНИЯ

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ИНФЕКЦИОННОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ. ВВЕДЕНИЕ В СПЕЦИАЛЬНОСТЬ (ВВОДНАЯ ЛЕКЦИЯ)

Е. А. Вашев

Харьковский государственный медицинский университет

В соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра инфекционные заболевания входят в первый класс болезней. Это особый класс, включающий более 300 болезней, опасных для человечества и отличающихся от других тем, что в основе их возникновения лежит обязательное внедрение в организм человека живого возбудителя, паразита по своей биологической сущности. Отличительной особенностью инфекционной болезни является заразность больного. Именно этот признак делает инфекционные болезни опасными, способными распространяться в виде крупных эпидемий, в течение которых заболевает и умирает огромное количество людей. Подобные эпидемии с тяжелейшими последствиями в современных условиях — редкость, но они не канули в вечность. Миллионы детей на планете ежегодно болеют дизентерией, диареями, широко распространены вирусные гепатиты, бронхолёгочные и другие инфекционно-паразитарные болезни. Во второй половине XX ст. появились ВИЧ-инфекция, новые экзотические болезни и стали распространёнными считавшиеся ранее редкими герпетические, хламидийные и другие инфекции.

Широкая распространённость инфекций свидетельствует об актуальности данной патологии для современного здравоохранения. Овладение приемами управления инфекционным процессом, современными методиками диагностики инфекционных (заразных) болезней и основами рационального лечения, реабилитации больных и применение их в практической деятельности будет способствовать дальнейшему снижению младенческой и детской смертности. Её показатель в значительной мере зависит от выполнения мероприятий по борьбе с детскими инфекционными заболеваниями. В этой связи изучение детских инфекций, их эпидемиологических особенностей является неотъемлемой составной частью общей и профессиональной подготовки студентов-медиков, будущих врачей общей практики (семейных врачей) и/или врачей педиатров, врачей медико-профилактического профиля.

Исключительно важной проблемой в инфекционной патологии детей является познание сути инфекционного процесса, вызванного различными болезнетворными агентами (вирусы, бактерии, паразиты и их различные ассоциации — паразитоценозы).

Не подлежит сомнению, что выбор специальности врача продиктован высокими идеями врачебного гуманизма и безграничной любовью к больному, и, прежде всего, к больному ребёнку. Педиатр и детский инфекционист, в отличие от других врачебных профессий, почти не имеют возможности получить от пациента сведения о его жалобах и развитии болезни, а перепуганные родители, чаще всего, не бывают объективными в оценке состояния своего ребенка. Отсюда задача врача состоит в том, чтобы заметить малейшие изменения в состоянии пациента, правильно их оценить и своевременно пересмотреть лечебно-диагностическую тактику. Выдержка, мужество и самообладание должны быть присущи врачу, обеспечивающему медицинскую помощь ребёнку [1]. В самых тяжёлых ситуациях врач не имеет права отчаиваться, а тем более обижаться на выпады со стороны близких и родственников заболевшего ребёнка.

Честность и правдивость по отношению к ребёнку во всех поступках должны постоянно присутствовать у врача. Быть семейным врачом, врачом-педиатром, детским инфекционистом и врачом-эпидемиологом — это значит быть человеком со светлым умом, добрым сердцем, тёплыми и чистыми руками. Обладая этими качествами, можно заслужить доверие пациентов, коллег, общественности.

Развитие отечественной педиатрии и учения о детских инфекционных болезнях. Наука о детских инфекциях связана со становлением, прежде всего, отечественной педиатрии [2]. Её возникновению предшествовало накопление медицинских познаний в Российской империи, развитие их под влиянием западной культуры, изучение наследия выдающихся врачей античного мира.

Отдельные попытки создания учения о болезнях детского возраста, обоснования диететики и гигиены детей можно обнаружить в манускриптах древних индусов, египтян, у отца медицины Гиппократ. Врачи древности (Аристотель, Цельс, Соран Эфесский и Гален) в своих трудах дают ценные рекомендации, касающиеся некоторых детских болезней. Они предполагали заразность таких болезней, как чума, оспа, холера и др.; задолго до нашей эры были известны простейшие меры предосторожности в отношении заразных болезней. Эти меры были чисто эмпирическими и нередко отражали наивные представления о причинах возникновения и путях распространения болезней. Вплоть до XVI ст. знания о ребёнке держались на уровне знаний древних врачей Сорана и Галена. Но и в ту мрачную эпоху передовые представители науки отстаивали идею о живой природе заразных болезней.

В XVII ст. появились блестящие работы английского врача Томаса Сиденхема (1624–1689) об оспе, кори и других инфекциях у детей. В 1767 г. Армстронг (1719–1789) издал очерк о наиболее опасных детских болезнях. Английские врачи первыми описали клинику дифтерии, туберкулёзного менингита.

На протяжении XVI–XVIII вв. высказывались отдельные гипотезы о роли контагия — живого заразного начала — в происхождении инфекционных болезней, и потому вплоть до второй половины XIX ст., когда выдающимся французским учёным Луи Пастером (1822–1895) была доказана роль микробов в процессе гниения и брожения, развитии гнойно-септических заболеваний, представления врачей о причинах инфекционных заболеваний были крайне примитивны и не шли далее миазматической теории.

Между тем уже в конце XVIII ст. Д.С. Самойловичем (1743 или 44–1805) — основоположником эпидемиологии в России — была разработана на эмпирической основе система противоэпидемических мероприятий при чуме. В 1798 г. английский врач Эдуард Дженнер (1749–1823) впервые в мире разработал и практически использовал метод прививок против оспы.

Педиатрия как самостоятельная наука начала формироваться только в начале XIX ст. (отпочковывается от терапии и акушерства). В 1802 г. в Париже была открыта специальная детская больница (госпиталь для новорождённых младенцев) [2]. Это учреждение длительное время было единственным местом развития педиатрических знаний и дало таких видных учёных, как Труссо, Бретонно, Роже и др., которые обобщили свой опыт в виде трёхтомного руководства по педиатрии (1843 г.). Благодаря этому французская медицинская школа длительное время в мировой литературе занимала ведущее место. Французские педиатры систематизировали знания о дифтерии, подробно изучили болезни новорождённых, разработали классификацию желудочно-кишечных заболеваний у детей грудного возраста, описали клинику пневмонии, ревматизма, туберкулёза бронхиальных желез, скрофулеза, плеврита, врождённых пороков сердца.

