

ТЕОРЕТИЧНА І ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МЕДИЦИНА

ЛЕЙКОЦИТАРНА РЕАКЦІЯ КРОВІ ТА КЛІТИННІ РЕАКЦІЇ УШКОДЖЕНОЇ ШКІРИ В РІЗНІ СТАДІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОПІКОВОЇ ХВОРОБИ

*М.О. Клименко, Л.Г. Нетюхайло**

Харківський державний медичний університет

**Українська медична стоматологічна академія, м. Полтава*

На щурах-самцях лінії Вістар встановлено, що найбільш виразні зміни загальної кількості лейкоцитів у крові (лейкоцитоз) та лейкоцитарної формули: нейтрофіліоз, еозінопенія, моноцитоз, лімфопенія спостерігались в стадії опікового шоку. При морфологічному дослідженні обпеченої шкіри встановлено, що кількість нейтрофілів була максимально підвищеною в стадію опікового шоку, а макрофагів, незрілих і зрілих фіброblastів — в стадію ранньої токсемії. Кількість фіброцитів максимально знижувалась в стадії опікового шоку і ранньої токсемії.

Ключові слова: експериментальна опікова хвороба, лейкоцитарна формула.

Як зазначає Т.Г. Григор'єва [1], опіковий травматизм в Україні за останні 10 років характеризується стабільно високими показниками: щорічно реєструється більш ніж 100 000 обпечених. Особливу увагу привертають поширені глибокі опіки, які супроводжуються розвитком опікової хвороби [2]. Зміни загальної кількості лейкоцитів (ЗКЛ) в крові і лейкоцитарної формули супроводжують більшість захворювань [3, 4] і досить часто є неспецифічними. Проте діагностичне значення цього показника важливе, він дає уяву про загальний стан організму, тяжкість хвороби, ефективність терапії, тому його дослідження є найбільш розповсюдженим. Відомо [3, 5, 6], що загалом опіки, як і будь-яке запалення, характеризуються лейкоцитозом, в першу чергу нейтрофіліозом. При розповсюджених опіках може бути лейкопенія через масивну інфільтрацію та токсичне пригнічення кровотворення. Разом з тим особливості лейкоцитарної реакції при опіках, докладно, у різні стадії опікової хвороби, досліджені недостатньо.

Мета роботи — докладне дослідження лейкоцитарної реакції крові та клітинних реакцій ушкодженої шкіри у різні стадії опікової хвороби.

Матеріал і методи. Експерименти виконані на 86 щурах-самцях лінії Вістар масою

200–220 г. Опікову хворобу моделювали за методом [7]. Гістологічне дослідження пошкодженої шкіри свідчило про те, що при зазначених умовах утворювався опік IIIA–B ступеня, який відповідно до сучасних уявлень є стандартною моделлю розвитку опікової хвороби в експерименті [8]. Щурів декапітували під легким ефірним наркозом через 1, 6, 12 год та 1, 2, 3, 5, 7, 10, 14, 21, 28 днів, що, за сучасними уявленнями [8], відповідає стадіям шоку, ранньої і пізньої токсемії і септикотоксемії. Контролем були 14 інтактних щурів. ЗКЛ у крові і лейкоцитарну формулу підраховували за стандартними методами [4]. Зрізи шкіри раньового вогнища забарвлювали гематоксилін-еозином за загальноприйнятою методикою і за ван Гізон та при $\times 900$ визначали відносний вміст нейтрофілів, моноцитів-макрофагів, незрілих і зрілих фіброblastів, фіброцитів [5, 9].

Результати та їх обговорення. Дослідження динаміки змін ЗКЛ в крові щурів показали, що через 6 год вона збільшилась в 2,13 раза порівняно з контролем (таблиця). Найвищий пік спостерігався через 12 год, коли ЗКЛ виросла в 2,5 раза. Через одну добу (це відповідає стадії опікового шоку) вона залишалась досить високою — в 2,35 раза більшою за контрольні значення. На 2-гу–5-ту добу ЗКЛ дещо зменшилась, проте була більшою за контроль в 1,28–1,46 ра-

Лейкоцити крові щурів в різні стадії експериментальної опікової хвороби, (M±t)×10⁹/л

Термін дослідження, доба	Загальна кількість лейкоцитів	Нейтрофіли		Еозинофіли	Моноцити	Лімфоцити
		СЯН	ПАН			
Контроль	6,95±0,42	2,27±0,14	0,229±0,024	0,1350±0,0173	0,186±0,023	4,120±0,552
0,04	5,90±0,40	2,880±0,198*	0,296±0,033	0,1830±0,0765	0,367±0,091*	2,174±0,277 [#]
0,25	14,70±1,41 [@]	5,250±0,318 [@]	2,70±0,31 [@]	0	3,00±0,19 [@]	3,750±0,308
0,5	17,40±1,08 [@]	7,867±0,750 [@]	5,83±0,59 [@]	0	0,1710±0,0775	3,533±0,502
1	16,41±1,90 [@]	2,83±0,19	5,00±0,43 [@]	0	2,83±0,15 [@]	7,40±0,25 [@]
2	9,30±0,90*	2,95±0,23*	0,55±0,04 [@]	0	3,470±0,304 [@]	2,330±0,201 [#]
3	8,91±0,79*	2,50±0,19	0,217±0,020	0,17±0,08	4,323±0,450 [@]	1,69±0,15 [@]
5	10,21±0,19 [@]	3,17±0,28 [#]	0,218±0,013	0,16±0,06	2,84±0,22 [@]	3,79±0,29
7	13,29±1,30 [@]	2,15±0,25	0,197±0,013	0	1,736±0,160 [@]	9,217±0,780 [@]
10	12,50±0,16 [@]	3,40±0,29 [@]	0,36±0,03 [@]	0,16±0,05	5,00±0,49 [@]	3,58±0,23
14	15,30±0,19 [@]	3,65±0,31 [@]	0,840±0,067 [@]	0,331±0,041	6,80±0,59 [@]	3,68±0,30
21	15,79±1,30 [@]	3,66±0,33 [@]	1,15±0,12 [@]	0,832±0,041	6,66±0,61 [@]	3,50±0,25
28	8,10±0,29*	0,810±0,058 [@]	1,23±0,11 [@]	0,500±0,049	1,800±0,012	3,76±0,36

Примітка. У порівнянні з контролем: * p<0,05; # p<0,01; @ p<0,001.

за 3 7-ї (стадія токсемії) по 21-шу добу (стадія септикотоксемії) вона знову збільшувалася і була вищою за контроль в середньому в 2 рази; на 28-му добу — знижувалася, але була вищою за контроль.

Отже, при опіках ЗКЛ досягає максимуму вже в 1-шу добу після травми, що відповідає стадії опікового шоку. Ця первинна хвиля продовжується близько 3 днів з подальшим спадом. Вторинна хвиля починається на 7-му добу після опіку і триває до 28-ї доби. Максимальні цифри кількості лейкоцитів нижчі, ніж при першій хвилі.

Як видно із таблиці, вже в першу годину після опіку, що відповідає стадії шоку, кількість сегментоядерних нейтрофілів збільшувалася порівняно з контролем в 1,26 раза, а через 6 год — в 2,31 раза. Через 12 год вона залишалася більшою в 3,46 раза (пік збільшення). На 1-шу добу показник все ще залишався підвищеним в 1,24 раза, на 2-гу добу — в 1,3 раза. На 5-ту добу кількість клітин була більшою в 1,39 раза. На 14-ту добу, яка відповідає стадії пізньої токсемії, їх кількість була більшою в 1,6 раза. На 28-му добу кількість сегментоядерних нейтрофілів зменшилась в 2,8 раза проти контролю. Кількість паличкоядерних нейтрофілів зазнавала суттєвих змін через 6 год після опіку, що відповідає стадії опікового шоку, їх кількість збільшилась в 11,79 раза, через 12 год вона продовжувала зростати і залишалася вищою за контроль в 25,4 раза (пік збільшення). На 1-шу добу показник був більшим в 21,83 раза, на 2-гу добу — в 2,4 раза. На 7-му добу, в стадію ранньої

токсемії, показник дещо знижувався — в 1,16 раза, проте не вірогідно. На 10-ту добу він був вищим за контроль в 1,57 раза, а на 14-ту добу (стадія пізньої токсемії) збільшувався в 3,66 раза. На 21-шу добу, в стадію септикотоксемії, він був більшим за контроль більш ніж в 5 разів, а на 28-му добу — в 5,37 раза.

Кількість еозинофілів через 1 год після опіку суттєво не змінювалась. Через 6 год, на 1-шу та 2-гу добу ці клітини були відсутні. Ці терміни досліджень відповідають стадії опікового шоку. На 3-тю та 5-ту добу кількість клітин вірогідно не змінювалась. На 7-му добу (стадія ранньої токсемії) еозинофіли знову зникали з крові. Починаючи з 10-ї доби еозинофіли знову з'являлися в крові, на 28-му добу їх кількість була дещо більшою за контроль, проте це збільшення було статистично не вірогідним.

Через 1 год після відтворення опіку кількість моноцитів збільшилась в 1,97 раза проти контрольних значень, через 6 год — в 16,1 раза. На 1-шу добу, що відповідає стадії шоку, кількість моноцитів збільшилась в 15,2 раза порівняно з контролем, на 2-гу добу — в 18,6 раза, а на 3-тю добу показник залишався більшим в 23,2 раза. На 5-ту добу спостерігалось зростання в 15,2 раза. На 7-му добу (стадія ранньої токсемії) він дещо знижується. На 10-ту добу показник знову збільшувався в 26,8 раза; на 14-ту добу — в 36,5 раза (стадія пізньої токсемії та пік збільшення даного показника). На 21-шу добу (стадія септикотоксемії) він був вищим за контроль в 35,8 раза.

Вже через 6 год кількість лімфоцитів зменшувалася в 1,95 раза порівняно з контрольними величинами. На 1-шу добу показник був більшим в 1,8 раза проти контролю, на 2-гу добу — меншим в 1,75 раза. На 3-тю добу спостерігався пік зменшення — в 2,42 раза. Як відомо, перші 72 год відповідають стадії шоку [8, 10]. На 7-му добу, в стадію ранньої токсемії, показник збільшився в 2,24 раза. В останні терміни суттєвих змін кількості лімфоцитів не спостерігалось.

При морфологічному дослідженні обпеченої шкіри встановлено, що частка нейтрофілів в шкірі (рис. 1) сягала максимуму на 6-ту та 12-ту години, що відповідає стадії опікового шоку, потім швидко зменшувалася, але була більшою за контроль навіть на 21-шу добу. Кількість макрофагів (рис. 2) суттєво підвищувалась на 1-шу добу, досягаючи максимального значення на 5-ту добу (стадія ранньої токсемії), а потім почала зменшуватися. Кількість незрілих фібробластів (рис. 3) на 3-тю добу збільшувалась

і була максимальною на 7-му добу (стадія ранньої токсемії), а на 14-ту зменшувалася майже до рівня 3-ї доби. Кількість зрілих фібробластів (рис. 4) збільшувалася на 2-гу добу, досягаючи максимуму на 7-му добу, в подальшому їх кількість зменшувалася, проте навіть на 28-му добу не досягала контрольних значень. Частка фіброцитів (рис. 5) значно зменшувалася вже на 6-ту годину, надалі їх кількість продовжувала зменшуватися і на 2-гу та 5-ту добу зниження їх кількості було максимальним (стадія опікового шоку та ранньої токсемії). Потім вона дещо відновлювалася, але навіть на 28-му добу контрольних значень не досягала.

Отже, кількість нейтрофілів була максимально підвищеною в стадію опікового шоку, а макрофагів, незрілих та зрілих фібробластів — в стадію ранньої токсемії. Фіброцити максимально зменшувались в стадії опікового шоку та ранньої токсемії.

Найбільший ступінь лейкоцитозу був у перші дні після опіку. Первинний підйом

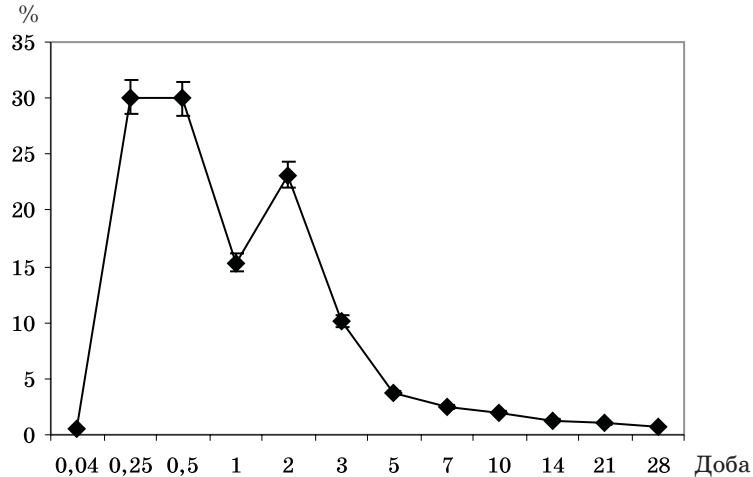


Рис. 1. Кількість нейтрофілів в шкірі щурів в різні стадії експериментальної опікової хвороби

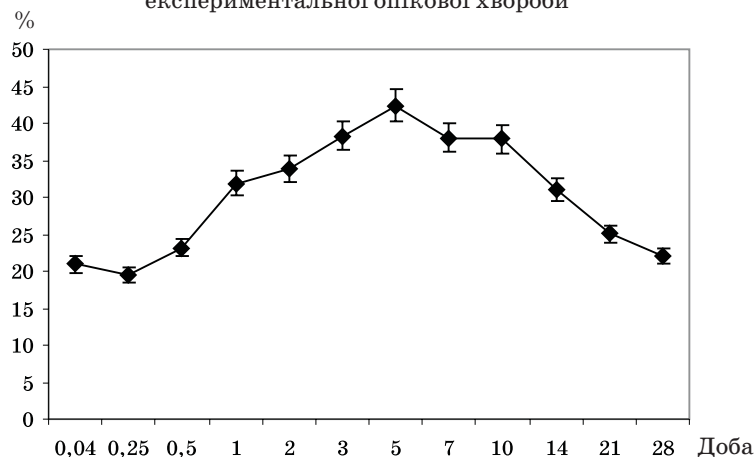


Рис. 2. Кількість моноцитів-макрофагів в шкірі щурів в різні стадії експериментальної опікової хвороби

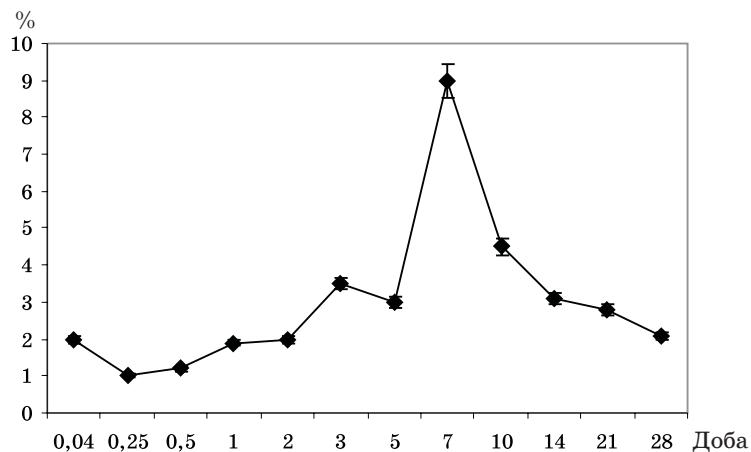


Рис. 3. Кількість незрілих фібробластів в шкірі щурів в різні стадії експериментальної опікової хвороби



Рис. 4. Кількість зрілих фібробластів в шкірі щурів в різні стадії експериментальної опікової хвороби

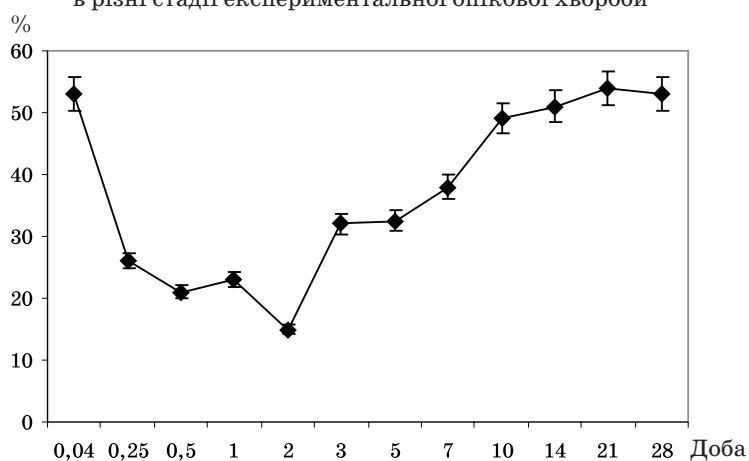


Рис. 5. Кількість фіброцитів в шкірі щурів в різні стадії експериментальної опікової хвороби

кількості лейкоцитів в крові — рефлекторна реакція на опік, також, певно, причиною раннього лейкоцитозу є гіперадреналінемія. Рівень гормонів — адреналіну та норадреналіну, за даними Д.О. Попова [11], максимально підвищується в гіпоталамусі,

нирках, наднирниках та плазмі крові при термічних ураженнях, особливо в початковий період опікової травми. Зміна кількості лейкоцитів в першу добу, певно, має перерозподільний характер. Дані літератури [10] свідчать про те, що вже в перші дні, а

особливо у другому періоді опікової хвороби, лейкоцитоз пов'язаний з подразненням кісткового мозку, на що вказує збільшення вмісту промієло-, мієло- та метамієлоцитів, що відмічалось, при підрахунку загальних мієлограм, в парціальних гранулоцитограмах були присутні переважно молоді форми нейтрофільних гранулоцитів. Вторинний лейкоцитоз при опіковій хворобі, можливо, пояснюється стійким підсиленням гемопоєзу (розвитком гіперплазії кісткового мозку), це типова реакція кісткового мозку на будь-який гемопоєзестимулюючий вплив [6].