В 40-х гг. XIX ст. начинает бурно развиваться педиатрия в Германии и других европейских странах. В Германии выдвинулись такие учёные, как Бидерт, Хюбнер, Камерер, Черни; в Австро-Венгрии — Бокаи, Видергофер, Эпштейн, Пирке; в Швеции — Гиршспрунг; в Швейцарии — д'Эспин. Для немецкой педиатрической школы было характерно детальное развитие лабораторных методов диагностики, широкое использование эксперимента и патоморфологических исследований. Однако гораздо меньше внимания уделяли немецкие педиатры вопросам индивидуальной реактивности детского организма (сказалось влияние авторитета морфологической школы Вирхова).

Некоторые зачатки заботы о здоровье детей в России относятся к периоду царствования Петра I, который понимал и поддерживал вопросы призрения сирот и незаконнорождённых детей. В дальнейшем по проекту И.И. Бецкого в России были открыты первые воспитательные дома в Москве (1769) и Петербурге (1771). Однако смертность в этих воспитательных домах была чрезвычайно высока, из-за чего за ними утвердилась печальная слава «фабрики ангелов» [2].

В Российской империи педиатрия как самостоятельная отрасль медицины начала формироваться в 30–40-х гг. XIX ст. Известную роль в деле изучения клиники детских болезней сыграла открытая в 1834 г. в Петербурге первая в России и вторая в мире Николаевская детская больница (ныне больница им. Н.Ф. Филатова). Почти одновременно с этим событием в 1836 г. в Медико-хирургической Академии профессор кафедры акушерства и гинекологии Степан Фомич Хотовицкий начал читать теоретический систематический курс детских болезней для студентов. Это было исключительным явлением, так как нигде в мире такие обязательные курсы ещё не читались. С.Ф. Хотовицкий читал педиатрию целый семестр и давал слушателям ценные сведения о ребёнке и его патологии за все периоды детства. Написанная им книга «Педиятрика» (1847, через 4 года после «Французского трёхтомника») представляет собой расширенный курс его лекций, в котором он определил педиатрию как науку «об отличительных особенностях в строении и болезнях детского организма и об основании на тех особенностях сохранения здоровья и лечения болезней у детей». Он правильно подчёркивал в этом труде, что предварительное изучение и знание особенностей детского организма и его реакций, семиотики детских болезней необходимы каждому

врачу для распознавания и лечения детских болезней. Многие мысли С.Ф. Хотовицкого о профилактике, лечении ряда заболеваний, причинах детской смертности, мерах борьбы с ней были более передовыми, чем у его современников педиатров за рубежом. С.Ф. Хотовицкого по праву называют первым русским педиатром.

В 1865 г. в Медико-хирургической Академии была создана самостоятельная кафедра детских болезней, которую возглавил В.М. Флоринский, а с 1870 г. — проф. Николай Иванович Быстров. При проф. Н.И. Быстрове кафедра получила новое хорошее помещение и стала крупным центром, развернувшим большую научную и педагогическую деятельность по педиатрии.

В Московском университете на медицинском факультете самостоятельный курс детских болезней при кафедре акушерства и гинекологии с 1861 г. начал читать доц. Николай Алексеевич Тольский. В 1866 г. там же возникла небольшая клиника детских болезней (10 коек в терапевтической больнице) в двух палатах, отведенных проф. Захарьиным. Н.А. Тольский хорошо понимал задачи педиатрии и определил её как науку не только о лечении, но и о предупреждении детских болезней. Из его клиники вышли такие видные учёные, как Н.Ф. Филатов, Н.П. Гундобин и др.

Во второй половине XIX ст. во всех странах Европы начинают открываться детские больницы, получают широкое распространение издания учебников как отечественных, так и переводных.

В 70–90-х гг. XIX ст. был открыт ряд возбудителей инфекционных болезней: возвратного тифа (1873), сибирской язвы (1876), брюшного тифа (1880), сальмонеллёза (1885), дизентерии (1891). Благодаря работам И.И. Мечникова, В.И. Исаева, П. Эрлиха, Ф. Видаля, Л. Пастера, Э. Ру, А. Райта, Р. Коха и других был заложен научный фундамент микробиологии и иммунологии, что способствовало бурному прогрессу учения об инфекционных заболеваниях. В 1892 г. Д.И. Ивановским открыты вирусы. Это было началом новой науки — вирусологии, значительно обогатившей педиатрию знаниями о вирусных инфекциях детского возраста.

К концу XIX ст. отечественная научная педиатрия достигла особенно высокого уровня благодаря исключительно плодотворной деятельности Нила Фёдоровича Филатова (1847–1902) в Москве и Николая Петровича Гундобина (1860–1908) в Петербурге. Н.Ф. Филатов является основоположником отечественной клинической педиатрии. Он стал заведовать кафедрой педиатрии в Московском университете с 1891 г. Талантливый клиницист, педагог и крупный учёный, он поднял педиатрию на большую высоту и создал прекрасную школу педиатров. Им открыты новые заболевания (скарлатинозная краснуха, железистая лихорадка, ранний симптом кори), написаны книги «Семиотика и диагностика детских болезней», «Острые инфекционные заболевания у детей», «Краткий учебник детских болезней», выдержавший ряд изданий и оказавший огромное влияние на развитие педиатрии и подготовку кадров. Его труды переведены на многие иностранные языки и оказали воздействие на развитие мировой педиатрической науки. Н.Ф. Филатов внёс большой вклад в изучение клиники скарлатины. Так, в 1887 г. он установил (на основании клинических, эпидемиологических и гистологических исследований), что плёнчатая ангина при скарлатине представляет собой некроз слизистой миндалин, вызываемый возбудителем скарлатины. Н.Ф. Филатов провёл очень ценные наблюдения по изменениям сердечно-сосудистой системы в период ранней реконвалесценции скарлатины (замедление частоты пульса, аритмия, глухие тоны). Этот симптом впоследствии получил название «скарлатинозное сердце», а по А.А. Колтыпину — «инфекционное сердце». Н.Ф. Филатов впервые применил в своей клинике метод интубации при дифтерийном стенозе гортани. Совместно с Г.Н. Габричевским он успешно лечил дифтерийных больных противодифтерийной сывороткой.

В Петербургской медико-хирургической Академии с 1898 по 1908 г. кафедру педиатрии возглавлял Н.П. Гундобин, исследования которого расширили знания педиатров о возрастных анатомо-физиологических особенностях детей. За сравнительно короткий срок под его руководством подготовлено 110 диссертаций, посвящённых данной проблеме. В 1906 г. он обобщил многолетние исследования в книге «Особенности детского возраста», кроме того, им написано ценное руководство «Общая и частная терапия детских болезней».

В провинциальных университетах России кафедры педиатрии были организованы позже: в Киеве — в 1887 г., в Томске — в 1888 г., в Харькове — в 1892 г., в Казани — в 1899 г., в начале XX ст. — во всех университетах, и с 1901–1902 учебного года педиатрия вводится на этих кафедрах как обязательная дисциплина. С 1930 г. были открыты педиатрические факультеты во всех высших медицинских заведениях бывшего СССР.

Как видим, по постановке преподавания педиатрии в университетах и специализированному больничному строительству Россия была впереди большинства зарубежных стран. Однако, несмотря на наличие крупных талантливых научных работников и энтузиастов в борьбе с детской смертностью, педиатрическая служба и охрана материнства и детства не смогли широко развернуться в дореволюционной России. Детские больницы и учреждения организовывались и поддерживались на основе только лишь частной благотворительности, при чрезвычайно малой помощи

со стороны государства. Общая смертность в России в 1913 г. достигала 29,1 на 1000 населения (средняя продолжительность жизни — 32 года); показатель детской смертности составлял 269 на 1000 новорождённых, в 3–4 раза превышая смертность детей в Западной Европе. В течение первых пяти лет жизни погибало 43 % детей. При такой огромной смертности только лишь высокая рождаемость (45,5 : 1000) обеспечивала естественный прирост населения. Высокая смертность детей причиняла стране большой ущерб, так как из-за раннего вымирания и быстрой смены поколений общество безвозвратно теряло запас труда, забот и материальных затрат, приложенных к своим рано погибшим членам общества [2].

После Октябрьской социалистической революции вопросы развития научной педиатрии и охраны материнства и детства стали государственной проблемой. Основателем советской педиатрической школы является действительный член АМН СССР, Герой Социалистического Труда, лауреат Ленинской премии, ученик Н.Ф. Филатова профессор Георгий Несторович Сперанский (1873–1969). Медобразование он получил в Московском университете. 65 лет трудовой жизни он отдал научной, педагогической и общественной врачебной деятельности. Им был организован НИИ ОХМАДЕТ, впоследствии НИИ педиатрии АМН СССР. Г.Н. Сперанский развил научно-исследовательскую деятельность по проблеме физиологии и патологии детей раннего возраста.

Крупный вклад в отечественную педиатрию внёс Александр Андреевич Кисель (1859–1938). А.А. Кисель родился в Киеве. Окончив в 1883 г. Киевский университет, он переехал в Петербург, где работал в детской клинике Военно-медицинской Академии у проф. Н.И. Быстрова. Там он сблизился с Н.П. Гундобиним. В 1886 г. защитил докторскую диссертацию на тему: «О патологоанатомических изменениях в костях растущего животного под влиянием минимальных доз фосфора». Врачебная и общественная деятельность проф. А.А. Киселя сначала была связана с клиникой детских болезней Московских Высших женских курсов. В последующем эта клиника стала кафедрой детских болезней Второго Московского мединститута. Александр Андреевич был горячим сторонником клинических методов изучения больного, уделял большое внимание вопросам туберкулёза, ревматизма и малярии у детей, а также профилактике детских болезней. Изучая инфекционные болезни, А.А. Кисель придавал огромное значение естественному течению болезни. «В огромном большинстве случаев, — говорил он, — природа сама хорошо справляется с болезнью и только в редких случаях у неё не хватает сил для этой борьбы». Организм ребёнка сам изживает заразное начало. Развитие к выздоровлению является одним из характерных законов детских инфекций. Ценными являются высказывания А.А. Киселя о том, что клиника должна выяснить пределы процесса самоизлечения при каждой болезни. И для того, чтобы усилить физиологические защитные механизмы детского организма, он внедрил в педиатрическую практику использование естественных физических факторов (солнце, воздух и вода) в профилактике и лечении заболеваний у детей.

Дальнейшее развитие учения о детских инфекционных болезнях связано с именем Александра Алексеевича Колтыпина (1883–1942), истинного последователя А.А. Киселя, создавшего собственную научную школу. Колтыпин разработал патогенетические основы клинической классификации острых инфекционных заболеваний у детей и обобщил их в монографии. В этом труде он представил теорию патогенеза инфекционного заболевания в связи с сенсбилизацией организма и изменением его реактивности. Им написан оригинальный учебник «Инфекционные болезни у детей». Оригинальные исследования Колтыпина и его сотрудников о фазности развития инфекционного процесса в организме ребёнка нашли общее признание и не утратили своего значения и теперь. До сих пор при изучении курса инфекционных болезней используется классификация инфекционных болезней, предложенная А.А. Колтыпиным.

Начало более углублённому изучению острых детских инфекционных болезней было положено учеником Н.Ф. Филатова — Василием Ивановичем Молчановым (1868–1959). Продолжая традиции своего учителя, он тщательно изучал состояние вегетативной нервной системы при скарлатине у детей. Особенно ценным является исследование вегетативного отдела нервной системы при скарлатине, в частности, дермографизма. Определение дермографизма имеет не только диагностическое, но и прогностическое значение. Молчановым также выявлено и клинически обосновано положение о том, что скарлатина может способствовать развитию ревматизма, — аллергические проявления второго периода скарлатины могут создать условия для возникновения ревматизма. Большим вкладом в науку о детских инфекционных болезнях явилась работа В.И. Молчанова о значении надпочечников в патогенезе паралича сердца при дифтерии. Перу Молчанова принадлежит замечательный монографический труд по дифтерии, который является настольной книгой врачей-педиатров.

Изучение инфекционных болезней в возрастном аспекте — одно из основных направлений исследований проф. Александры Ивановны Доброхотовой (1884–1958). В её монографиях «Корь и борьба с ней», «Коклюш» отражены основные вопросы патогенеза, иммунитета, клиники, лечения и про-

филактики названных заболеваний. Особо важное значение для борьбы с инфекционными болезнями у детей имеют организационные вопросы, подробно освещённые в этих трудах.

Ленинградскую школу педиатров-инфекционистов возглавлял профессор Михаил Георгиевич Данилевич (1882–1956). Диапазон болезней, которые его интересовали, был широк: дифтерия, скарлатина, коклюш, дизентерия, сальмонеллёз, перекрестные инфекции и их профилактика. Известен его учебник об острых детских инфекциях. Ученики Данилевича проф. А.Т. Кузьмичёва и проф. Г.А. Тимофеева и другие успешно продолжают традиции своего учителя.

Основателем и организатором кафедры детских болезней в Киевском университете (1887) был проф. В.Е. Чернов — ученик Н.И. Быстрова. Им опубликован ряд научных работ, в том числе о сочетанных инфекциях (скарлатины и дифтерии) у детей. В Киеве школу педиатров В.Е. Чернова успешно развивала чл.-кор. АМН СССР проф. Елена Николаевна Хохол (1897–1964). Под её руководством выполнено 18 диссертаций, выпущен IV том многотомного руководства по педиатрии, посвящённый желудочно-кишечным заболеваниям; подготовлены и проведены 1-й и 2-й съезды педиатров Украины. Она оказала большую помощь в проведении в Киеве VIII Всесоюзного съезда педиатров. Елена Николаевна была членом делегации УССР на сессиях ООН [2].