При опіках із крові зникають еозинофіли. Певно, це пов'язане з тим, що підвищення кортикоїдів в крові призводить до зниження кількості еозинофілів [12], а відомо [11], що при опіках рівень цих гормонів максимально підвищується, особливо в початковий період опікової травми. Відновлення на 10-ту добу еозинофілів, певно, відображає інтенсивність гранулоцитопоезу взагалі. Лімфоцитоз на 7-му добу, мабуть, пов'язаний з гіперплазією кісткового мозку.

Нейтрофільна реакція в обпеченій шкірі, згідно з отриманими нами даними, триває протягом перших 12 год, тому що до кінця 1-ї доби кількість нейтрофілів різко знижується через їх масову загибель (рис. 1). Макрофагальна реакція спостерігається протягом 1–5-ї доби, в цей період макрофаги переважають у вогнищі запалення. До кінця 3-ї доби ділянка запалення очищується від клітинного та тканинового детриту, запальні явища зменшуються, кількість фібробластів збільшується, що свідчить про репарацію

(фібробластичну реакцію) тканини. Як видно із результатів дослідження, найбільш яскраво виражені клітинні реакції спостерігались в стадію опікового шоку. Опіковий шок вважають [13, 14] одним з найбільш небезпечних періодів в перебігу опікової хвороби, він є причиною смерті на 1-шу–4-ту добу після опіку не менш ніж 25 % пацієнтів з тяжкими опіками.

Вказані реакції є типовими для запалення взагалі, хоча при опіковому запаленні спостерігаються сильна перша фаза (яка відповідає перерозподілу лейкоцитів та активації гемопоєзу) і, мабуть, відповідно, тривала та тривала гіперплазія, бо гіперплазія має неспецифічний стресорний характер. Це, у свою чергу, певно, пов'язане зі значною інтенсивністю і розповсюдженістю опікового ураження і запалення, тривалістю процесу, сильним стресом. Зазвичай при запаленні нейтрофіліоз спостерігається в перші 1–2 доби, пік моноцитів — на 3-тю добу, гіперпластичний пік — на 7-му добу [3, 6].

Висновки

1. При опіковій хворобі найбільш виражені зміни загальної кількості лейкоцитів у крові (лейкоцитоз) та лейкоцитарної формули: нейтрофіліоз, еозинопенія, моноцитоз, лімфопенія — спостерігались в стадії опікового шоку.

2. В обпеченій шкірі кількість нейтрофілів була максимальна в стадії опікового шоку, а макрофагів, незрілих і зрілих фібробластів — в стадії ранньої токсемії. Кількість фіброцитів максимально знижувалась в стадії опікового шоку і ранньої токсемії.

Список літератури

1. Григорьева Т.Г. Новые технологии хирургического лечения обширных глубоких ожогов и их последствий. *Международ. мед. журнал* 2002; 8, 1–2: 116–118.
2. Петрюк Б.В., Хомко О.И., Каленюк В.І. Зміни протеолітичної та фібринолітичної активності плазми крові у опечених під впливом ентеросорбції і внутрішньотканинного електрофорезу антибактеріальних препаратів. *Шпитальна хірургія* 2003; 4: 53–55.
3. Клименко Н.А., Шевченко А.Н. Лейкоцитарная реакция периферической крови крыс в динамике острого инфекционного воспаления. *Медицина сегодня и завтра* 2004; 1: 40–43.
4. Лабораторные методы исследования в клинике; Под ред. В.В. Меньшикова. М.: Медицина, 1987: 124–125.
5. Клименко Н.А., Шевченко А.Н. Клеточный состав и экспрессия адгезивных молекул очага под кожного карагигенового асептического воспаления у крыс в динамике. *Укр. морфологічний альманах* 2003; 1, 2: 30–32.
6. Дыгай А.М., Клименко Н.А. Воспаление и гемопоэз. Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1992. 276 с.
7. Довганский А.П. Материалы к патогенезу ожоговой болезни: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Кишинев, 1971. 32 с.
8. Пасечка Н.В. Морфология кишки при опіковій хворобі та після корекції ентеросорбентами: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. К., 1996. 47 с.
9. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. М.: Медицина, 1981. 312 с.
10. Кочетыгов Н.И. Ожоговая болезнь. Л.: Медицина, 1973. 244 с.
11. Попов Д.О. Патологічні механізми зрушення стресреалізуючих процесів за умов термічних уражень: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Одеса, 2003. 19 с.
12. Физиология человека; В 4 т.; Под ред. Р. Шмидта, Г. Тевса. М.: Мир, 1986; 3. 288 с.

13. Бондаренко И.В., Портняга М.А., Ларжевский А.Н. Опыт применения гидроксипроцеллюлозы (Рефортана) у детей младшей возрастной группы при ожоговом шоке. Укр. журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаяєва 2002; 3, 3: 104–105.

14. Гусак В.К., Шано В.Л., Заяц Ю.В. и др. Ожоговый шок: оптимизация интенсивной терапии. Укр. медичний часопис 2002; 9 (10), 5 (31): 84–87.

ЛЕЙКОЦИТАРНАЯ РЕАКЦИЯ КРОВИ И КЛЕТочНАЯ РЕАКЦИЯ ПОВРЕЖДЕННОЙ КОЖИ В РАЗНЫЕ СТАДИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЖоговой БОЛЕЗНИ

Н.А. Клименко, Л.Г. Нетюхайло

На крысах-самцах линии Вистар установлено, что наиболее выраженные изменения общего количества лейкоцитов в крови (лейкоцитоз) и лейкоцитарной формулы: нейтрофилез, эозинопения, моноцитоз и лимфопения — наблюдались в стадии ожогового шока. При морфологическом исследовании обожженной кожи установлено, что количество нейтрофилов было максимально повышено в стадию ожогового шока, а макрофагов, незрелых и зрелых фибробластов — в стадии ранней токсемии. Количество фиброцитов максимально снижалось в стадии ожогового шока и ранней токсемии.

Ключевые слова: экспериментальная ожоговая болезнь, лейкоцитарная формула.

LEUCOCYTE BLOOD REACTIONS AND DAMAGED SKIN CELLULAR REACTIONS AT DIFFERENT STAGES OF EXPERIMENTAL BURN DISEASE

N.A. Klimenko, L.G. Netyuchailo

It was established in Wistar male-rats that the most vividly expressed changes of the total leukocyte number (leukocytosis) and leukocyte formula: neutrophilia monocytosis, lymphocytosis and eosinopenia were observed at the stage of the burn shock. At the morphological research of the burned skin it was established, that the number of neutrophils had been increased maximally at the stage of the burn shock, and macrophages, immature and mature fibroblasts — at the stage of early toxemia. The number of fibrocytes had decreased maximally at the stage of the burn shock and early toxemia.

Key words: experimental burn disease, leukocyte formula.

Поступила 01.12.04

ПОКАЗНИКИ СИСТЕМИ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ПІДДОСЛІДНИХ ТВАРИН ПРИ АЛІМЕНТАРНОМУ ВЖИВАННІ НІТРИДУ ТИТАНУ ТА КОБАЛЬТОХРОМОВОГО СПЛАВУ

А.Ю. Ніконов

Харківський державний медичний університет

Досліджений вплив стоматологічного конструкційного матеріалу (кобальтохромового сплаву) та медичного захисного покриття (нітриду титану) на організм піддослідних тварин. Характер змін прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу свідчить про дисгомеостатичний вплив досліджених матеріалів, проявом якого є зміни рівнів дієнових кон'югат і малонового діальдегіду, активності антиоксидантних ферментів — каталази та пероксидази — у нирках та печінці. Встановлено, що кобальтохромовий сплав та нітрид титану в цілому не є біологічно інертними матеріалами, і є необхідність у використанні більш біологічно інертних захисних покриттів та антиоксидантних препаратів.

Ключові слова: нітрид титану, кобальтохромовий сплав, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантні ферменти.

Встановлено, що металеві зубні протези можуть патогенно впливати на організм пацієнта. Це виявляється в розвитку симптомокомплексу біонесумісності, характерними для якого є металевий присмак, присмак солі, гіркості, кислоти (особливо після прийому кислої їжі), парестезії слизової оболонки порожнини рота, глосалгії, глосодинії, гіпер- та гіпосалівації, розвиток запалення слизової оболонки порожнини рота від набряку до появи виразок тощо [1].

Велика кількість цих проявів пов'язана з використанням металевих протезів, виготовлених із кобальтохромового сплаву, особливо з нітрид-титановим покриттям [2].

Можна вважати, що це певною мірою пов'язано з посиленням процесів вільнорадикального окиснення.

Доведена роль активації системи неферментативного вільнорадикального окиснення та його окремого прояву — активації перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) — як

неспецифічного патогенетичного ланцюга формування багатьох патологічних процесів у організмі [3, 4]. Також доведеним є той факт, що стаціонарний рівень перекисів ліпідів у тканинах з нормальним метаболізмом зумовлений збалансованістю функціонування систем їхньої генерації й утилізації, тобто взаємопов'язаним з функціонуванням вільнорадикального окиснення ліпідів і ендогенних антиоксидантів [5].

Багатоланцюгова антиоксидантна система містить антиоксиданти, локалізовані в гідрофобному мембранному (токоферол) й гідрофільному внутрішньоклітинному й позаклітинному середовищах (тіолові сполуки, селенові похідні, система глутатіону, аскорбат), а також три головні групи ферментів: антирадикальний фермент супероксиддисмутази (СОД), антиперекисний фермент каталазу та головний сироватковий антиоксидант — фермент церулоплазмін.

Велику роль у підтримці сталості внутрішнього середовища організму, забезпеченні антирадикального та антиперекисного захисту має фермент пероксидаза [6].

Маркером інтенсивності ПОЛ є рівень дієнових кон'югат (ДК), що з'являються на початкових етапах ПОЛ, гідроперекисів ліпідів (виявляються на пізніших етапах пероксидації ліпідів), малонового діальдегіду (МДА) — одного з найважливіших кінцевих продуктів ПОЛ.

Збільшення вмісту цих сполук у печінці й сироватці крові відмічалось при різних інтоксикаціях, хронічних патологічних станах, променевому ураженні, інфекційних захворюваннях [7]. Оскільки ДК й МДА з'являються на стадії утворення вільних радикалів, то їх наявність свідчить про накопичення в організмі перекисів, гідроперекисів, інших сполук, що пошкоджують впливають на клітину [8, 9].

Метою даного дослідження було вивчення стану ПОЛ у піддослідних тварин за умови дії нітриду титану та кобальтохромового сплаву при їх аліментарному введенні.

Матеріал і методи. В якості піддослідних тварин були вибрані 90 дорослих щурів-самців лінії Вістар масою від 180 г. Першу дослідну групу склали 30 щурів, яким щоденно (3 місяці) вводили 0,01 г порошку нітриду титану (TiN) з їжею. Другу групу склали 30 щурів, яким щоденно (3 місяці) вводили 0,01 г кобальтохромового сплаву (CoCr) з їжею. Контрольна група складалася із 30 тварин. Тварин виводили з експерименту і забирали печінку та нирки.

Вміст ДК, МДА, активність каталази і пероксидази визначали методами [10–13].

Статистичну обробку даних здійснювали за пакетом програм «Statistica 6.0». Для перевірки достовірності відмінних показників контрольної та дослідної груп, які аналізувалися, використовувалися критерії Колмогорова–Смірнова і Манне–Уїтні для нез'язаних виборок.

Наявність чи відсутність достовірної динаміки в процесі спостережень підтверджувались за допомогою критеріїв для зв'язаних виборок: критерію Вілкоксона та критерію знаків.

Результати та їх обговорення. Для тварин експериментальних груп, що одержували TiN і CoCr, характерною була інтенсифікація процесів ПОЛ у нирках (таблиця), про що свідчило збільшення рівнів МДА в обох групах (126,31 і 189,47% відповідно) та вмісту ДК у тварин, що одержували CoCr (165,68%). У тварин обох груп спостерігали компенсаторну, на нашу думку, активацію антиоксидантних ферментів — каталази і пероксидази ($p < 0,01$).

Показники перекисних процесів у печінці експериментальних тварин відрізнялись

Показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в нирках та печінці щурів при введенні TiN і CoCr

Група	Показники							
	в нирках				в печінці			
	МДА, мкмоль/кг	ДК, мкмоль/кг	каталаза, од. акт.	пероксидаза, од. акт.	МДА, мкмоль/кг	ДК, мкмоль/кг	каталаза, од. акт.	пероксидаза, од. акт.
Контроль	0,19 (0,02)	1,02 (0,09)	0,08 (0,007)	0,06 (0,007)	1,22 (0,07)	6,38 (0,19)	2,50 (0,2)	0,76 (0,04)
TiN	0,24 (0,01) $p < 0,05$	0,86 (0,05) $p < 0,05$	0,18 (0,02) $p < 0,01$	0,14 (0,01) $p < 0,01$	0,89 (0,02) $p < 0,01$	5,60 (0,40) $p < 0,01$	1,39 (0,07) $p < 0,01$	1,15 (0,09) $p < 0,01$
CoCr	0,36 (0,03) $p < 0,01$	1,69 (0,13) $p < 0,05$	0,33 (0,03) $p < 0,01$	0,14 (0,02) $p < 0,01$	1,39 (0,08) $p < 0,01$	6,94 (0,60) $p < 0,05$	1,70 (0,08) $p < 0,05$	1,95 (0,07) $p < 0,01$

від конкторю (таблиця). У тварин, які одержували TiN, рівні МДА, ДК, активність каталази були меншими за показники контрольної групи (72,95; 87,77 і 55,6 % відповідно) ($p < 0,05$). У тварин, що одержували CoCr, рівні МДА, ДК були дещо підвищеними (113,93 та 108,77%) при зменшенні активності каталази (68%) і збільшенні активності пероксидази (256,57%) ($p < 0,05$).