После Второй мировой войны детские инфекции выделены в самостоятельную дисциплину и студенты стали изучать их на кафедрах детских инфекционных болезней. В Украине одной из первых таких кафедр является кафедра детских инфекционных болезней ХГМИ. В январе 1946 г. аналогичная кафедра была открыта в Киевском медицинском институте (заведующий — доц. А.В. Черкасов), а в 1952 г. — в Одесском медицинском институте (заведующий — доц. Н.Г. Гуркуш-Стёпина) [3, 4]. В настоящее время в Украине ведущими педиатрами-инфекционистами, известными учёными и педагогами высших медицинских заведений страны являются профессора П.С. Мощич, Л.А. Тришкова, С.А. Крамарев, Л.И. Чернышова (г. Киев), проф. А.И. Мостюк (г. Львов), профессор А.М. Михайлова (г. Одесса), заслуженный деятель науки и техники Украины проф. М.А. Андрейчин — руководитель уникальной кафедры инфекционных болезней с детскими инфекциями, курсом эпидемиологии, дерматовенерологии и клинической иммунологии (г. Тернополь) и многие другие.

Для современной педиатрической науки характерно творческое содружество детских инфекционистов с другими специалистами (патанатомы, патфизиологи, иммунологи, эпидемиологи, микробиологи, вирусологи и др.), что создаёт условия для широкой и углублённой разработки этиологии, патогенеза, клиники, лечения и профилактики инфекционных болезней у детей.

Развитие педиатрии и школы детских инфекционистов в ХГМУ. Известно, что в Харьковском императорском университете проф. кафедры акушерства и гинекологии И.П. Каменский с 1811 по 1819 г. читал курс лекций по детским болезням, используя пособие Н.М. Максимовича-Амбодика и личные наблюдения. С 1875 по 1891 г. по поручению проф. И.П. Лазаревича самостоятельный курс детских болезней при кафедре акушерства и гинекологии вёл доц. М.Д. Пономарёв. 12 января 1892 г. на медицинском факультете Харьковского университета была организована самостоятельная кафедра детских болезней, которую до 1902 г., уже в звании профессора, возглавлял Михаил Деевич Пономарёв, воспитанник Харьковского университета.

С 1903 по 1918 г. кафедрой руководил проф. Иван Виссарионович Троицкий, который систематизировал учебно-педагогический процесс, добился выделения средств для строительства детской клиники университета (теперь здание глазной больницы по ул. Данилевского, 7). И.В. Троицкий известен своими трудами по эпидемическому паротиту, гигиене детского возраста; он был одним из организаторов и участников Первого международного конгресса педиатров. Проф. И.В. Троицкий является инициатором и организатором Харьковского научного общества детских врачей (1910).

С 1920 по 1928 г. кафедрой педиатрии заведовал проф. Яков Сергеевич Аркавин, а с 1929 по 1944 г. — ученик А.А. Киселя проф. Николай Михайлович Фришман. В 1944 г., после возвращения Харьковского медицинского института из эвакуации (г. Чкалов), заведующим кафедры педиатрии был избран чл.-кор. АМН СССР проф. Владимир Александрович Белоусов. (С 1945 по 1960 г. она называлась кафедрой факультетско-госпитальной педиатрии). Он возглавлял кафедру до 1965 г.

В подготовке научно-педагогических кадров большую роль сыграла кафедра детских болезней лечебного факультета ХМИ, организованная в 1938 г. проф. В.А. Белоусовым. С 1944 по 1967 г. кафедру детских болезней возглавлял проф. Григорий Израилевич Тец, а с 1967 по 2002 г. — его воспитанник проф. А.И. Кожемяка. Ученики Г.И. Теца — профессора Валентина Семеновна Приходько, Галина Ивановна Сукачёва и Егор Андреевич Вашев.

В настоящее время кафедру детских болезней принял проф. Валерий Алексеевич Фёклин (ученик проф. В.С. Приходько), а кафедру госпитальной педиатрии — проф. Анна Сергеевна Сенаторова (ученица проф. В.С. Приходько), кафедру пропедевтики детских болезней с 2003 г. возглавляет доц. Татьяна Владимировна Фролова (ученица проф. В.Н. Коломенского), кафедру факультетской педиатрии — проф. Юрий Васильевич Одинец (ученик профессоров В.А. Белоусова и А.Ф. Доброгаевой).

Корни изучения детских инфекций в ХГМУ уходят в 1931 г., когда при кафедре детских болезней (зав. — проф. Н.М. Фришман) был организован курс детских инфекций, который начал читать Аркадий Петрович Браунштейн. Кафедрой детских инфекционных болезней, основанной в 1945 г., до 1964 г. руководил ст. научн. сотр. Александр Данилович Певзнер, который в 1921 г. окончил Харьковскую медицинскую академию и с 1940 г. читал лекции по курсу «Детские инфекции» во 2-м Харьковском медицинском институте, оставаясь главным врачом 8-й детской инфекционной больницы — клинической базы кафедры. В соавторстве с проф. В.А. Белоусовым Александр Данилович подготовил учебник для фельдшерских отделений медицинских училищ «Детские болезни», который выдержал четыре издания.

С 1965 по 1985 г. кафедру возглавляла проф. Зинаида Ивановна Капкова, воспитанница Омского медицинского института. При ее непосредственном участии была проведена реорганизация детских инфекционных больниц. В результате объединения 8-й и 21-й детских больниц в 1980 г. создано уникальное лечебное учреждение — 8-я инфекционная детская больница, которой в 1993 г. присвоен статус Областной детской инфекционной клинической больницы. Зинаида Ивановна является соавтором монографии «Желудочно-кишечные заболевания у детей раннего возраста» (1984) и автором пособия для средних медицинских работников «Медицинские манипуляции в детских лечебно-профилактических учреждениях» (1989). Сотрудники кафедры в этот период занимались вопросами патогенеза скарлатины, вирусного гепатита и острых кишечных инфекций, уделяли внимание подбору и воспитанию молодых кадров.