Характер змін прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у піддослідних тварин свідчить про дисгомеостатичний вплив досліджуваних матеріалів, який відрізняється інтенсивністю, а за деякими показниками — і напрямком змін.

Одержані результати свідчать про те, що TiN і CoCr, які використовуються у стоматологічній практиці, через ініціювання процесів ПОЛ можуть бути безпосередніми чинниками патологічних процесів не тільки у ротовій порожнині, а й у цілому організмі.

Зміни прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу у піддослідних тварин, крім того, можуть бути підставою для обґрун-

тування необхідності застосування антиоксидантних препаратів з профілактичною і терапевтичною метою у пацієнтів за показниками.

Висновки

1. Нітрид титану і кобальтохромовий сплав при аліментарному введенні щурам викликає різке підвищення майже в 2 рази у нирках рівня МДА і активності антиоксидантних ферментів — каталази і пероксидази, та зменшення показників МДА, ДК та каталази в печінці при вживанні нітриду титану.

2. Характер впливу TiN і CoCr на прооксидантно-антиоксидантний гомеостаз різниться за інтенсивністю, а за деякими показниками (активність каталази) — за спрямованістю.

3. З метою профілактики і лікування металотоксикозів, спричинених стоматологічними матеріалами, доцільним є вивчення впливу антиоксидантних препаратів на показники ПОЛ.

Список літератури

1. Пырко́в С.Т., Погодин В.С., Подкин Ю.С. Частота непереносимости зубных протезов из нержавеющей стали по данным анкетирования и клинико-лабораторных методов исследования. *Стоматология* 1990; 6: 60–63.
2. Гожий А.Г., Сагательян Г.Р., Гожая Л.Д., Большаков Г.В. Клинические проявления электрохимических процессов, обусловленных отделочной обработкой зубных протезов из нержавеющей стали. *Стоматология* 1998; 3: 46–50.
3. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. М.: Наука, 1972. 320 с.
4. Перцева Н.Г., Зверева В.И. Значение метода биохимиллюминесценции в педиатрии (обзор литературы). *Вопр. охраны материнства* 1992; 5: 43–48.
5. Воскресенский О.Н., Левицкий А.П. Перекиси липидов в живом организме. *Вопр. мед. химии* 1976; 6: 563–583.
6. Ленинджер А. Биохимия. М.: Мир, 1976. 754 с.
7. Арчаков А.И., Карузина И.И. Окисление чужеродных соединений и проблемы токсикологии. *Вестн. АМН СССР* 1988; 1: 14–24.
8. Moyes C.D., Buck L.T., Hochachka P.W. Mitochondrial and peroxisomal fatty acid oxidation in elasmobranchs. *Am. J. Physiol.* 1990; 258, 3: 756–762.
9. Winston G.W., Digiulio R.T. Prooxidant and antioxidant mechanisms in aquatic organisms. *Aquatic Toxicol.* 1991; 19: 137.
10. Асатиани В.С. Ферментные методы анализа. М.: Наука, 1969. 560 с.
11. Гаврилов Б.В. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. *Лаб. дело* 1983; 3: 33–36.
12. Подильчак М.Д. Клиническая энзимология. К.: Здоров'я, 1967. 286 с.
13. Федорова Т.Н., Коршунова Т.С., Ларский Э.Г. Реакции с тиобарбитуровой кислотой для определения малонового диальдегида крови методом флюориметрии. *Лаб. дело* 1983; 3: 25–28.

ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПОДОПЫТНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ АЛИМЕНТАРНОМ УПОТРЕБЛЕНИИ НИТРИДА ТИТАНА И КОБАЛЬТОХРОМОВОГО СПЛАВА А.Ю. Никонов

Исследовано влияние стоматологических конструкционных материалов (кобальтохромового сплава) и медицинского защитного покрытия (нитрида титана) на организм подопытных животных. Характер изменений прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу свидетельствует о дисгомеостатическом влиянии исследуемых материалов, проявляющемся в изменениях уровней диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, активности антиоксидантных ферментов — каталазы и пероксидазы в почках и печени. Установлено, что кобальтохромовый сплав и нитрид титана в целом не являются биологически инертными материалами, и есть необходимость в использовании более биологических инертных защитных покрытий и антиоксидантных препаратов.

Ключевые слова: нитрид титана, кобальтохромовый сплав, перекисное окисление липидов, антиоксидантные ферменты.

PARAMETERS OF LIPID PEROXIDATION SYSTEM OF EXPERIMENTAL ANIMALS IN ALIMENTARY USE OF THE TITAN NITRIDE AND COBALT-CHROMIC ALLOY

A.Yu. Nikonov

The influence on experimental animals of stomatologic constructional materials (cobalt-chromic alloy) and medical protective covering (titan nitride) was investigated. The character of peroxidation and antioxidant homeostasis changes shows dishomeostatic influence of materials developed in changes of DK and MDA levels in kidneys and liver, activity of antioxidant enzymes — catalase and peroxidase. It was established, that cobalt-chromic alloy and titan nitride, as a whole, were not biologically inert materials, and there was a necessity for use of more biologically inert protective coverings and antioxidant medicines.

Key words: titan nitride, cobalt-chromic alloy, lipid peroxide oxidation, antioxidant enzymes.

Поступила 13.12.04

ДЕЯКІ ОСОБЛИВОСТІ МІСЦЕВИХ ІМУННИХ РЕАКЦІЙ СТРОМИ СЕРОЗНИХ ПУХЛИН ЯЄЧНИКІВ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ЗРІЛОСТІ

І.І. Яковцова, А.Є. Олійник

Харківська медична академія післядипломної освіти

Особливості місцевих імунних реакцій строми серозних пухлин яєчників різного ступеня зрілості вивчалися з використанням імуногістохімічних методів дослідження. Акцент було зроблено на Т-клітинну ланку місцевого імунітету, описані зміни цього параметра при зростанні ступеня злоякісності пухлини.

Ключові слова: серозні пухлини яєчників, строма, місцевий імунітет.

Останнім часом дослідниками приділяється усе більше уваги вивченню пухлинної строми [1]. Особливості колагенуотворення, ангиогенезу, місцевих імунних реакцій — аспекти, що знайшли відображення в роботах, присвячених вивченню пухлин молочної залози, простати, щитовидної залози й інших органів [2, 3]. Стан імунної системи організму взагалі і зокрема стан місцевої імунної реакції в осередку непластичного процесу знаходяться в тісній кореляційній залежності, що дає змогу дослідникам, враховуючи особливості саме місцевих імунних реакцій, точніше прогнозувати перебіг захворювання. Актуальним є вивчення місцевих імунних реакцій в стромі серозних пухлин яєчників різного ступеня зрілості з використанням імуногістохімічних методів [4].

Матеріал і методи. Матеріалом для дослідження були 50 спостережень серозних пухлин яєчників, з яких 20 спостережень становили доброякісні пухлини, 10 — граничні пухлини і 20 — злоякісні.

При постановці гістологічного діагнозу використана Міжнародна гістологічна класифікація пухлин яєчників ВООЗ (1973) [5]. При вивченні серозного раку яєчників виділяли 3 ступені його злоякісності [6].

Імуногістохімічне дослідження проводилося непрямим і прямим методами Кунса за

методикою Brosman (1979) за допомогою мноклональних антитіл до різних типів клітин: CD8, CD4, CD22, CD14 — до моноцитів, макрофагів, CD16 — до нейтрофільних гранулоцитів, а також плазмоцитів і плазмобластів — IgM, IgA, IgG і С-3 фракції комплекменту і до інтерлейкінів — ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-6.

Усі цифрові дані оброблені методом варіаційного і кореляційно-регресивного аналізів. Графічне представлення результатів вимірів виконано за допомогою стандартного пакета прикладних програм Microsoft Windows.

Результати та їх обговорення. При імуноморфологічному дослідженні в стромі доброякісних серозних кіст яєчників виявляється слабо виражена лімфомacroфагальна інфільтрація. При цьому лімфоцити розташовуються як в епітеліальному вистланні, часто в зіткненні з епітеліальними клітинами, так і в стромі сосочків і в стінці кісти. Стикаються з пухлинними клітинами найчастіше Т-лімфоцити, тоді як В-лімфоцити і макрофаги розташовуються удаліні від пухлинних клітин. Співвідношення макрофагів і лімфоцитів в інфільтратах складає 1 : 2,68. Серед лімфоцитів у клітинних інфільтратах переважають Т-лімфоцити. Співвідношення між кількістю Т- і В-лімфоцитів виявилось рівним 1,5 : 1,0. Серед

загальної популяції лімфоцитів виявляються клітини з рецептором ІЛ-2. Серед Т-лімфоцитів виявляються переважно Т-кілери, рідше зустрічаються Т-хелпери (СД4) і Т-супресори (СД8). Співвідношення між Т-супресорами, Т-хелперами і Т-кілерами складає 1,0 : 2,0 : 3,7. Серед В-лімфоцитів (СД22) переважають лімфоцити з поверхневим рецептором ІgM і ІgG, рідше ІgA. Слід зазначити, що зі зростанням ступеня злоякісності пухлини суттєвих змін цього параметра не відбувається.

Крім Т- і В-лімфоцитів виявляються макрофаги, що характеризуються ШПК-позитивною цитоплазмою внаслідок характерного для цих клітин гліколізу. Виявлено також перевагу макрофагів-кілерів над макрофагами-супресорами. Співвідношення кількості макрофагів-супресорів і макрофагів-кілерів складає 1,0 : 3,0.

Вивчення місцевої імунної реакції строми серозних кіст яєчників, що проліферують, велося в ділянках з явищами дисплазії епітелію. Було встановлено, що ступінь виразності лімфомакрофагальної інфільтрації наростає в сполученні зі ступенем ваги диспластичних процесів і локалізується переважно в субепітеліальних відділах строми пухлини.

Співвідношення між лімфоцитами і макрофагами — 3,96 : 1, при цьому відмічається збільшення міграції лімфоцитів і збільшення макрофагів (у порівнянні з доброякісними серозними кістами яєчників). Також як і в доброякісних серозних кістах яєчників, серед лімфоїдної популяції переважають Т-лімфоцити, співвідношення між кількістю Т- і В-лімфоцитів складає 2,69 : 1,0. Серед Т-лімфоцитів переважає популяція кілерів, але відзначається наростання кількості Т-супресорів (СД8) і Т-хелперів (СД4). Співвідношення між Т-супресорами, Т-хелперами і Т-кілерами складає 1,0 : 1,25 : 1,55.

Популяція макрофагів виявилася неоднорідною і була представлена макрофагами із супресуючими і кілерними властивостями. Співвідношення між цими двома видами клітин у порівнянні з доброякісними серозними кістами яєчників змінюється і складає 1,0 : 2,0, указуючи на деяке зниження кілерної активності макрофагів.

При вивченні серозного раку яєчників 1-го ступеня злоякісності виявлено, що співвідношення кількості лімфоцитів і макрофагів у полі зору складає 5 : 1. Серед лімфоїдної популяції домінують Т-лімфоцити. Співвідношення між Т- і В-лімфоцитами виявилася рівним 3,54 : 1,0. Зустрічаються

Т- і В-активовані лімфоцити з рецептором ІЛ-2. Також як і в попередніх групах, при серозному раку яєчників 1-го ступеня злоякісності у Т-клітинній популяції переважають кілери, у той же час збільшується популяція як Т-хелперів, так і Т-супресорів. Співвідношення між Т-супресорами, Т-хелперами і Т-кілерами виявилася рівним 1,0 : 1,04 : 2,5. При цьому співвідношення між макрофагами-супресорами і макрофагами-кілерами складає 1,0 : 1,4.

При 2-му ступені злоякісності звертає на себе увагу різке посилення щільності лімфоїдної інфільтрації строми пухлини в порівнянні з показником при 1-му ступені злоякісності (у 2,5 раза), а ступінь виразності макрофагальної реакції зростає в 1,5 раза, тому співвідношення між лімфоцитами і макрофагами складає 8,44 : 1,0. Серед лімфоцитів переважають Т-клітини, причому наростання їхньої кількості в порівнянні з В-лімфоцитами істотно і документується співвідношенням Т- і В-лімфоцитів 4,0 : 1,0. Серед загальної популяції лімфоцитів абсолютна кількість антигенактивованих Т- і В-лімфоцитів зростає. Перевага кілерів у популяції Т-лімфоцитів зберігається, так само, як і тенденція до наростання питомого обсягу Т-супресорів і Т-хелперів. Співвідношення між Т-супресорами, Т-хелперами і Т-кілерами складає 1,0 : 1,0 : 2,34, тобто без відмінності від показника при захворюванні на серозний рак яєчників 1-го ступеня злоякісності.

У нечисленній популяції макрофагів зберігається тенденція до збільшення кількості макрофагів-супресорів, зростає і кількість макрофагів-кілерів. Співвідношення між макрофагами-супресорами і макрофагами-кілерами виявилася рівним 1,0 : 1,25, що ще нижче, ніж при 1-му ступені злоякісності раку.

Ступінь виразності лімфоїдної інфільтрації в строми серозного раку яєчників 3-го ступеня злоякісності залишається на рівні серозного раку яєчників 2-го ступеня злоякісності. Співвідношення між макрофагами і лімфоцитами також не змінилося. Співвідношення між Т- і В-лімфоцитами складає 3,49 : 1,0 у зв'язку з деяким збільшенням кількості В-лімфоцитів ($p < 0,05$). Разом з цим антигенактивовані Т- і В-лімфоцити з рецептором ІЛ-2 зустрічаються рідше. Перевага Т-кілерів серед Т-клітинних популяцій зберігається, співвідношення між Т-супресорами, Т-хелперами і Т-кілерами виявилася аналогічним співвідношенням при захворюванні на серозний рак яєчників 1-го і 2-го ступені злоякісності.

У популяції макрофагів зустрічаються як супресори, так і кілери. У порівнянні із серозним раком яєчників 2-го ступеня злоякісності збільшення їхньої загальної кількості відсутнє, хоча можливо побачити тенденцію до збільшення макрофагів-супресорів.

Висновки

1. Лімфомacroфагальна реакція строми серозних пухлин яєчників найбільш явно виявляється в тих ділянках пухлини, у яких відмічена підвищена проліферативна активність епітеліального компонента.

2. Встановлено, що ступінь виразності лімфоїдної інфільтрації в граничних та злоякісних пухлинах вірогідно наростає у відповідності зі зростанням ступеня незрілості

новоутворення і відрізняється за якісною характеристикою від доброякісних серозних кіст яєчників. Виявляється деяке гноблення макрофагальної реакції, а також наростання хелперної і супресорної активності Т-лімфоцитів.

3. При вивченні серозного раку яєчників 1-го ступеня злоякісності виявлено, що ступінь виразності лімфомacroфагальної інфільтрації строми вірогідно перевищує таку як при доброякісних серозних кістах яєчників, так і при граничних і подалі зростає з підвищенням ступеня злоякісності пухлини.

4. Незважаючи на домінування популяції Т-кілерів серед Т-лімфоцитів, зі збільшенням ступеня злоякісності пухлини відмічається зниження кілерної активності Т-лімфоцитів.