Исключительно плодотворно коллектив кафедры работает с 1985 по 2003 г. Основное внимание уделяется подготовке научно-педагогических кадров, оптимизации учебно-методической и воспитательной работы, модернизации лечебно-диагностического процесса. Впервые в клинической инфектологии сосредоточено внимание на проблеме медицинской паразитологии. Уточняются клиничко-иммунологические особенности бактериальных, вирусных и ассоциированных (смешанных) инфекций. С 1996 г. изучается состояние кардиогемодинамики и продолжают исследования по клинической иммунологии при вирусных гепатитах, моно- и микст-кишечных инфекциях. В этот период выполнена докторская (доц. С.В. Кузнецов) и 8 кандидатских диссертаций. Приоритет избранного научного направления исследований подтвержден 5 свидетельствами на изобретения, 4 патентами Украины, более 180 публикациями в ведущих отечественных и зарубежных научных журналах, рядом монографий. Изданы методические рекомендации для практических врачей, учебно-методические пособия для отечественных и зарубежных студентов, врачей-интернов. За годы становления кафедры и школы детских инфекционистов подготовлены две докторские, 14 кандидатских диссертаций и одна научно-квалификационная магистерская работа.

К концу XX ст. в ХГМУ создана научная школа детских инфекционистов, способная вести на современном научно-техническом уровне учебно-воспитательную, лечебную работу, решать актуальные проблемы инфекционной патологии детского возраста, готовить научно-педагогические и врачебные кадры.

В декабре 2000 г. заведующим кафедры избирается д-р мед. наук, доц. Сергей Владимирович Кузнецов, воспитанник Харьковского государственного медицинского университета, ученик Харьковской школы педиатров-инфекционистов. Сергей Владимирович существенно улучшил материально-техническое состояние кафедры, создал компьютерный класс. На лучших традициях Харьковского медицинского университета он продолжает совершенствовать учебно-воспитательный процесс, развивает ранее избранное направление научных исследований, сохраняет тесную связь науки и практики, и в этом его поддерживает и всячески помогает коллектив коллег-единомышленников.

Таким образом, у нас есть все основания говорить, что по постановке преподавания педиатрии и инфекционных болезней, подготовке научно-педагогических кадров и специализированному больничному строительству наше Отечество значительно опережало большинство зарубежных стран. Чувство гордости за нашу *alma mater* вызывает то, что одна из первых кафедр детских инфекционных болезней была организована в Харьковском государственном медицинском университете.

Список литературы

1. Введение в специальность: Уч. пособие. Под ред. И.А. Сыченкова М.: Медицина, 1980. 296 с.
2. Сперанский Г.Н., Домбровская Ю.Ф., Жуковский М.А. Очерки истории отечественной педиатрии: Многотомное руководство по педиатрии. Т. X. М., 1965: 623–719.
3. Вашев С.А. История кафедры детских инфекционных хвороб ХДМУ. ПАГ 1996; 4: 21–22.
4. Нариси з історії клінічної інфектології в Україні. За ред. М.А. Андрейчина. Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. 308 с.

Поступила 07.02.2003

ПРОБЛЕМА БІОЕТИКИ НА СУЧАСНОМУ ЕТАПІ РОЗВИТКУ МЕДИЦИНИ*

А.Я. Циганенко, Т.В. Звягінцева

Харківський державний медичний університет

Наприкінці ХХ ст. людство усвідомило, що прогрес неможливий без високого рівня моральних норм. Одноставність у відношенні до цієї проблеми стала ознакою цивілізованості в усьому світі і основою народження нової науки — біоетики. Біоетику визначають як етику життя, яка вивчає проблеми моралі, передусім стосовно людини та всього живого, природно поєднує досягнення біології, медицини з моральними та духовними цінностями.

В Україні етичний контроль за проведенням медико-біологічних досліджень почався з експериментальних досліджень на тваринах. Прийняття в останні роки Статуту Української асоціації з біоетики за нормами GLP (1992) побудовано на вимогах Європейської конвенції з захисту хребетних тварин, директивах Ради Європейського економічного товариства з захисту хребетних тварин (Страсбург, 1986 р.). Гуманізація експериментальних досліджень на сучасному етапі повинна проводитися відповідно з найновішими рекомендаціями Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2000 р.) і передбачати повне виключення так званої недопустимої шкоди для тварин, що виникає внаслідок використання неадекватних методів на протязі експерименту. У разі неможливості заміни тварин альтернативними біомоделями експерименти проводяться на менш розвинутих тваринах, зменшується кількість піддослідних тварин завдяки використанню експресних методів і гуманізації експерименту шляхом комбінації його умов із використанням знеболюючих і нетравмуючих засобів при роботі. Такий підхід впроваджено в експериментальну роботу кафедр мікробіології, вірусології та імунології, фармакології Харківського державного медичного університету при проведенні доклінічних випробувань нових лікарських засобів. Три кафедри ХДМУ в 2002 р. отримали сертифікати Державного фармакологічного центру МОЗ України: кафедра мікробіології, вірусології та імунології (зав. кафедрою акад. А.Я. Циганенко) — на самостійне доклінічне дослідження лікарських засобів антибактеріальної та протигрибкової дії; кафедра фармакології з медичною рецептурою (зав. кафедрою проф. Т.В. Звягінцева) — на самостійне доклінічне дослідження лікарських засобів, які діють на центральну нервову, серцево-судинну, ендокринну (гіпоталамо-гіпофізарно-надниркову) системи, ранозагоюючих засобів, загальнотоксикологічні дослідження, вивчення тератогенності, ембріотоксичності; кафедра патологічної анатомії (зав. кафедрою проф. А.Ф. Яковцова) — на доклінічні патоморфологічні випробування.

Наступним кроком вирішення етичних проблем є створення типового Положення про комісію з питань етики МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., яке розроблено відповідно до ст. 8 Закону України «Про лікарські засоби» з урахуванням норм, що застосовуються у міжнародній практиці — правил ІСН GCP, Гельсінської декларації (1964). Ці документи — своєрідний біоетичний кодекс щодо випробування нових ліків.

В ХДМУ згідно з вимогами Державного фармакологічного центру створено Комісію з питань етики. Голова — ректор ХДМУ, акад., проф. А.Я. Циганенко; заступник голови — зав. кафедрою фармакології з медичною рецептурою проф. Т.В. Звягінцева; члени комісії: головний лікар Харківської обласної клінічної лікарні М.І. Березка; проректор ХДМУ з наукової роботи проф. Ю.С. Паращук; юрист І.О. Булаш; проректор з навчально-лікувальної роботи проф. Ю.В. Одинець; зав. кафедрою неврології проф. І.А. Григорова; зав. кафедрою госпітальної педіатрії проф. Г.С. Сенаторова; зав. кафедрою пропедевтики внутрішніх хвороб № 1 проф. Ж.Д. Семидоцька; зав. кафедрою історії України, української та зарубіжної культури, політології та економіки Т.М. Камінська; відповідальний секретар асистент кафедри фармакології та медичної рецептури Е.В. Карнаух.

* Цією інформацією ми відкриваємо рубрику про етику клінічних і доклінічних досліджень.