Список літератури

1. Карсєладзе А.И. Некоторые проблемы клинической морфологии эпителиальных опухолей яичников. Практическая онкология 2000; 4: 14–18.
2. Журавлева Т.Б., Антипова Л.И. Свободные клетки соединительной ткани при патологической пролиферации эпителия при опухолевом росте. Арх. патологии 1975; 3: 3–12.
3. Нефедов В.П., Кольцова Г.Н. Иммунопатология и гистохимия злокачественных серозных опухолей яичников. Акушерство и гинекология 1986; 2: 45–47.
4. Tan Xianjie, Shen Keng, Liu Dongyuan, Xu Xiuying, Lang Jinghe. Zhongghuo yixue kexueyuan xuebao. Acta Acad. Med. Sin. 2000; 22, 4: 352–355.
5. Серов В.В., Скалли Р.Е., Соббин Л.Г. Гистологическая классификация опухолей яичников; Пер. с англ. М., 1977: 33–34.
6. Яковцова І.І. Серозні пухлини яєчників (клініко-морфологічне дослідження): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харків, 1995. 41 с.

НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ МЕСТНЫХ ИММУННЫХ РЕАКЦИЙ СТРОМЫ СЕРОЗНЫХ ОПУХОЛЕЙ ЯИЧНИКОВ РАЗНОЙ СТЕПЕНИ ЗРЕЛОСТИ

И.И. Яковцова, А.Е. Олейник

Особенности местных иммунных реакций стромы серозных опухолей яичников различной степени зрелости изучались с использованием основных гистохимических методов исследования. Акцент ставился на Т-клеточном звене местного иммунитета, описаны изменения этого параметра при нарастании степени злокачественности опухоли.

Ключевые слова: серозные опухоли яичников, строма, местный иммунитет.

SOME FEATURES OF LOCAL IMMUNE REACTIONS OF A STROMA OF SEROUS TUMORS OF OVARIES OF DIFFERENT DEGREE OF MALIGNANCY

I.I. Yakovtsova, A.E. Oleynik

Using immunogistochemical methods were studied the features of local immune responses of a stroma of serous tumors of ovaries of a different degree of malignancy. The accent has been put on the T-cell part of local immunity, changes of this parameter are described, depending on the malignancy level.

Key words: serous tumors of ovaries, stroma, local immunity.

Поступила 04.11.04

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ И ПОЧЕК ПОТОМСТВА КРЫС В ОТВЕТ НА ВЛИЯНИЕ ЦИАНОБАКТЕРИЙ

*И.А. Тихая, Н.И. Горголь, И.В. Сорокина, И.И. Яковцова,
Т.В. Горбач, Е.А. Дмитриева*

Харьковский государственный медицинский университет

Изучалось влияние питьевой воды, содержащей цианобактерии, на морфофункциональное состояние печени и почек потомства крыс в эксперименте. Результаты свидетельствуют о том, что цианобактерии оказывают дозозависимое гепато- и нефротоксическое влияние, вызывая структурные и метаболические изменения в тканях печени и почек. Биохимическими методами исследования выявлено увеличение содержания молекул средней массы в сыворотке крови, что подтверждает токсическое действие цианобактерий, а также нарушение белкового, углеводного и жирового обмена.

Ключевые слова: *цианобактерии, печень, почки, морфология, биохимия.*

Нерациональная хозяйственная деятельность человека привела к тому, что экологический фактор в XXI веке стал решающим для выживания человечества [1, 2]. Можно считать твердо установленным тот факт, что патология новорожденных и детей первых лет жизни часто обусловлена неблагоприятными воздействиями в период внутриутробного развития [3, 4]. На состояние здоровья новорожденного оказывают влияние многие факторы окружающей среды: загрязненная вода и атмосферный воздух; воздух, почва, продукты овоще- и животноводства в районах интенсивного загрязнения окружающей среды [5]. В настоящее время определен токсический эффект многих веществ, с которыми женщина контактирует на производстве, в быту и т. д. [6–8]. Исследователи в различных регионах мира отмечают токсические эффекты экстрактов тех или иных видов цианобактерий [9–14]. В разные годы в Украине исследованы пресноводные водоемы на предмет возможного присутствия пептидных гепатотоксинов, продуцируемых цианобактериями [10, 15]. Однако, несмотря на имеющиеся данные о влиянии на организм человека продуктов жизнедеятельности цианобактерий (в основном гепато- и нефропатическое действие токсинов), многочисленные аспекты этого влияния на основные системы гомеостаза остаются за пределами знаний.

Целью исследования явилось изучение влияния воды, взятой из естественных водозаборов и содержащей патогенные штаммы цианобактерий, на морфофункциональные изменения печени и почек потомства

крыс, а также особенности метаболизма и структуры, гормонального и иммунного гомеостаза потомства крыс, получавших во время беременности питьевую воду, содержащую цианобактерии.

Материал и методы. В основу исследования положено изучение морфофункционального состояния печени и почек потомства крыс в ответ на употребление крысой-матерью во время беременности питьевой воды, содержащей различные концентрации цианобактерий. Эксперимент был проведен на 30 половозрелых крысах-самках линии Вистар, которые в течение 3 недель до спаривания и во время беременности через желудочный зонд получали по 1 мл воды, содержащей цианобактерии. В 1-й группе животные получали кипяченую воду с нетоксичной, малой концентрацией цианобактерий — 50 г/м³ (МК группа); во 2-й группе — кипяченую с токсичной, большой концентрацией — 250 г/м³ (БК группа); в 3-й группе — некипяченую воду с нетоксичной, малой концентрацией (МнК группа); в 4-й группе — некипяченую с токсичной, большой концентрацией (БнК группа). В группе контроля (К группа) животные получали дистиллированную воду. После завершения беременности потомство крыс выводили из эксперимента. Для морфологического исследования из печени и почек новорожденных крысят вырезали кусочки, из которых после стандартной проводки и заливки в парафин изготавливали срезы толщиной $(4-5) \times 10^{-6}$ м. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином, пикрофуксином по ван Гизон, а также проводили PAS-реак-

цию. Изучение микропрепаратов осуществляли на микроскопе Olympus BX-41.

Биохимическому исследованию подвергнута кровь, ткани печени и почек. Определялось содержание молекул средней массы (МСМ) — интегрального показателя интоксикации, интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2), содержание глюкозы крови, уровень некоторых ферментов (γ -ГТП сыворотки крови, γ -ГТП и щелочной фосфатазы ткани печени и почек, общей ЛДГ ткани почек), содержание общего холестерина и триглицеридов.

Количественные показатели обработаны с использованием статистических методов исследования: вариационного, альтернативного и корреляционного анализов.

Результаты и их обсуждение. Проведенный эксперимент обнаружил, что употребленная крысами во время беременности питьевая вода, содержащая цианобактерии, оказывает токсическое действие на их потомство. Морфологическое исследование показало, что изменения в печени новорожденных крысят характеризовались выраженным полнокровием сосудов, стазами и дискомплексацией печеночных балок за счет отека стромы. В наблюдениях, где использованы высокие концентрации цианобактерий в воде, обнаруживались периваскулярные кровоизлияния, иногда значительные. Во всех группах отмечалась разной степени выраженности вакуолизация цитоплазмы гепатоцитов вплоть до развития баллонной дистрофии, а также обнаруживались отдельные гепатоциты с признаками цитолиза, при этом дистрофические и некробиотические изменения носили дозозависимый характер (рис. 1). Характерным изменением печени явилось снижение PAS-реакции, что свидетельствовало о снижении гликогенобразующей функции органа. В большом количестве обнаруживались функ-

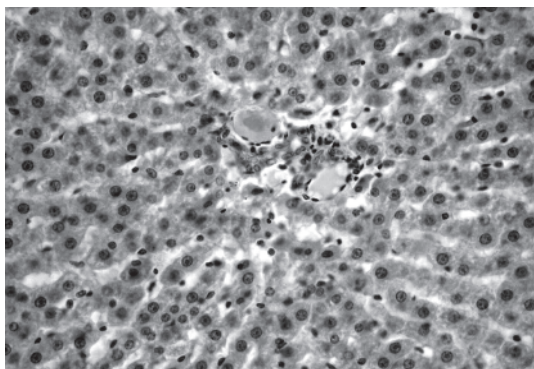


Рис. 1. Дистрофия цитоплазмы и дегенеративные изменения ядер гепатоцитов, а также отдельные гепатоциты с признаками цитолиза. Группа БнК. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 400$

ционально активные купферовы клетки, что подтверждало интенсивное PAS-позитивное окрашивание их цитоплазмы. В наблюдениях группы БнК в цитоплазме купферовых клеток обнаруживались скопления липофусцина. Наличие пигмента свидетельствовало о снижении окислительных процессов и истощении антиоксидантных систем печени. В большом количестве регистрировались апоптотные тельца и многоядерные гепатоциты.

В почках на фоне незрелости обнаруживалось неравномерное полнокровие сосудов. Просветы проксимальных канальцев содержали скопления гомогенных эозинофильных масс, цитоплазма эпителия канальцев характеризовалась набуханием и зернистостью, в части наблюдений имела место гидрорическая дистрофия эпителиоцитов, в ядрах отдельных клеток отмечались явления кариолизиса (рис. 2). В группе БнК в почках наряду с описанными выше изменениями обнаруживались признаки очагового некроза с явлениями тубулорексиса.

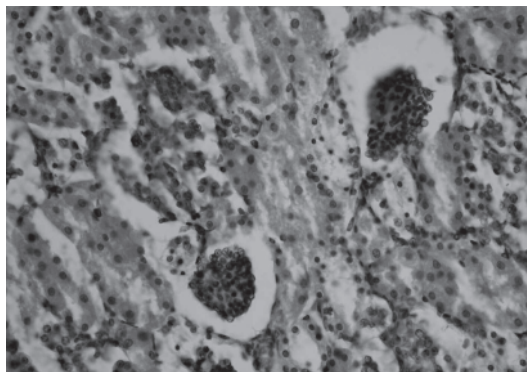


Рис. 2. Скопления эозинофильных белковых масс в просветах извитых канальцев, набухание и зернистость цитоплазмы эпителия канальцев. Группа БнК. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 400$

Данные биохимического исследования также показали, что цианобактерии оказывали токсическое действие на организм крысят, вызывали изменения обменных процессов в тканях печени и почек. Отмечен дозозависимый эффект действия водорослей: изменения показателей интоксикации и уровней интерлейкинов более выражены в группах БК и БнК. По видимости, кипячение воды также имело большое значение — снижение токсического воздействия: в группе БнК имелись признаки нарушения функции почек, в то же время в группе БК этих признаков не было.

Содержание МСМ было увеличено в крови новорожденных крысят всех экспериментальных групп, т. е. имело место токсическое действие продуктов деструкции биологически активных веществ цианобакте-

рий (табл. 1). У крысят групп МК и МнК содержание интерлейкинов не отличалось от уровня в контрольной группе. В группах БК и БнК содержание как ИЛ-1 β , так и ИЛ-2 достоверно снижено, т. е. ожидаемыми у крысят этих групп могут быть нарушения иммунного статуса.

Таблица 1. Содержание интерлейкинов и МСМ в крови

Группа животных	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-2, пг/мл	МСМ, у. е.
Контроль	51,24 \pm 3,17	19,56 \pm 1,34	0,075 \pm 0,003
МК	54,28 \pm 4,12	20,11 \pm 2,00	0,083 \pm 0,005*
БК	32,11 \pm 3,75*	11,25 \pm 1,07*	1,122 \pm 0,011*
МнК	50,79 \pm 2,86	18,93 \pm 1,24	0,085 \pm 0,004*
БнК	31,29 \pm 2,37*	10,03 \pm 1,00*	0,132 \pm 0,012*

Интересно, что у новорожденных крысят группы БК увеличено содержание глюкозы в крови — (1,71 \pm 0,10) мМ/л, в то время как в контрольной группе содержание глюкозы составляет (1,33 \pm 0,09) мМ/л и примерно такое же в остальных группах: в МК — (1,25 \pm 0,03) мМ/л, МнК — (1,28 \pm 0,05) мМ/л, БнК — (1,16 \pm 0,05) мМ/л. Существует связь между уровнем интоксикации и степенью гипергликемии.

У крысят групп МК, МнК и БнК был повышен уровень γ -ГТП в сыворотке крови и составлял (159,7 \pm 14,8), (174,5 \pm 12,9), (190,9 \pm 16,5) нкат/л, что свидетельствовало о токсической нагрузке на печень. В группе БК уровень γ -ГТП составляет (140,0 \pm 21,0) нкат/л, а в контроле — (136,05 \pm 13,03) нкат/л.

Изучение биохимических показателей, характеризующих метаболические процессы в тканях печени и почек крысят установило, что у новорожденных крысят всех экспериментальных групп в печени снижена активность γ -ГТП (табл. 2), что отражало нарушение транспорта аминокислот, а следовательно, синтеза белка в тканях.

Как видно из табл. 2, у крысят всех экспериментальных групп снижена активность ЩФ, что, может быть, связано с ингибирую-

Таблица 2. Активность некоторых ферментов в печени

Группа животных	γ -ГТП, мккат/г белка	Щелочная фосфатаза, мккат/г белка
Контроль	7,62 \pm 0,58	3,64 \pm 0,35
МК	6,48 \pm 0,58	2,92 \pm 0,30*
БК	4,08 \pm 0,16*	2,93 \pm 0,17*
МнК	5,05 \pm 0,81*	2,81 \pm 0,22*
БнК	3,17 \pm 0,98*	2,61 \pm 0,18*

щим действием некоторых аминокислот, оказавшихся в относительном избытке.

Как показало исследование липидного спектра крови (табл. 3), у крысят всех экспериментальных групп имело место увеличение синтеза холестерина, а в группах МнК и БнК — синтеза триглицеридов. Как вид-

Таблица 3. Содержание липидов в крови

Группа животных	Холестерин общий, мМ/г белка	Триглицериды, мМ/г белка
Контроль	0,43 \pm 0,02	0,21 \pm 0,01
МК	0,58 \pm 0,03*	0,25 \pm 0,02
БК	0,51 \pm 0,04	0,27 \pm 0,01
МнК	0,50 \pm 0,03	0,34 \pm 0,02*
БнК	0,57 \pm 0,05*	0,42 \pm 0,03*

но из полученных нами данных, у крысят в печени нарушен и синтез липопротеидов, что может быть причиной нарушения обновляемости липидной части мембран, способствовать нарушению трансмембранного транспорта веществ и искажению информационных процессов.

У крысят всех опытных групп в гомогенатах почек увеличена активность γ -ГТП и снижена активность ЛДГ общей при неизменном уровне ЩФ (табл. 4). Следовательно, у крысят экспериментальных групп активирован синтез белка и аэробный путь синтеза АТФ в почках.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что изменения печени и почек потомства крыс характеризовались развитием дисциркуляторных расстройств в виде полнокровия, стазов и периваскулярных кровоизлияний, дистрофическими и некротическими изменениями паренхиматозных элементов, снижением гликогенобразующей и митотической функции печени. Поражение почек носило дистрофический характер с поражением в первую очередь тубулярного компонента: изменения эпителия канальцев характеризовались умеренной и выраженной вакуолизацией, а в тяжелых случаях, картиной цитолиза и некронефроза. Выявленное поражение пе-

Таблиця 4. Активності γ -ГТП і ЛДГ общей в гомогенатах почек

Группы животных	γ -ГТП, мккат/г белка	ЛДГ общ, мккат/г белка	Щелочная фосфатаза, мккат/г белка
Контроль	14,86±3,13	30,25±1,79	2,14±0,21
МК	28,38±4,23*	25,13±2,00	2,37±0,19
БК	19,35±1,28	20,07±1,13*	1,95±0,14
МнК	29,84±2,50*	23,32±2,00*	2,40±0,21
БнК	23,34±2,47*	21,36±1,87*	2,00±0,12

чени и почек также имело дозозависимый характер.

Употребление самками во время беременности питьевой воды, содержащей цианобактерии, подтвердило тот факт, что последние оказывают влияние на обмен веществ у потомства. В печени новорожденных крысят снижена активность фермента, осуществляющего транспорт аминокислот в гепатоциты, в группах МК, БК и БнК увеличено содержание холестерина и триглицеридов, что может свидетельствовать о нарушении синтеза липопротеидов. В почках новорожденных крысят активированы синтез белка и энергетические процессы, что может косвенно свидетельствовать об активации метаболизма в ткани. Токсическое воздействие цианобактерий на организм плода также проявилось нарушением углеводного обмена, метаболическими нарушениями в тканях печени и почек потомства.

Выводы

1. Структурные изменения печени и почек потомства крыс, употреблявших во вре-

мя беременности воду, содержащую цианобактерии, имеют характер дистрофических и некробиотических изменений в сочетании с расстройствами кровообращения и носят дозозависимый характер и усиливаются при увеличении концентрации водорослей в питьевой воде.

2. Цианобактерии оказывают токсическое дозозависимое воздействие на организм плода, что подтверждает увеличение содержания молекул средней массы в сыворотке крови.

3. Биологически активные вещества цианобактерий способствуют развитию метаболических нарушений в тканях печени и почек потомства, что проявляется развитием энергодифицита, сигнализирующего о формировании экологического стресса.

Дальнейшее исследование предполагает изучение влияния цианобактерий на иммунногормональный гомеостаз потомства крыс и морфофункциональное состояние фетоплацентарного комплекса.

Список литературы

1. Губарева Л.И. Экологический стресс. Ставрополь: Ставропольсервисшкола, 2001. 448 с.
2. Какура І.В. Радіаційні фактори екологічної безпеки. Довкілля та здоров'я 2002; 4: 39–41.
3. Сердюк А.М., Венцьковський Б.М., Чухніна І.П. Організаційні і медичні аспекти антенатальної охорони плода. Педіатрія, акушерство і гінекологія 1990; 1: 33–34.
4. Сердюк А.М., Тимченко О.І., Баріляк І.Р. та ін. Народжуваність в містах України. Педіатрія, акушерство і гінекологія 1996; 4: 58–62.
5. Трахтенберг І.М., Вашкулат М.П., Костенко А.І. Принципи токсиколого-гігієнічної оцінки і класифікації відходів хімічного походження. Довкілля та здоров'я 2002; 4: 28–32.
6. Айламазян Э.К., Беляева Т.В. Общие и частные проблемы экологической репродуктологии. Журнал акушерства и женских болезней 2003; ЛП, 2: 4–10.
7. Беженарь В.Ф., Кира Е.Ф., Цвелев Ю.В. и др. Анализ комплексного воздействия неблагоприятных эколого-профессиональных факторов на репродуктивное здоровье женщин. Журнал акушерства и женских болезней 2003; ЛП, 2: 35–46.
8. Сивочалова О.В., Дуева Л.А., Голованева Г.В. Иммунологические показатели влияния техногенных нагрузок окружающей среды на здоровье беременных женщин и детей первого года жизни. Журнал акушерства и женских болезней 2003; ЛП, 2: 72–76.
9. Дембицкий В.М., Шкроб И., Гоу И.В. Дикарбоновые и жирные кислоты цианобактерий рода *Arphanizomenon*. Биохимия 2001; 66, 1: 92–97.
10. Кармайкл В.В., Чернаенко В.М., Эванс В. Циклические пептидные гепатотоксины из пресноводных цианобактерий (синезеленых водорослей), собранных в цветущих водоемах Украины и европейской части России. Докл. Рос. АН 1993; 5: 659–661.
11. Золотухин И.А., Еропкин К.И., Шеховцов В.П. и др. Получение и использование микроводорослевого биоциноза для осветления шахтных вод. Биотехнология 1991; 2: 53–56.

12. Fitzgerald D.J., Burch M.D., Cunliffe D.A. Development of health alerts for cyanobacteria and related toxins in drinking water in South Australia. *Environ. Toxicol. (Environ. Toxicol. and Water Qual.)* 1999; 14, 1: 203–209.

13. Falconer I.R., Hardy S.J., Humpage A.R. et al. Hepatic and renal toxicity of the blue-green alga (Cyanobacterium) *Cylindrospermopsis raciborskii* in male albino mice. *Environ. Toxicol. (Environ. Toxicol. and Water Qual.)* 1999; 14, 1: 143–150.

14. Nordstoga R., Underdal B., Skulberg O.M. Protacted toxic effects by saline extracts of *Aphanizomenon flos-aquae* (Cyanophyceae/Cyanobacteria). *Aquat. Toxicol.* 1999; 46, 3–4: 269–278.

15. Fastner J., Neumann U., Wirsing B., Weckesser J., Weidner C., Nixdorf B., Chorus I. Microcystins (Hepatotoxic heptapeptides) in 84 German fresh water bodies. *Environ. Toxicol. (Environ. Toxicol. and Water Qual.)* 1999; 14, 1: 13–22.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ І НИРОК НАЩАДКІВ ЩУРІВ У ВІДПОВІДЬ НА ВПЛИВ ЦІАНОБАКТЕРІЙ

I.A. Ticha, N.I. Gorgol, I.V. Sorokina, I.I. Yakovtsova, T.V. Gorbach, O.O. Dmitrieva

Вивчався вплив питної води, що містить ціанобактерії, на морфофункціональний стан печінки і нирок нащадків щурів в експерименті. Результати свідчать про те, що ціанобактерії спричиняють дозозалежну гепато- та нефротоксичну дію, викликають структурні та метаболічні зміни в тканинах печінки та нирок. Біохімічними методами дослідження виявлено збільшення вмісту молекул середньої маси в сироватці крові, що підтверджує токсичну дію ціанобактерій, а також порушення білкового, вуглеводного та жирового обміну.

Ключові слова: ціанобактерії, печінка, нирки, морфологія, біохімія.

MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF FETAL LIVER AND KIDNEYS OF RATS UNDER INFLUENCE OF CYANOBACTERIA

I. Tichaiy, N. Gorgol, I. Sorokina, I. Yakovtsova, T. Gorbach, E. Dmitrieva

The influence of drinking water containing blue-green alga (Cyanobacteria), on the morphofunctional condition of the liver and kidneys of the fetuses from rats was studied. The data of experiment testify, that Cyanobacteria causes changes in structural of the liver and kidneys. These changes depend on the dose of Cyanobacteria. Increased amount of molecules co called «an average mass» was determined in the blood serum as a result of Cyanobacteria toxicity. Besides disturbances of protein, fatty and carbohydrate metabolism were determined.

Key words: Cyanobacteria, liver, kidneys, morphology, biochemistry.

Поступила 16.11.04

МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАКА ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В СОЧЕТАНИИ С АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

В.Н. Горбенко, А.Ф. Яковцова, И.В. Сорокина, Е.В. Кихтенко

*Харьковский государственный медицинский университет
Харьковский областной клинический онкологический диспансер
Харьковская областная клиническая больница*

Изучены особенности роста злокачественных опухолей при наличии аутоиммунного тиреоидита. Установлено, что в зоне контакта лимфоидной ткани, составляющей субстрат АИТ, и опухолевых клеток выявляются признаки гибели и тех, и других путем некроза и апоптоза. Можно предположить, что опухоль пытается уклониться от иммунологической защиты путем разрушения иммунокомпетентной ткани. Влияние аутоиммунного тиреоидита в данном случае можно расценивать как благоприятное.

Ключевые слова: рак щитовидной железы, аутоиммунный тиреоидит.

Ни один из видов эндокринной патологии не связан так тесно с окружающей средой, как болезни щитовидной железы (ЩЖ). Патологию ЩЖ рассматривают как маркер экологического неблагополучия [1]. В последние годы наблюдается неуклонное увеличение частоты тиреоидной патологии на территории Украины [2, 3]. Это обусловлено, в первую очередь, сложной экологической ситуацией после Чернобыльской катастрофы, а также высоким уровнем загрязнения окружающей среды в крупных промышленных центрах. Особый интерес исследователей вызывает такая патология ЩЖ, как сочетание рака с аутоиммунным тиреоидитом (АИТ). Последнее вызвано, по-видимому, тем, что характер взаимоотношений между необластными клетками и клетками иммунокомпетентной лимфоидной ткани, составляющей морфологический субстрат АИТ, до конца не ясен.

Целью данного исследования явилось морфологическое изучение особенностей рака ЩЖ в сочетании с АИТ.

Материал и методы. Исследование проведено на основании изучения произвольной выборки биоптического материала архива прозекутуры Харьковской областной клинической больницы и удаленных щитовидных желез больных, оперированных в Харьковском областном клиническом онкологическом диспансере за период 2003–2004 гг., в которых рак щитовидной железы сочетался с АИТ. Всего исследовано 27 случаев.

Операционный материал фиксировали в растворе 10 % нейтрального забуференного формалина с последующим приготовлени-

ем парафиновых блоков. С каждого блока делали серийные срезы толщиной 5 мкм. Срезы окрашивали гематоксилин-эозином, а также пикрофуксином по ван Гизон.

Гистологическое исследование включало в себя обзорную светооптическую микроскопию с верификацией формы рака согласно Международной гистологической классификации опухолей щитовидной железы ВОЗ (1988), изучение морфологических особенностей лимфоидных фолликулов вблизи и вдали от опухолевого узла со сравнительной их характеристикой. Проводилось также морфометрическое исследование с определением как объема самих лимфоидных фолликулов, так и объема их герминативных центров. При этом лимфоидный фолликул был принят нами за правильное геометрическое сферическое тело, объем которого вычисляли по формуле $V = 4/3\pi r^3$.

Весь комплекс методик морфологического исследования проводили на микроскопе Olympus BX-41, морфометрию осуществляли с помощью программы Olympus DP-Soft (Version 3:1). Все полученные цифровые данные обрабатывали современными статистическими методами с использованием вариационного и альтернативного анализов.

Результаты исследования. Возраст больных колебался от 37 до 64 лет и в среднем составил 53 года. 88,9 % всех исследованных больных составили женщины и лишь 11,1 % — мужчины. Чаще всего АИТ сочетался с папиллярным раком ЩЖ, из всех изученных случаев (27) данная форма рака составила 66,7 % (18 случаев наблюдения). В 22,2 % наблюдений верифицирован фол-

ликулярный рак (6 случаев) и в 11,1 % — медуллярный (всего 3 случая). Недифференцированных анапластических карцином в сочетании с АИТ в исследуемом материале не обнаружено.

Макроскопически папиллярный рак (ПР), как правило, был представлен опухолью плотной консистенции с неправильными контурами, белесоватого вида на разрезе. Микроскопически выделено несколько вариантов ПР: классический (в 14 случаях наблюдения), фолликулярный (1 случай), диффузный склерозирующий (1 случай) и папиллярная микрокарцинома (2 случая наблюдения).

Классический вариант ПР микроскопически характеризовался двумя главными признаками: наличием папиллярных структур и характерными изменениями ядер опухолевых клеток (рис. 1). Сосочки были образованы фиброваскулярной ножкой, покрытой опухолевыми клетками. Иногда фиброваскулярное основание имело отечный вид. Несмотря на то что папиллярные

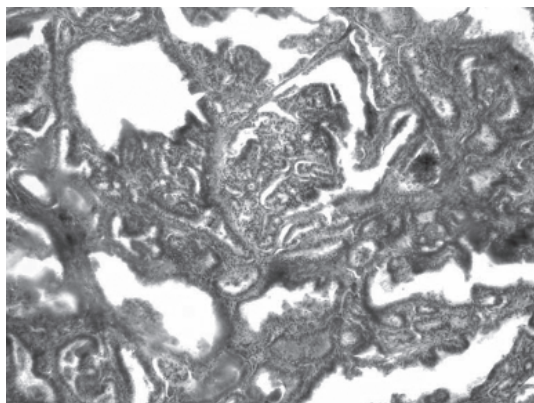


Рис. 1. Папиллярный рак щитовидной железы, классический вариант. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 200$

структуры являются особенностью ПР, опухоли редко были представлены исключительно папиллярными структурами. Как правило, последние сочетались с участками фолликулярного, трабекулярного и солидного строения. Ядра клеток ПР имели характерные свойства, которые заключались в околочелюстном распределении ядерного хроматина, придающего ядрам опухолевых клеток вид оптически прозрачных. Другим отличительным признаком клеточных ядер являлось «наслоение» ядер друг на друга.

Фолликулярный вариант ПР отличался от классической формы тем, что имел преимущественно фолликулярное строение. Однако ядра имели характерные для ПР изменения.

Диффузный склерозирующий вариант ПР характеризовался диффузным поражением доли ЩЖ, наличием многочисленных мелких папиллярных структур и псаммомных телец, выраженными склеротическими изменениями.

Папиллярные микрокарциномы представляли собой небольшие опухоли (до 1,0 см в диаметре), случайно выявленные при гистологическом исследовании операционного материала ЩЖ, удаленной по поводу тиреоидита. Опухоли были представлены папиллярными структурами, ядра имели характерный для ПР вид.

Фолликулярный рак (ФР) был представлен двумя вариантами: инкапсулированным раком с минимальной инвазией и раком с выраженным инвазивным ростом. Первый вариант обнаружен нами в 5 случаях наблюдения. Макроскопически он представлял собой округлую опухоль различных размеров, однородную, слегка взбухающую на разрезе. Капсула опухоли была, как правило, утолщенной до 0,1–0,2 см. Микроскопически этот вариант ФР имел строение, сходное со строением фолликулярных аденом. Однако в отличие от аденомы во всех случаях отмечено прорастание опухоли в собственную капсулу и (или) кровеносные сосуды. Вторым вариантом встретился нам лишь в 1 случае. Микроскопически этот вариант характеризовался распространенной внутрисосудистой и внутрижелезистой инвазией. В опухоли отмечались признаки предшествующей капсулы. Сама опухоль имела А-клеточное происхождение.

Медуллярный рак ЩЖ был определен как злокачественная опухоль, имеющая признаки С-клеточной дифференцировки. Гистологически характеризовался наличием солидных полей, гнезд и тяжелой полигональных опухолевых клеток среди амилонидной и гиалинизированной стромы.

Одним из постоянных признаков АИТ является образование лимфоидных фолликулов, связанное с длительной антигенной стимуляцией и образованием антитиреоидных аутоантител плазматическими клетками. При изучении лимфоидных фолликулов выделяют три стадии их формирования [4]: I стадия характеризуется скоплением лимфоцитов и образованием узелков без четких границ, неправильной округлой формы, без центров размножения, II стадия — формирование фолликулов с небольшими, нечетко ограниченными центрами, с небольшим количеством лимфобластов, в III стадии возникают крупные узелки с четкими границами и правильными контурами, центры размно-

жения их большие, содержат большое количество бластных клеток.

АИТ макроскопически выявлялся как окружающая опухолевый узел ткань бледно-коричневого цвета, несколько плотноватая. Микроскопически в непораженной опухоли ткани железы определялась лимфоплазмочитарная инфильтрация с формированием зародышевых фолликулов с зародышевыми центрами. Эпителий был уплотнен, дистрофичен, однако местами пролиферировал и частично трансформировался в эозинофильные клетки Ашкенази–Гюртле.

Интересна морфологическая картина, обнаруживаемая в местах контакта лимфоидной ткани и раковых клеточных комплексов. При этом вокруг опухолевых клеток обнаруживались лимфоциты с морфологическими проявлениями апоптоза в виде хроматолиза (агрегации хроматина вблизи нуклеолеммы), формирования апоптозных телец, фрагментации ядра и кариорексиса. Последнее следует рассматривать как попытку опухоли уклониться от иммунологической защиты путем разрушения иммунокомпетентной ткани.

При сравнении формы, размеров, степени зрелости, а также клеточного состава герминативных центров лимфоидных фолликулов, располагающихся вблизи опухолевого узла, с фолликулами, находящимися в отдалении от опухолевой ткани, нами выделен целый ряд гистологических различий.