Головною метою комісії з питань етики є оцінка етичних і морально-правових аспектів клінічних випробувань лікарських засобів, які можуть проводитись на пацієнтах (добровольцях). Основні завдання — захист прав та інтересів досліджуваних, залучених до клінічного випробування лікарських засобів; захист прав та інтересів дослідників; забезпечення етичної та морально-правової оцінки матеріалів клінічного випробування.

Етичні комісії — це незалежний громадський орган, до складу якого входять медики і представники немедичних професій. Відповідно з правилами ICH GCP жодне клінічне дослідження не може бути почато без попереднього ухвалення етичних комісій. Більш того, для більшості країн Європи, для США, Канади, Японії звернення до комісії є обов'язковим для будь-якого біомедичного дослідження з участю людини в якості суб'єкта, а не тільки для клінічного дослідження, яке спонується фармацевтичною компанією. Таким чином захищаються права пацієнтів, а вчені оберігають себе від звинувачень у неприпустимих і неетичних експериментах.

Комісія з питань етики повинна мати збалансований склад: її членами повинні бути люди різної статі, віку, професій, медичних спеціальностей, а в регіонах з різним етнічним складом населення — різних національностей і віросповідання; бажано мати в складі комісії юриста.

Особлива увага комісії повинна приділятися дослідженням, до яких залучаються так звані уразливі групи пацієнтів — діти, люди похилого віку, психічно хворі, дослідженням з участю здорових людей (добровольців) та пацієнтів, що знаходяться в критичному стані та не можуть дати згоду на проведення досліджень.

Лікар-дослідник може бути членом Комісії з питань етики, але він не повинен приймати участь у голосуванні на тих засіданнях Комісії, де розглядається можливість проведення клінічного дослідження, в якому приймає участь цей дослідник.

ХДМУ — велика база України, де проходять клінічні дослідження нові лікарські засоби. Дозвіл на право проводити такі дослідження мають кафедри неврології (зав. кафедрою проф. І.А. Григорова), акушерства та гінекології № 2 (зав. кафедрою проф. Ю.С. Паращук), факультетської терапії (зав. кафедрою проф. В.М. Хворостинка), пропедевтики внутрішніх хвороб № 2 (зав. кафедрою проф. Ж.Д. Семидоцька), факультетської хірургії (зав. кафедрою проф. С.І. Шевченко), госпітальної терапії (зав. кафедрою проф. П.Г. Кравчун), госпітальної педіатрії (зав. кафедрою проф. Г.С. Сенаторова).

До клінічних випробувань можуть бути залучені й інші кафедри після узгодження і отримання дозволу Державного фармакологічного центру МОЗ України.

У більшості європейських країн авторитет комітетів з біоетики дуже високий, хоч вони мають скоріш консультативні повноваження. Відношення суспільства до цих комітетів цілком зрозуміле, бо вони гарантують дотримання гуманістичних принципів у дослідженнях на людях, клінічній практиці, проведенні медико-біологічних досліджень.

Україна тільки вступила на шлях впровадження біоетичних процедур. Належна правова база під біоетичні принципи в державі ще не створена. Але окремі статті Основ законодавства про охорону здоров'я базуються безпосередньо на біоетичних принципах, і їх можна використовувати. В 1996 р. Рада Європи прийняла «Конвенцію про захист прав і гідності людини та біомедицини». Україна стала членом Ради Європи і для успішної інтеграції у європейське співтовариство повинна дотримуватися біоетичних принципів. Попереду велика і копітка робота, осмислення і переосмислення нашого ставлення до всього живого, прав і гідності людини, які завжди повинні переважати над будь-якими інтересами.

АКАДЕМИК ВАЛЕНТИН ИВАНОВИЧ ГРИЩЕНКО (К 75-ЛЕТИЮ СО ДНЯ РОЖДЕНИЯ)



В.И. Грищенко

Валентин Иванович Грищенко родился в Харькове в семье талантливого врача акушера-гинеколога, профессора И.И. Грищенко.

Трудовую деятельность начал в 1943 г. в качестве киномеханика в эвакогоспитале, где работал главным хирургом его отец.

После окончания средней школы в 1945 г. поступил одновременно в два харьковских вуза — политехнический институт и медицинский институт. Однако интерес к медицине и влияние родителей, особенно отца, способствовали тому, что Валентин Иванович полностью посвятил себя изучению медицины.

После окончания с отличием лечебного факультета ХМИ в 1951 г. был принят в клиническую ординатуру отдела акушерства и гинекологии Харьковского НИИ охраны материнства и детства им. Н.К. Крупской (ОХМД). С 1954 г. — младший, а с 1956 г. — старший научный сотрудник этого института. Здесь он был учеником профессора В.И. Константинова, много занимался хирургической деятельностью. В связи с интересом к педагогической работе в течение года почасово вел занятия по акушерству и гинекологии на кафедре акушерства и гинекологии ХМИ, руководимой профессором В.Ф. Матвеевой.

В 1957 г. зачислен ассистентом, а с 1962 г. — доцентом кафедры акушерства и гинекологии ХМИ. В течение 18 лет (с 1965 г.) В.И. Грищенко был проректором по научной работе ХМИ. С 1966 г. по настоящее время — профессор, а с 1968 г. — заведующий кафедрой акушерства и гинекологии Харьковского государственного медицинского университета. С 1983 г. одновременно является директором Института проблем криобиологии и криомедицины (ИПККиК) НАН Украины.

В 1954 г. защитил кандидатскую, а в 1964 г. — докторскую диссертацию.

Под руководством В.И. Грищенко на кафедре получили развитие новые научные направления в акушерстве и гинекологии. Исследовались активность моноаминоксидазы, обмен гормонов эпифиза, мелатонина, серотонина, кининоген-кининовой системы при нормальных родах и при нарушениях родовой деятельности. Изучалась проблема гестозов беременных. О патогенезе и методах лечения этой патологии В.И. Грищенко были написаны 3 монографии.

Изучались хемилюминесценция сыворотки крови и околоплодных вод для диагностики состояния плода, состояние сердечно-сосудистой системы плода при артериальной гипотонии у беременных, особенности вилочковой железы плода в течение беременности. Глубоко исследовались проблема крупного плода, этиологические факторы развития макросомии.

Предложены новые методы диагностики и лечения гипоксии и гипотрофии плода, в том числе краниocereбральной гипотермией, тканевой трансплантацией и др. Разработана система прогнозирования с помощью ЭВМ состояния плода при гипоксии.

Проблемами репродукции человека В.И. Грищенко занимается в течение последних двух десятилетий. Он первым в Украине начал применять для лечения бесплодия вспомогательные репродуктивные технологии: метод искусственной инсеминации спермой мужа и донора, метод экстракорпорального оплодотворения и др. Были разработаны новые противозачаточные средства, методы прерывания беременности, лечения эндокринного бесплодия лазерным излучением, краниocereбральной гипотермией, реинфузиями аутокрови больных, подвергнутой ультрафиолетовому излучению, тканевой трансплантацией.