Прежде всего обращало на себя внимание то, что вблизи опухолевой ткани располагались более незрелые фолликулы. В основном преобладали фолликулы, находящиеся на I–II стадии формирования, тогда как вдали от опухолевых очагов обнаруживались преимущественно зрелые фолликулы — на II–III стадии формирования. Вдали от опухоли сами фолликулы и их центры размножения имели более правильные округлые очертания. Показатели среднего объема фолликулов и среднего объема герминативных центров вдали от разрастаний комплексов опухолевых клеток гораздо превышают таковые в фолликулах, располагающихся вблизи раковых разрастаний (таблица).

При сравнительном анализе клеточного состава центров размножения выявляется преобладание макрофагов вблизи необластных комплексов, тогда как в отдалении от них герминативные зоны фолликулов представлены преимущественно лимфоцитами. Сами герминативные центры фолликулов, располагающихся вблизи опухоли, выглядят гораздо более активными в морфофунк-

Показатели среднего объема фолликулов и герминативных центров, $m^3 \times 10^6$

Показатель	Вдали от опухоли	Вблизи опухолевых клеток
Средний объем фолликулов	1,005±0,033	0,493±0,017
Средний объем герминативных центров	0,632±0,027	0,108±0,004

циональном отношении (рис. 2, 3). Это прежде всего касается лимфобластов. В последних зачастую выявлялись признаки апоптотического распада ядра с наличием свободно лежащих апоптозных телец (рис. 4).

Обсуждение. В результате проведенного исследования биоптического материала больных раком ЩЖ в сочетании с АИТ вы-

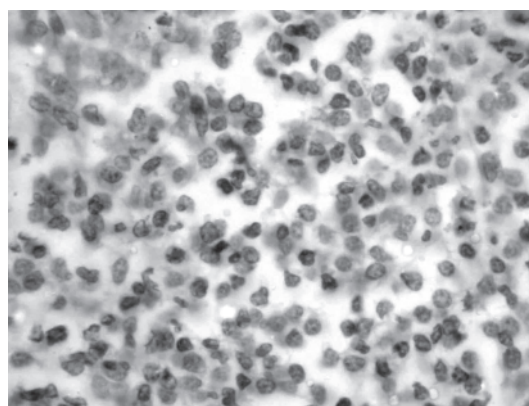


Рис. 2. Герминативный центр лимфоидного фолликула, располагающегося вдали от опухолевой ткани. Невысокий уровень морфофункциональной активности иммунобластов. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 1000$

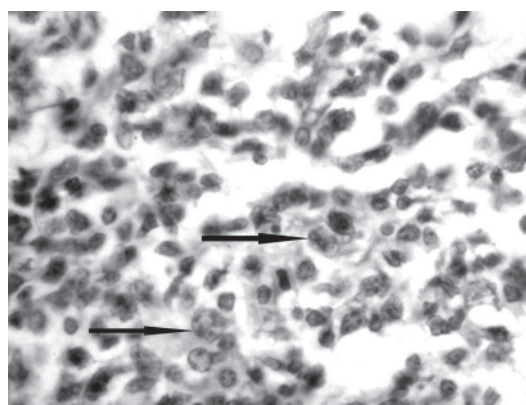


Рис. 3. Герминативный центр лимфоидного фолликула вблизи разрастаний раковых клеток. Высокий уровень морфофункциональной активности иммунобластов и макрофагов. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 1000$

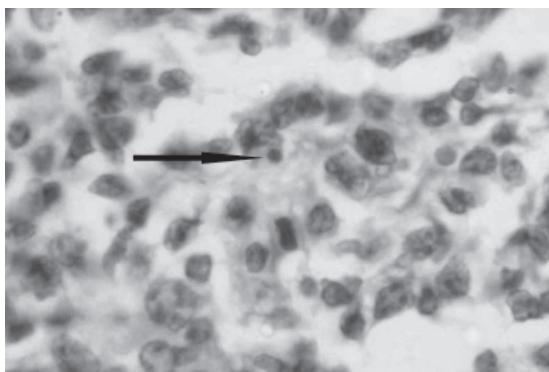


Рис. 4. Герминативный центр лимфоидного фолликула вблизи разрастаний раковых клеток: апоптотические изменения ядра иммунобласта, стрелкой указано апоптотическое тельце. Окраска гематоксилин-эозином. $\times 1300$

явлено явное преобладание женщин — 88,9 % всех наблюдений. Это обусловлено, по-видимому, тем, что в целом заболеваемость раком ЩЖ у женщин гораздо выше, чем у мужчин. Так, например, по данным М.А. Пальцева, Е.А. Когана и О.И. Тунцовой [5] в России заболеваемость раком ЩЖ составляет 0,96 на 100 000 мужчин (0,37 % от общей заболеваемости) и 3,09 на 100 000 женщин (2,08 % от общей заболеваемости). В Украине показатели заболеваемости мало отличаются от приведенных [6]. Пик заболеваемости раком ЩЖ на территории Украины, России и Белоруссии приходится на возраст 50–55 лет [1], в нашем исследовании средний возраст больных составил 53 года. Оценивая удельный вес различных гистологических типов рака ЩЖ, необходимо отметить, что наиболее часто АИТ сочетается с папиллярным раком — 66,7 % случаев, реже нами верифицирован фолликулярный рак — 22,2 % наблюдений, в единичных случаях медуллярный — 11,1 %. Высокая частота папиллярного рака в сочетании с АИТ обусловлена тем, что среди злокачественных поражений ЩЖ в целом папиллярный рак является преобладающим гистологическим типом [7]. Согласно литературным данным именно папиллярная форма рака ЩЖ является радиогенной [8].

При сравнительном гистологическом исследовании лимфоидных фолликулов как морфологического субстрата АИТ вдали от опухолевых разрастаний и непосредственно в местах контакта с опухолевыми клетками в последнем случае выявляются более незрелые лимфоидные узелки, имеющие меньший объем, с небольшими светлыми центрами размножения. В герминативных центрах фолликулов, располагавшихся вблизи опухоли, явно преобладают мак-

рофаги, тогда как вдали от опухолевых клеток в зонах размножения лимфоидных фолликулов — лимфоидные элементы. Аналогичное изменение клеточного состава герминативных центров лимфоидных фолликулов выявлено В.А. Туманским и Ю.В. Мартовицкой [3] при сравнительном изучении биоптатов ЩЖ от больных АИТ и биоптатов от больных раком ЩЖ на фоне АИТ.

В тех случаях, когда лимфоидные фолликулы располагались вблизи комплексов опухолевых разрастаний, в последних гистологически выявлялись признаки иммунологической атаки, вокруг опухолевых клеток обнаруживались лимфоциты с морфологическими проявлениями апоптоза. В ткани самих фолликулов вблизи опухоли обнаруживалось повышение морфофункциональной активности иммунобластов в герминативных центрах. В некоторых иммунобластах обнаруживался хроматолиз ядер, что, как известно, является предстадией апоптоза [9], обнаруживались единичные свободно лежащие апоптотические тельца. Подобные изменения можно расценивать как наличие «агрессии» со стороны раковых клеток и их попытку уклониться от иммунологической защиты путем разрушения иммунокомпетентной ткани. Кроме того, апоптоз ядер иммунобластов можно расценить как следствие выраженного усиления их морфофункциональной активности вплоть до истощенности функций и развития запрограммированной клеточной гибели.

Следовательно, влияние зоба Хашимото в данном случае можно расценивать как «благоприятное». Имеются сведения о более низком уровне агрессивности рака ЩЖ в сочетании с тиреоидитом, отмечено более благоприятное течение такой сочетанной патологии с более положительным прогнозом для больных [3]. Есть указания на более редкое развитие местных рецидивов и метастазов опухоли. В некоторых зарубежных публикациях даже предлагается только хирургическое лечение рака ЩЖ в сочетании с АИТ, без применения химио- или лучевой терапии [10]. Однако, данные о влиянии сопутствующего АИТ на развитие злокачественного процесса в ЩЖ весьма противоречивы и не дают оснований для изменения существующих стандартов лечения рака ЩЖ [11].

Выводы

На основании проведенного исследования можно сделать вывод о наличии тесных взаимоотношений между субстратом опухоли ЩЖ — раковыми клетками — и субстратом АИТ — иммунокомпетентной лим-

фоидной тканью. Характер этих взаимоотношений — агрессивный, о чем свидетельствует наличие в местах контакта опухоле-

вых клеток и клеток лимфоидного ряда признаков гибели путем некроза и путем апоптоза и тех, и других.

Список литературы

1. Хмельницкий О.К., Третьякова М.С., Киселев А.В. и др. Морфоэкологическая характеристика заболеваний щитовидной железы в различных регионах России и Белоруссии по данным операционного материала. Архив патологии 2000; 4: 19–27.
2. Караченцева Ю.Л., Гопкаловой Г.В., Кравчун Н.О. та ін. Особливості клініки, діагностики та лікування тиреопатій у ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС: Метод. рекомендації. Харків, 2002. 11 с.
3. Морфологічна діагностика аутоімунного тиреоїдиту і раку щитовидної залози та їх поєднання: Метод. рекомендації; За ред. В.А. Туманського, Ю.В. Мартовицкої: Київ, 2004.
4. Пальцев М.А., Золотаревский В.Б., Иванов А.А. Сравнительное изучение тиреоидита Хашимото и «очагового тиреоидита». Архив патологии 1999; 5: 46–51.
5. Пальцев М.А., Коган Е.А., Туңцова О.И. Иммуногистохимия биомолекулярных маркеров раннего рака щитовидной железы. Архив патологии 1997; 6: 18–23.
6. Богданова Т.И. Статистика и морфологическая характеристика рака щитовидной железы у детей и подростков Украины после аварии на Чернобыльской АЭС. Эндокринология 1996; 1: 49–63.
7. Лушников Е.Ф., Франк Г.А., Абросимов А.Ю., Ременник Л.В. Рак щитовидной железы у населения некоторых областей России после аварии на Чернобыльской АЭС. Архив патологии 1997; 5: 45–50.
8. Абросимов А.Ю., Лушников Е.Ф., Франк Г.А. Радиогенный (Чернобыльский) рак щитовидной железы. Архив патологии 2001; 4: 3–8.
9. Портянко А.С., Черствой Е.Д. Система FAS/FASL и ее значение для регуляции взаимоотношений опухоли и иммунной системы при папиллярном раке щитовидной железы у детей и подростков. Архив патологии 2003; 4: 18–21.
10. Di Pasquale M., Rothstein J.L., Palazzo J.P. Pathologic features of Hashimoto's-associated papillary thyroid carcinomas. Hum. Pathol. 2001; 32: 24–30.
11. Гульчий Н.В., Демидюк А.П., Аветисьян И.Л., Степаненко А.П., Сташук А.В. Сопряженность рака и опухолеподобных заболеваний щитовидной железы у жителей Киева и Киевской области: клинико-морфологические аспекты. Клиническая хирургия 1995; 11–12: 31–33.

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РАКА ЩИТОВИДНОЇ ЗАЛОЗИ В ПОЄДНАННІ З АУТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ

В.М. Горбенко, А.Ф. Яковцова, І.В. Сорокіна, О.В. Кихтенко

Вивчено особливості росту злоякісних пухлин в присутності аутоімунного тиреоїдиту. Встановлено, що в зоні контакту лімфоїдної тканини, що являє собою субстрат тиреоїдиту, та клітин пухлини виявляються ознаки загибелі і тих, і інших шляхом некрозу та апоптозу. Це слід розглядати як спробу пухлини відклонитися від імунологічного захисту шляхом руйнування імунокомпетентної тканини. Вплив зобу Хашимото в даному випадку слід розцінювати як сприятливий.

Ключові слова: рак щитовидної залози, аутоімунний тиреоїдит.

THE MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF THYROID CANCER IN COMBINATION WITH AUTOIMMUNE THYROIDITIS

V.N. Gorbenko, A.F. Yakovtsova, I.V. Sorokina, E.V. Kihlenko

Peculiarities of growth of malignant tumor in combination with autoimmune thyroiditis was studied. There are signs of destruction of cellular components by way of necrosis and apoptosis in both structural formations in region of contact of lymphoid tissue (component substrate of AIT) and tumor cells. It is possible to suspect, that tumor attempts to evade from immunological protection by destruction of immunocompetent tissue. The influence of autoimmune thyroiditis can be estimated as favourable in this case.

Key words: cancer of thyroid gland, autoimmune thyroiditis.

Поступила 28.12.04

УЛЬТРАСТРУКТУРА КЛЕТОК РЕСПИРАТОРНОГО ОТДЕЛА ЛЕГКИХ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ ПОСТЭМБОЛИЧЕСКОЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

*Е.О. Крахмалова, В.П. Невзоров**

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

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

Изучены ультраструктурные изменения респираторных и секреторных альвеолоцитов, аэрогематического барьера и макрофагов альвеол у пациентов с хронической постэмболической легочной гипертензией (ХПЭЛГ). Установлен ряд общих изменений со стороны респираторных альвеолоцитов, элементов аэрогематического барьера и секреторных альвеолоцитов, свидетельствующих о дегенеративных и деструктивных процессах, протекающих в этих клетках. Возникающие вследствие этого нарушения биоэнергетического обеспечения метаболизма клеток негативным образом влияют на внутриклеточный синтез, накопление и секрецию сурфактанта, что приводит к развитию дыхательной недостаточности при ХПЭЛГ. Проведенные исследования позволяют рассматривать патогенез развития ХПЭЛГ как результат целого комплекса нарушений не только со стороны сосудов малого круга кровообращения, но и со стороны респираторного отдела легких, приводящих к развитию дыхательной недостаточности и формированию хронического легочного сердца.

Ключевые слова: *хроническая постэмболическая легочная гипертензия, альвеолярный эпителий, аэрогематический барьер, ультраструктура, электронная микроскопия.*

Хроническая постэмболическая легочная гипертензия (ХПЭЛГ) является одним из исходов острой тромбоэмболии легочной артерии, когда в силу различных причин не происходит полного лизиса тромботических масс, попавших в легочные сосуды из системы верхней или нижней полых вен. ХПЭЛГ может стать причиной тяжелых гемодинамических расстройств и формирования хронического легочного сердца. Прогрессирование легочной гипертензии происходит по мере увеличения срока существования постэмболического поражения легочных артерий [1].

Морфологические изменения легочных артериальных сосудов при ХПЭЛГ выражаются в пролиферации интимы, гипертрофии меди, наличии микротромбов и реканализированных артерий [2, 3].

Гипертрофия меди и пролиферация интимы обнаруживаются не только в пораженных сосудах, но и в «здоровых» артериях из-за хронического повышенного давления на их стенки. Следствием этого является повреждение эндотелия легочных сосудов, сопровождающееся гиперактивностью веществ, обладающих вазоконстрикторными и проагрегантными свойствами [4].

Постоянным клиническим признаком ХПЭЛГ является одышка, степень выра-

женности которой прямо пропорциональна тяжести дыхательной и кардиальной недостаточности. В литературе достаточно хорошо описаны механизмы вазоконстрикции сосудов легких, роль сосудистого эндотелия в формировании ХПЭЛГ [5]. Вместе с тем изменения, развивающиеся в альвеолярном эпителии и альвеолярно-капиллярных мембранах, оказывают не меньшее влияние на прогрессирование дыхательной недостаточности при данной патологии [6].

Целью настоящего исследования было изучение ультраструктурных изменений альвеолоцитов, аэрогематического барьера и макрофагов альвеол у пациентов с ХПЭЛГ.

Материал и методы. Материалом для электронномикроскопического исследования послужили кусочки ткани интактных отделов легких, взятые во время оперативного вмешательства у 12 пациентов, средний возраст ($47,8 \pm 4,5$) лет, которые были госпитализированы для хирургического лечения легочных осложнений ТЭЛА. Из них у 6 была диагностирована карнификационная пневмония, у 4 — хроническая эмпиема плевры, у 2 — хронический геморрагический плеврит. В анамнезе все обследованные имели 1–3 эпизода ТЭЛА, причем во всех случаях один из эпизодов можно было классифицировать как массивную или суб-

массивную формы легочной эмболии. Перед проведением хирургического вмешательства всем пациентам была проведена эхокардиография в сочетании с импульсно-волновой доплерографией. По данным ультразвукового исследования систолическое давление в правом желудочке, измеренное по градиенту трикуспидальной регургитации, составило в среднем $(52,7 \pm 6,5)$ мм рт. ст.

Ткань легких для предварительной фиксации помещали в 3 % забуференный раствор глутарового альдегида при температуре 4 °С. Для более быстрого проникновения фиксатора в ткань в пробирках создавалось разрежение водоструйным насосом до того момента, пока воздух в альвеолах был вытеснен фиксатором, и кусочки ткани легких опускались на дно пробирки. После предварительной фиксации ткань отмывали в буферном растворе и помещали для окончательной фиксации в 1 % забуференный раствор четырехоксида осмия на 3–4 часа при температуре 4 °С. В дальнейшем кусочки ткани обезживали в спиртах возрастающей концентрации и ацетоне, пропитывали в смеси эпоксидных смол (эпон-аралдит) и заключали в блоки. Полимеризацию блоков производили в термостате при температуре 60 °С в течение 2 суток.

Из полученных блоков на ультрамикротоме УМТП-6, изготавливали ультратонкие срезы, монтировали их на электролитические сеточки и, после контрастирования цитратом свинца, изучали под электронным микроскопом ЭМВ-100 БР при ускорении напряжения 75 кв.

Результаты и их обсуждение. В результате комплексного изучения ультраструктуры всех компонентов, формирующих респираторный отдел легкого, у больных хронической постэмболической легочной гипертензией были обнаружены значительные дистрофические и деструктивные нарушения органелл.

В альвеолоцитах I типа обнаруживались округлые ядра с разрыхленной кариолеммой, хроматин которых находился в конденсированном состоянии и концентрировался вдоль ядерной мембраны. Отмечалось уменьшение количества органелл в перинуклеарной зоне, выраженное набухание митохондрий, дезорганизация и укорочение крист. Зернистый эндоплазматический ретикулум альвеолоцитов I типа был представлен в виде единичных мембран, на поверхности которых определялись немногочисленные рибосомы. Свободные рибосомы и полисомы в цитоплазме практически отсутствовали. Размеры и форма цистерн зер-

нистого эндоплазматического ретикулума варьировали в широких пределах. Отдельные участки мембран эндоплазматической сети были разрушены. В цитоплазме клеток содержалось незначительное количество микропиноцитозных пузырьков. Цитоплазматическая мембрана, выстилающая просвет альвеол, имела зоны деструкции, характеризовалась высокой электронной плотностью и была разрыхлена.

Выраженные ультраструктурные нарушения выявлены в эндотелиоцитах аэрогематического барьера. Их ядра приобретали вытянутую форму, хроматин ядра, хотя и сохранял мелкогранулярную структуру, неравномерно распределялся по площади среза. Наблюдалось повышение электронной плотности ядерной мембраны, а также сужение перинуклеарных пространств.

Цитоплазма эндотелиоцитов в перинуклеарной зоне содержала небольшое количество органелл, среди которых встречались деструктивно измененные митохондрии с небольшим количеством вакуолизованных крист и очагово разрушенными наружными мембранами. Нередко можно было наблюдать очаги разрушения ультраструктур эндотелиоцитов.

Указанные изменения являются причиной повышения проницаемости стенки капилляров, нарушений трансцеллюлярного транспорта веществ и диффузии газов. Наблюдалось существенное просветление гиалоплазмы и уменьшение содержания микропиноцитозных пузырьков. Нередко обнаруживался лизис плазматической мембраны, обреченной в просвет капилляра (рис. 1).

Указанные изменения свидетельствуют о существенных нарушениях метаболической активности эндотелиоцитов. Набухание цитоплазмы отростков альвеолоцитов I типа и эндотелиоцитов, составляющих аэрогематический барьер, значительным образом влияют на диффузию кислорода.

Во многих местах наблюдался феномен «прикрепления» к эндотелиоцитам эритроцитов, находившихся в просвете капилляра, с исчезновением в зоне контакта четкой структуры мембран эритроцитов и цитоплазматической мембраны эндотелиоцитов. Аналогичные нарушения были обнаружены и в зоне контакта цитоплазматической мембраны эндотелиоцитов с плазматическими мембранами тромбоцитов (рис. 2).

Выраженные дистрофические и деструктивные изменения были выявлены и в альвеолоцитах II типа. Их ядра приобретали несколько вытянутую форму, некоторые имели глубокие инвагинации кариолеммы.

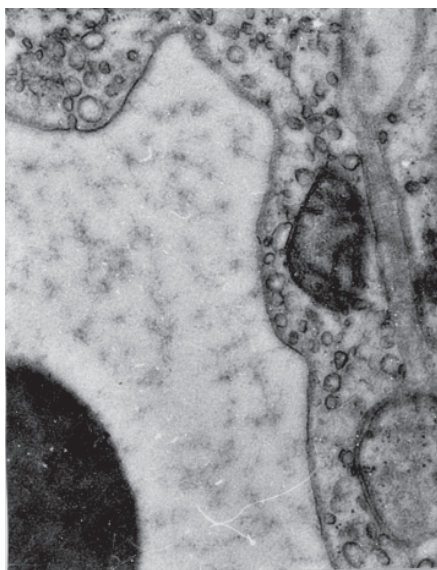


Рис. 1. Ультраструктура эндотелиоцитов аэрогематического барьера легких больных, подвергшихся хирургическому лечению осложнений ТЭЛА. Лизис наружных мембран митохондрий. $\times 49\ 000$

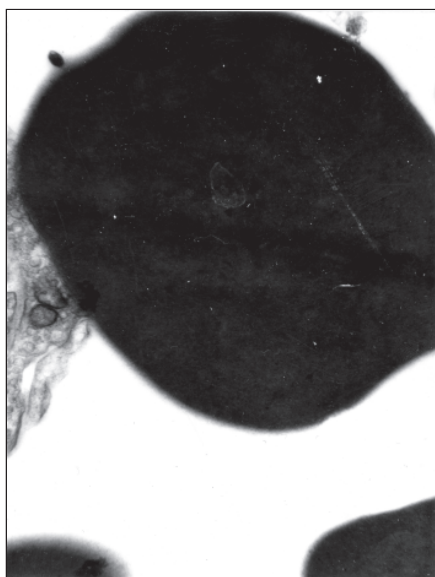


Рис. 2. Ультраструктура кровеносного капилляра альвеолы легких больных, подвергшихся хирургическому лечению осложнений ТЭЛА. Лизис мембраны эритроцита и плазмолеммы эндотелиоцита в месте их контакта. $\times 54\ 000$

Гранулы хроматина и рибонуклеопротеидов диффузно распределялись по площади среза ядра, отмечалось неравномерное расширение перинуклеарных пространств. Значительное количество альвеолоцитов II типа содержало очаги лизиса внутриклеточных мембран и органелл.

Митохондрии локализовались преимущественно в перинуклеарном отделе цитоплазмы, значительно варьировали по размерам и форме, матрикс митохондрий пред-

ставлял собой мелкозернистую субстанцию средней электронной плотности, зернистый эндоплазматический ретикулум практически отсутствовал. Наружная мембрана некоторых митохондрий была частично разрушена. Наблюдалась дезорганизация и вакуолизация крист (рис. 3).

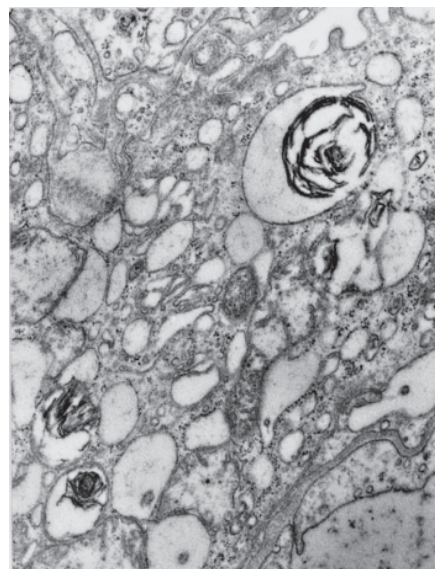


Рис. 3. Ультраструктура альвеолоцитов II типа легких больных, подвергшихся хирургическому лечению осложнений ТЭЛА. Деструкция внутриклеточных мембранных структур. $\times 33\ 000$

Обращало на себя внимание почти полное отсутствие в цитоплазме альвеолоцитов II типа мультивезикулярных телец, что является структурным подтверждением снижения белково-синтетической функции и нарушений фосфолипидного обмена, связанного с синтезом сурфактанта.

Мембранный компонент осмиофильных пластинчатых телец отличался высокой электронной плотностью. Скопления разрушенной цитофосфолипосом можно было обнаружить и в альвеолярном пространстве.

В альвеолярном пространстве обнаруживались десквамированные альвеолоциты II типа, с деструктивно измененными внутриклеточными мембранами и органеллами. В цитоплазме десквамированных альвеолоцитов наблюдался очаговый лизис плазматической мембраны, разрыхление и утолщение ядерной мембраны, разрушение крист митохондрий и присутствие больших электронно-прозрачных вакуолей. В них присутствовало небольшое количество осмиофильных пластинчатых телец, лишенных наружной мембраны. В альвеолярном пространстве выявлялись осмиофильные пластинчатые тельца.

Ультраструктурная организация альвеолярных макрофагов свидетельствовала об их высокой метаболической активности. Во всех отделах цитоплазмы в большом количестве присутствовали мелкие митохондрии с достаточно большим количеством крист. В цитоплазме альвеолярных макрофагов в большом количестве присутствовали свободные рибосомы и полисомы, осмиофильные включения, представленные лизосоноподобными структурами и фагосомами, с остатками фагоцитированного материала, деструктивно измененными фрагментами мембран и органелл, а также фагоцитированного сурфактанта (рис. 4).

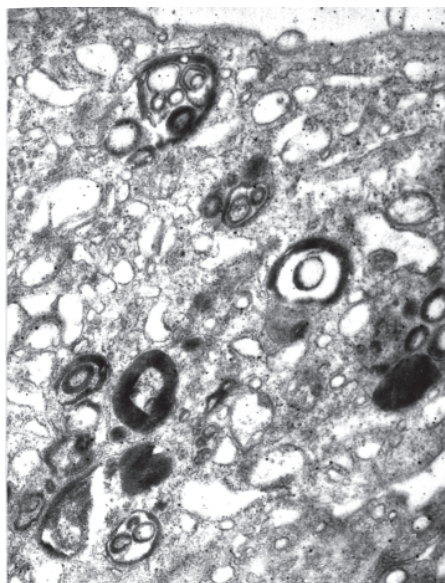


Рис. 4. Ультраструктура альвеолярных макрофагов легких больных, подвергшихся хирургическому лечению осложнений ТЭЛА. Увеличение количества рибосом, полисом и аутофагосом в цитоплазме. $\times 36\ 000$

Таким образом, выявленные изменения ультраструктуры альвеолоцитов I типа и эндотелиоцитов аэрогематического барьера у больных с ХПЭЛГ носят компенсаторно-приспособительный характер и отражают напряженность процессов трансцеллюлярного транспорта веществ. Совокупность этих изменений ведет к нарушениям проницаемости капиллярной стенки, трансцеллюлярного транспорта веществ и диффузии газов, что структурно выражается в умень-

шении количества микропиноцитозных пузырьков в цитоплазме этих клеток.

В результате проведенного анализа особенностей ультраструктурной архитектоники клеток респираторного отдела легких больных с ХПЭЛГ был установлен ряд общих изменений субмикроскопической организации клеточных элементов аэрогематического барьера и альвеолоцитов II типа, свидетельствующих о развитии дегенеративных и деструктивных процессов. Прежде всего это находит свое выражение в изменениях органелл, поддерживающих энергетический баланс — митохондриях, которые набухают, в них уменьшается количество крист, а иногда наступает и лизис наружных мембран.

Возникающие вследствие этого нарушения биоэнергетического обеспечения метаболических внутриклеточных процессов и снижение активности окислительно-восстановительных реакций приводят к существенным угнетениям синтетических процессов в альвеолоцитах II типа, что на ультраструктурном уровне проявляется уменьшением доли мембран зернистой эндоплазматической сети, расширением ее цистерн и уменьшением количества свободных и связанных с мембранами рибосом.

При ХПЭЛГ в просвете альвеол обнаруживается большое количество деструктивно измененных десквамированных альвеолоцитов, с разрушенными осмиофильными пластинчатыми тельцами, что существенным образом влияет на процесс синтеза сурфактанта, который, являясь стабильным комплексом, довольно чувствителен к воздействию различных экзо- и эндогенных факторов. Ультраструктурные нарушения органелл альвеолоцитов II типа свидетельствуют о резком нарушении его синтеза, накопления и секреции, что в конечном итоге приводит к развитию дыхательной недостаточности при ХПЭЛГ.

Проведенные исследования позволяют рассматривать патогенез развития ХПЭЛГ как результат целого комплекса нарушений не только со стороны сосудов малого круга кровообращения, но и со стороны респираторного отдела легких, приводящих к развитию дыхательной недостаточности и формированию хронического легочного сердца.

Список литературы

1. Савельев В.С. Флебология: Руководство для врачей. М.: Медицина, 2001. 664 с.
2. Коноплева Л.Ф. Легочная гипертензия. Этиология, патогенез, клиника. Лікування та діагностика 2001; 4: 29–35.
3. Wagenvoort C.A. Lung biopsy specimens in the evaluation of pulmonary vascular disease. Chest 1980; 77: 614–625.

4. *Tartulier M., Boutarin J., Ritz B.* Chronic pulmonary thromboembolism. *G. Ital. Cardiol.* 1984; 4 (11): 13–21.
5. *Есипова И.К.* Легкое в патологии. Новосибирск: Наука, 1975. 193 с.
6. *Гринни М.А.* Патопфизиология легких; Пер. с англ. М.: Бином, 2000. 315 с.

УЛЬТРАСТРУКТУРА КЛІТИН РЕСПІРАТОРНОГО ВІДДІЛУ ЛЕГЕНІВ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ ПІСЛЯЕМБОЛІЧНОЮ ЛЕГЕНЕВОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ

О.О. Крахмалова, В.П. Невзоров

Вивчені ультраструктурні зміни респіраторних та секреторних альвеолоцитів, аерогематичного бар'єра та макрофагальної ланки альвеол у пацієнтів із хронічною післяемболічною легеневою гіпертензією (ХПЕЛГ). Встановлено ряд загальних змін з боку респіраторних альвеолоцитів, елементів аерогематичного бар'єра та секреторних альвеолоцитів, що свідчать про дегенеративні й деструктивні процеси, які мають місце у цих клітинах. Виникаючі внаслідок цього порушення біоенергетичного забезпечення метаболізму клітин негативно впливають на внутрішньоклітинний синтез, накопичення та секрецію сурфактанту, що призводить до розвитку дихальної недостатності при ХПЕЛГ. Проведені дослідження дозволяють розглядати патогенез розвитку ХПЕЛГ як результат цілого комплексу порушень не тільки з боку судин малого кола кровообігу, але й з боку респіраторного відділу легенів, що призводить до розвитку дихальної недостатності й формуванню хронічного легеневого серця.

Ключові слова: хронічна післяемболічна легенева гіпертензія, альвеолярний епітелій, аерогематичний бар'єр, ультраструктура, електронна мікроскопія.