Более 25 лет кафедра работает в тесном контакте вначале с Физико-техническим институтом низких температур (директор — акад. Б.И. Веркин), а затем с ИПКиК НАН Украины. В результате этого сотрудничества получило свое развитие новое направление в медицине — применение низких температур в акушерстве и гинекологии с терапевтической и лечебной целью. Был разработан криохирургический метод лечения дисфункциональных маточных кровотечений, эрозий шейки матки.

Международный патент получен на метод сверхбыстрого замораживания спермы и эмбрионов человека и животных. В настоящее время на базе Харьковского акушерско-гинекологического

центра функционирует созданный первым в Украине криобанк эмбриональных клеток, тканей и донорской спермы.

Благодаря исследованиям, проведенным под руководством академика В.И. Грищенко, впервые в Украине в 1991 г. родилась девочка, зачатие которой произошло *in vitro*.

Важное место занимают исследования В.И. Грищенко по изучению патогенеза криоразрушений и криозащиты эмбриональных, гемопоэтических и плодовых клеток человека, плаценты, пуповинной крови.

Изучение возможностей сочетания низких температур с другими физическими факторами (ультразвук, лазер, плазменный скальпель) позволило создать новые криохирургические методы.

Изобретательская и рационализаторская работа В.И. Грищенко отражена в 72 авторских свидетельствах и патентах. В.И. Грищенко — автор более 800 научных работ, в том числе 21 монографии и 4 учебников. Им подготовлено 27 докторов и 108 кандидатов медицинских и биологических наук.

В 1979 г. В.И. Грищенко избран членом-корреспондентом, а в 1983 г. — действительным членом НАН Украины.

Результаты научных исследований академика В.И. Грищенко докладывались на международных конгрессах и симпозиумах в США, Мексике, Марокко, Индии, Израиле, Швеции, Дании, Финляндии и других странах Западной Европы, в странах СНГ и в Украине.

В клинике академик В.И. Грищенко выполняет большой объем лечебной работы. Ежедневно консультирует больных женщин, участвует в различных врачебных манипуляциях, выполняет разнообразные хирургические операции.

Под его руководством кафедра акушерства и гинекологии стала опорной в Украине, является современным, высокого уровня лечебно-диагностическим учреждением. По его инициативе на базе 1-й городской больницы (теперь 5-го родильного дома) впервые в Украине с 1978 г. организованы и функционируют выездные реанимационные акушерско-гинекологические бригады.

В.И. Грищенко — прекрасный педагог. Он всегда доброжелателен, но вместе с тем и требователен к тем, кто решил выбрать специальность врача акушера-гинеколога, а также ученого-криобиолога и криомедика.

В.И. Грищенко проводит большую общественную работу. Он является редактором редотдела «Акушерство и гинекология» БМЭ, членом редколлегии журналов «Акушерство и гинекология», «Педіатрія, акушерство та гінекологія», главным редактором журнала «Проблемы криобиологии», членом редколлегий журналов «Cryobiology», «Cryoletters», председателем научного общества по криобиологии и криомедицине Украины, заместителем председателя Ассоциации Украинского общества акушеров-гинекологов, членом Международного комитета по материнской смертности, общества криохирургов, Всемирного общества криобиологов и общества криомедицины, Европейского общества акушеров-гинекологов, в 1976–1979 гг. — член группы советников ВОЗ по Специальной программе репродукции человека, с 1980 г. — эксперт ВОЗ.

Валентин Иванович Грищенко награжден орденами «Знак Почета» (1994), Октябрьской Революции (1986), медалями «За доблестный труд» (1970), Польской академии медицины (1999), «За заслуги в охороні здоров'я ім. академіка М.Д. Стражеска» (2001). Удостоен Государственных премий УССР, СССР, Украины в области науки и техники, за книгу «Аntenальная смерть плода» — премии им. В.Ф. Снегирева АМН СССР. В 1992 г. ему присвоено звание заслуженного деятеля науки и техники Украины. В 1997 г. награжден орденом «Відзнака Президента за заслуги» III ст., а в 2002 г. — орденом «Відзнака Президента за заслуги» II ст. Академик В.И. Грищенко является лауреатом премии АН Украины им. А.А. Богомольца, награжден тремя медалями ВДНХ СССР.

В 2001 г. Международный комитет «European contrasts limited» по результатам научных и практических достижений отметил в номинации и присудил В.И. Грищенко звание «Руководитель XXI века» с вручением Золотой медали и причислил его к числу лидеров Европейского общества XXI века. В 2002 г. В.И. Грищенко был удостоен Международной награды «Золотой свиток» в номинации «Руководитель года».

Академик В.И. Грищенко — ученый с широким диапазоном научных интересов, новатор и изобретатель, прекрасный практический врач, грамотный педагог, отзывчивый, добрый, чуткий и очень скромный человек. Все, кто знает его, всегда испытывают чувство глубокого удовлетворения от общения с ним. Валентин Иванович является гордостью отечественной науки, здравоохранения, организатором новых направлений в биологии и медицине, ученым, признанным в мировой науке.

**Рецензія на книгу чл.-кор. НАН і АМН України І.С. Чекмана
«Клінічна фітотерапія». Київ: А.С.К., 2003. 552 с.**

Народна медицина українців і її складова частина — фітотерапія — широка галузь загальної культури, яка відтворює етнос нашого народу. Тисячоліттями рослини застосовувались у боротьбі з недугами. Було виявлено, які саме рослини із зеленого килиму землі допомагають при різних захворюваннях людей і тварин. Якщо сьогодні ту або іншу рослину ми вважаємо лікарською, тобто ефективною як лікувальний засіб, то це сталося лише завдяки мільйонним випробуванням, іноді навіть ціною людських жертв у пошуках оптимальної дози, найраціональнішого способу застосування цієї рослини. Від зеленого листя беруть початок всі прояви життя на землі, і саме цим пояснюється різке багатство лікувальних властивостей, якими наділені лікарські рослини.

Пізнання нових властивостей природи, нових її можливостей має велике значення для збагачення комори ліків і наступу на хвороби, що обсідають сучасну людину. Ще Гіппократ казав, що лікарські речовини містяться в рослинах в оптимальних кількісно-якісних співвідношеннях.

Фітопрепарати вигідно відрізняються малою токсичністю і слабким алергізуючим впливом від синтетичних сполук, більшість яких є чужорідними для організму людини. Саме цим і можна пояснити те, що багато відомих і маловідомих фармацевтичних фірм і лікарі усього світу, усіх спеціальностей все більше уваги звертають на розробку та застосування у традиційній медицині фітопрепаратів.

Книга І.С. Чекмана «Клінічна фітотерапія» є спробою узагальнити дані літератури, досвід, накопичений роками у народній медицині, та власні, 40-річні дослідження автора. Вперше в Україні висвітлені не тільки методи фітотерапевтичного лікування, а й заходи зменшення проявів симптомів патологічних процесів за допомогою натуральних ліків рослинного походження.

Книга складається з чотирьох розділів.

У першому розділі «Цілющі скарби природи» автор висвітлює, які ж саме особливості цілющої дії на організм людини проявляють лікарські рослини та препарати з них. Висвітлена історія розвитку медицини і фітотерапії в Україні.

У другому розділі «Фізіологічно активні речовини рослин» ретельно описані загальні відомості про діючі речовини лікарських рослин (білки, амінокислоти, мінеральні речовини, ефірні масла, глікозиди, рослинні гормони, вітаміни тощо). Автор пояснює, чому саме лікарські рослини та їх препарати мають такий широкий діапазон лікувальних властивостей, чому вони часто з успіхом замінюють найновіші синтетичні препарати, а подекуди — навіть і ніж хірурга

Третій розділ присвячений опису способів приготування, дозування лікарських форм із рослин та методам фізіотерапевтичних процедур.

Великий інтерес викликає четвертий розділ, в якому наведені загальні характеристики, склад і фармакологічні властивості лікарських рослин, показання до призначення і способи застосування при різних захворюваннях, принципи лікування фітопрепаратами великої кількості захворювань і проявів симптомів патологічних станів. Описана фітотерапевтична рецептура. Важливою особливістю є те, що автором, крім алфавітного покажчика назв (українських, російських, латинських) лікарських рослин, розроблений покажчик рослин в залежності від захворювань з описом способів приготування з них лікарських форм.

І.С. Чекманом різнобічно висвітлені питання фітотерапевтичного лікування захворювань. Вихід у світ такої роботи, безсумнівно, може бути позитивно сприйнятий широким колом читачів.

Вважаємо за необхідне зробити деякі зауваження до книги. По-перше, розширення міжнародних зв'язків, завезення з закордону великої кількості ліків природного походження вимагає знань цілющих властивостей рослин усього світу. По-друге, бажано було б вказати, з яких саме лікарських рослин перспективно розробити лікарську форму. І, по-третє, додання до книги анотації на російській та інших мовах сприяло б популяризації її серед широких верств населення. Однак наведені зауваження ніяким чином не впливають на загальну високу теоретичну та практичну цінність «Клінічної фітотерапії».

Книга І.С. Чекмана «Клінічна фітотерапія» надає можливість широкому колу читачів поринути у світ цікавого і корисного пізнання рослин України, набути знань про невичерпні можливості запобігання та ефективного лікування різноманітних захворювань за допомогою фітопрепаратів. Кожен читач може застосувати дари природи для оптимального збереження свого здоров'я — найціннішого, що в нас є.

Т.В. Звягінцева, завідувач кафедри фармакології
з медичною рецептурою ХДМУ, професор
Л.Т. Киричок, професор кафедри фармакології
з медичною рецептурою ХДМУ

Авторам журнала

Требования к оформлению статей

1. Журнал принимает к публикации оригинальные и обзорные статьи по различным проблемам клинической и экспериментальной медицины.

2. Объем оригинальной статьи — не менее 5 и до 10 страниц текста, обзорных — до 12, кратких сообщений — до 3 страниц.

3. Статья подается в редакцию в двух распечатанных экземплярах и на дискете в виде текстового файла.

4. Текстовый файл на дискете должен иметь формат редактора Word или .rtf. Имя файла (латинскими буквами) должно соответствовать фамилии первого автора. Весь материал статьи должен содержаться в одном файле.

5. Текст статьи должен быть распечатан шрифтом Times New Roman (или другим), кегль 14, межстрочный интервал — полуторный. Одна страница распечатанного текста должна вмещать 60–65 знаков в строке, 28–30 строк на странице.

6. Рукопись подписывается всеми авторами.

7. На титульном листе работы должна находиться отметка руководителя учреждения, в котором выполнена работа, о разрешении на публикацию (заверяется печатью). К статье прилагаются официальное направление от руководителя учреждения и экспертное заключение (о соответствии «Положению про порядок підготовки матеріалів, призначених для відкритого публікування» (Київ, 1992).

8. Оригинальные статьи пишутся по следующей схеме:

Название статьи

Авторы (И.О. Фамилия)

Университет (институт, академия)

Вступление (заголовком не выделяется)

Материал и методы исследований

Результаты исследований

Обсуждение результатов исследований

Выводы

Список литературы (в порядке упоминания в тексте; если авторов более четырех — указываются три фамилии, а потом «и др.», если четыре — то все четыре фамилии; обязательно дается название журнальной статьи).

Резюме с названием и фамилией автора, а также ключевые слова обязательно на **трех** языках — украинском, русском, английском.

9. Статья может быть написана на украинском или русском языке.

10. Текст статьи может быть иллюстрирован таблицами, графиками, схемами, диаграммами любой степени сложности, фотографиями микропрепаратов. Таблицы должны иметь вертикальную ориентацию и создаваться с помощью мастера таблиц (опция «Таблица — вставить таблицу» редактора Word), заголовок и номер (если их не менее двух). Формулы создаются с помощью редактора формул MS Equation (Вставка–объект–Equation 2.0), графики и диаграммы — с помощью MS Graph, MS Excel). Фотографии и другие растровые изображения представлять в оригинале и/или отдельными файлами TIFF, Photoshop PSD или Photoshop EPS с разрешением не менее 300 dpi.

11. Текст статьи и все относящиеся к статье материалы должны быть тщательно выверены; цитаты, таблицы, иллюстрации, формулы, сведения о дозировках должны быть завизированы авторами на полях.

12. Дополнительно авторам необходимо сообщить о себе следующие сведения: фамилию, имя, отчество, место работы, должность, научную степень, ученое звание, тему выполненной (выполняемой) научной работы, домашний адрес и контактные телефоны (распечатываются на отдельном листе и вносятся в файл).

Все статьи, представленные в редакцию, проходят редактирование и рецензирование. Редакция оставляет за собой право сокращать и корректировать текст статьи в части, не затрагивающей содержания работы. При необходимости статья может быть возвращена авторам для доработки или ответов на возникшие вопросы.

Журнал не принимает материалы, ранее опубликованные или поданные для публикации в другие печатные издания.

Адрес редакции: Украина, 61022, г. Харьков, просп. Ленина, 4, ХГМУ, учебно-лабораторный корпус, кафедра гистологии, цитологии и эмбриологии, к. 48.

Тел.: (0572) 40-26-00.