ULTRASTRUCTURE OF THE LUNG RESPIRATORY DEPARTMENT CELLS IN PATIENTS WITH CHRONIC POSTEMBOLIC PULMONARY HYPERTENSION

E.O. Krahmalova, V.P. Nevzorov

Ultrastructural changes of respiratory and secretory alveolocyttes, the arohematic barrier and macrofagal link of alveoles at patients with chronic postembolic pulmonary hypertension (CPEPH) have been investigated. A number of the general changes is established on the part of respiratory alveolocyttes, elements of arohematic barrier and secretory alveolocyttes, testifying about the degenerate and destructive processes proceeding in these cells. Arising from this infringements of biopower maintenance of a metabolism of cells influence in negative way to the endocellular synthesis, accumulation and secretion surfactant, that, finally, leads to the development of respiratory insufficiency at CPEPH. The lead researches allow to consider pathogenesis of the development of CPEPH as the result of the whole complex of infringements not only on the part of vessels of a small circle of blood circulation, but also on the part of a respiratory part easy, resulting to the development of respiratory insufficiency and the formation chronic pulmonary heart.

Key words: chronic postembolic pulmonary hypertension, alveolar epithelium, arohematic a barrier, ultrastructure, electronic microscopy.

Поступила 06.12.04

ТЕРАПІЯ

ИЗМЕНЕНИЕ ВАЗОАКТИВНЫХ ЭЙКОЗАНОИДОВ
ПРИ ЛЕЧЕНИИ ЦИПРОФИБРАТОМ
У БОЛЬНЫХ СТЕНОКАРДИЕЙ*П.Г. Кравчун, А.Н. Шелест**Харьковский государственный медицинский университет*

Изучено влияние ципрофибрата на состояние вазоактивных эйкозаноидов у 43 больных стабильной стенокардией. Установлено, что под его действием увеличивается уровень 6-кето-ПГФ_{1α} и ПГЕ₁ и снижается содержание тромбоксана В₂ и коэффициента ТхВ₂/6-кето-ПГФ_{1α}, что свидетельствует о положительных сдвигах баланса простаноидов. Отмечается также выраженное действие ципрофибрата на ПГЕ₁ и ПГФ_{2α}, особенно у больных с гиперлипопротеидемией IV типа. Более благоприятное воздействие на соотношение простаноидов при комбинированном лечении с пролонгированными нитратами или в сочетании с антагонистами кальция. Влияние ципрофибрата на систему вазоактивных эйкозаноидов является вторичным и обусловлено его гиполипидемическим действием.

Ключевые слова: стенокардия, гиперлипопротеидемия, холестерин, триглицериды, простагландины, ципрофибрат.

Среди гиполипидемических препаратов фибратам принадлежит одно из основных мест. Фибраты являются гиполипидемическими средствами, наиболее эффективно снижающими триглицериды [1]. Основное фармакодинамическое действие фибратов, короткоцепочечных жирных кислот, осуществляется путем усиления окисления жирных кислот в печени и мышцах. Это усиление окисления жирных кислот сопровождается повышенным образованием кетоновых тел и приводит к уменьшению образования липопротеидов, богатых триглицеридами. Увеличение окисления жирных кислот в мышцах приводит к активации липопротеидлипазы и повышению захвата жирных кислот [2].

Прямым показанием к назначению фибратов является высокая триглицеридемия, хотя эти препараты весьма эффективны и при комбинированных гиперлипопротеидемиях. Кроме благоприятного гиполипидемического эффекта фибратов на течение атеросклероза можно предположить наличие влияния фибратов на синтез фармакодинамических активных веществ, источником образования которых являются жирные кислоты. В первую очередь это касается эйкозаноидов [3, 4].

Имеются единичные работы [5], где анализируется взаимодействие различных функциональных (гуморальных и клеточ-

ных) компонентов, играющих важную роль в атеротромбогенезе в процессе фармакологической коррекции.

Целью нашего исследования было изучение влияния новых гиполипидемических средств (ципрофибрата) на состояние вазоактивных эйкозаноидов и функции тромбоцитов, возможные механизмы их клинической значимости в динамике лечения больных стабильной стенокардией.

Материал и методы. Было обследовано 43 больных стабильной стенокардией II–III функционального класса в возрасте 45–73 лет. Диагноз устанавливался по совокупным анамнестическим, клиническим, биохимическим и инструментальным данным. Мужчин было — 35, женщин — 10. У 10 больных установлена гиперлипопротеидемия (ГЛП) IIА типа, у 19 — IIБ типа и у 14 — IV типа. Нами был использован ципрофибрат после окончания периода «плацебо» (4 недели) в дозе 20 мг 1 раз в день с ужином с возможным увеличением дозы препарата до 40 мг в сутки через 4 или 8 недель (длительность лечения составляла до 12 недель).

Показатели липидного обмена (общий холестерин — ОХС, липопротеиды высокой плотности — ЛПВП, триглицериды — ТГ) определяли ферментативным методом на анализаторе «Corona» (Швеция) наборами фирмы Boehringer Mannheim (Австрия). Холестерин липопротеидов низкой плотности

(ХС ЛПНП) рассчитывали по формуле Friedwald. Концентрацию в крови Апо-А1 и Апо-В определяли твердофазным иммуноферментным методом на приборе фирмы Flow (Англия).

Динамику вазоактивных эйкозаноидов (простагландины: ПГЕ₁, ПГФ_{2α}, 6-кето-ПГФ_{1α} — стабильный метаболит простациклина), тромбоксан В₂ и лейкотриены В₄ и С₄/Д₄/Е₄ определяли в крови наборами для иммуноферментного анализа «Аспид» (Россия) и Н 1525 (Венгрия).

Результаты и их обсуждение. Лечение ципрофибратом 43 больных ИБС характеризовалось изменением содержания показателей простациклин-тромбоксановой системы следующим образом (таблица). Уровень ТхВ₂ в плазме крови незначительно снизился с (172,49±58,80) до (166,26±90,50) пг/мл (на 1,6 %). Содержание 6-кето-ПГФ_{1α} умеренно увеличилось со (142,8±27,2) до (152,6±45,7) пг/мл (на 7,0 %). При этом величина коэффициента ТхВ₂/6-кето-ПГФ_{1α} уменьшилась на 16,4 %. Отмечено также сниже-

ние содержания ПГФ_{2α} в плазме крови с (281,6±78,1) до (246,65±79,60) пг/мл (на 13,9 %), увеличилось содержание ПГЕ₁ с (478,50±96,41) до (529,3±136,7) пг/мл (на 10,6 %). Значение коэффициента ПГФ_{2α}/ПГЕ₁ в результате снизилось на 40,4 % (p<0,05). Уровень лейкотриенов плазмы крови на фоне терапии ципрофибратом изменялся незначительно.

Анализом содержания изучаемых метаболитов арахидоновой кислоты под влиянием гиполипидемической терапии ципрофибратом в зависимости от пола было установлено, что в целом у женщин изменения соотношения простаноидов на фоне лечения были выражены более значимо. У мужчин содержание ТхВ₂ в плазме крови существенно не изменилось — снизилось только на 1,1 %, а в подгруппе больных женского пола — на 9,8 %. Содержание 6-кето-ПГФ_{1α} у мужчин после 12 недель лечения увеличилось на 4,6 %, у женщин — примерно на 15,6 %. Индексы ТхВ₂/6-кето-ПГФ_{1α} и ПГФ_{2α}/ПГЕ₁ после 8 и 12 недель лечения

Содержание простаноидов плазмы крови у больных с разным фенотипом ГЛП при лечении ципрофибратом (M±m)

Показатель	До лечения	Через 12 недель лечения	Изменение, %
<i>ГЛП IIA тина (n=10)</i>			
ПГФ _{2α} , пг/мл	258,40±94,02	287,92±78,65	+11,8
ПГЕ ₁ , пг/мл	484,19±135,79	504,63±151,44	+5,9
6-кето-ПГФ _{1α} , пг/мл	141,04±20,54	138,20±35,55	-1,0
ТхВ ₂ , пг/мл	166,96±77,9	144,12±44,12	-12,6
ПГФ _{2α} /ПГЕ ₁	0,68±0,47	0,56±0,17	-15,2
ТхВ ₂ /6-кето-ПГФ _{1α}	1,44±0,61	1,17±0,65	-18,7
<i>ГЛП IIB тина (n=19)</i>			
ПГФ _{2α} , пг/мл	291,10±71,12	537,29±76,92	-20,0*
ПГЕ ₁ , пг/мл	498,67±113,63	528,21±164,21	+6,3
6-кето-ПГФ _{1α} , пг/мл	131,37±24,86	154,95±49,17	+19,4*
ТхВ ₂ , пг/мл	173,34±53,67	181,61±121,38	+5,9
ПГФ _{2α} /ПГЕ ₁	0,67±0,28	0,46±0,18	-40,3*
ТхВ ₂ /6-кето-ПГФ _{1α}	1,64±0,63	1,45±0,61	-9,8
<i>ГЛП IV тина (n=14)</i>			
ПГФ _{2α} , пг/мл	265,21±77,31	192,31±52,19	-26,0
ПГЕ ₁ , пг/мл	418,22±118,68	558,38±164,58	+34,3
6-кето-ПГФ _{1α} , пг/мл	173,54±30,96	167,43±47,18	-2,0
ТхВ ₂ , пг/мл	181,39±16,68	171,43±34,56	-3,6
ПГФ _{2α} /ПГЕ ₁	0,76±0,38	0,35±0,12	-52,9*
ТхВ ₂ /6-кето-ПГФ _{1α} , пг/мл	1,33±0,26	1,20±0,39	-4,0

* p<0,05.

уменьшились у мужчин на 7,1 и 40,4 % соответственно. У женщин эти изменения составили 26,6 и 75,4 %. Такие изменения содержания простагландинов под действием препарата, возможно, связаны с половыми различиями. Однако у мужчин, включенных в исследование, в целом была выше выраженность клинических проявлений ИБС, существенно больше лиц, перенесших инфаркт миокарда, и больных со стенокардией напряжения высоких функциональных классов. Кроме того, у мужчин терапия коронарной недостаточности была более интенсивная, и эта сопутствующая терапия больных разного пола, возможно, обусловлена различным характером изменений простаноидов. При анализе характера изменений эйкозаноидов различных возрастных групп не было зарегистрировано существенных различий содержания простаноидов в плазме крови, хотя степень выраженности изменений была выше в подгруппе больных, возраст которых составлял 60 лет и более.

Анализ гиполипидемического эффекта ципрофибрата и соотношения простаноидов и простагландинов показал, что корреляция между выраженностью изменений баланса простаноидов и гиполипидемической эффективностью препарата отсутствует. Это можно объяснить тем, что между гипохолестеринемическим и гипотриглицеридемическим эффектами, с одной стороны, и его действием на регуляторные системы сосудистого гомеостаза (в частности на синтез вазоактивных эйкозаноидов), с другой стороны, отсутствует прямая зависимость. Комплексный характер такой взаимосвязи и взаимозависимости обуславливает необходимость учета многих факторов: функционального состояния тромбоцитарного гомеостаза, систем поддержки функциональной целостности эндотелия и влияния фибратов на обмен жирных кислот, являющихся достаточно далекими предшественниками синтеза эйкозаноидов и отсутствия непосредственного ингибирующего влияния фибратов на ферментативные системы каскада этого синтеза.

В подгруппах больных с ГЛП ПА, ПБ и IV типов после 12 недель лечения ципрофибратом изменения содержания эйкозаноидов имеют благоприятный характер (таблица). Наблюдается статистически недостоверное снижение значения коэффициента $TxB_2/PGF_{1\alpha}$ на 4,0–10,9 %, особенно при ГЛП ПА типа. Существенно большие изменения претерпело изменение содержания PGE_1 и $PGF_{2\alpha}$ в сторону увеличения их содержания, из-за чего индекс $PGF_{2\alpha}/PGE_1$ у больных с ГЛП ПА и ГЛП ПБ типов

снижался в среднем на 16,2–40,9 %: более значимое снижение индекса установлено при ГЛП IV типа. Существенных различий в изменениях уровня лейкотриенов плазмы крови на фоне терапии ципрофибратом у больных с разными фенотипами ГЛП не было установлено.

Содержание простаноидов при лечении ципрофибратом зависело также от уровня ОХС. У больных с исходно более высокими значениями ОХС при лечении ципрофибратом отмечались менее выраженные изменения содержания простагландинов плазмы крови, чем у больных с исходным уровнем ОХС ниже 5,2 ммоль/л. При исходном уровне ОХС ниже 5,2 ммоль/л значение коэффициента $TxB_2/6\text{-кето-}PGF_{1\alpha}$, отражающего соотношение простагландина и тромбоксана, снизилось на 26 %, а при исходных значениях ОХС 5,2 ммоль/л и выше — на 12,8 % ($p > 0,1$). Соответствующие показатели для индекса $TxB_2/6\text{-кето-}PGF_{1\alpha}$ — 41 % и 28 % соответственно ($p < 0,05$ в обоих случаях).

Более значимые благоприятные фармакодинамические эффекты ципрофибрата на баланс простаноидов плазмы крови у больных с относительно более низкими исходными значениями ОХС можно объяснить более существенным влиянием изменений метаболизма жирных кислот под действием ципрофибрата. Кроме того, гиперхолестеринемия изменяет вязкостно-упругие свойства клеточных мембран, их жесткость и снижает эффективность функционирования ряда мембранных биологических систем, участвующих в синтезе простаноидов и простагландинов [6]. Относительное снижение содержания ОХС у таких больных может быть дополнительным фактором как менее активного функционирования механизмов обратного транспорта холестерина, так и синтеза простаноидов и простагландинов. Эти изменения характерны как для мембран эндотелиальных клеток, так и для плазматических мембран тромбоцитов и эндотелия [7], имеющих важное значение для реализации спектра физиологических и патологических функций этого типа клеток.

При лечении ципрофибратом также отмечено повышение ХС ЛПВП. После 12 недель лечения ципрофибратом уровень ХС ЛПВП увеличился в подгруппе больных с высокой исходной гиперхолестеринемией и вырос на 3,8 % ($p > 0,1$), в то время как при исходных значениях ОХС ниже 5,2 ммоль/л ХС ЛПВП уже через 8 недель увеличился с $(1,11 \pm 0,08)$ до $(1,21 \pm 0,09)$, а через 12 недель лечения это увеличение составило более 6 % ($p < 0,05$).

Сопоставление изменений уровня простаноидов и ХС ЛПВП позволило установить, что закономерности изменений показателей липидного обмена и вазоактивных метаболитов арахидоновой кислоты характеризуются однонаправленностью. При изучении особенностей динамики содержания простаноидов на фоне лечения ципрофибратом в зависимости от исходного содержания ХС ЛПВП отмечено увеличение содержания метаболита простаглицлина и простаглицлана E_1 .

Функция эйкозаноидов и их участие в процессах, возникающих при ишемии миокарда, не могут быть решены однозначно и остаются предметом дискуссий [3]. Увеличение локальной продукции этих биологически активных веществ является реакцией на повреждение тканей любого генеза. При инфаркте миокарда вследствие болевой ишемии в участках тканевого повреждения образуются вазодилататорные простаглицлины и простаглицлин (PGI_2), а за счет активации тромбоцитов и лейкоцитарной инфильтрации образуются также значительные количества тромбосана и лейкотриенов.

Источником синтеза эйкозаноидов является арахидоновая кислота, поступающая в процессе обмена фосфолипидов. Отсутствие пропорциональной зависимости между тканевым уровнем арахидоновой кислоты и количеством образуемого простаглицлина свидетельствует о том, что накопление арахидоновой кислоты и образование простаглицлина лимитировано ферментативным каскадом и происходит в разных местах с участием разных систем. Содержание арахидоновой кислоты и синтез простаглицлинов наибольшие в миоцитах, синтез же простаглицлина происходит главным образом в сосудистой стенке. Простаглицлин вызывает вазодилатацию и одновременно оказывает цитопротекторное действие. В противоположность этому тромбосан, лейкотриены и вазоспастические простаглицлины увеличивают тонус гладких мышц сосудистой стенки. Лейкотриены, кроме того, увеличивают проницаемость сосудов.

С этой точки зрения, нарушения обмена арахидоновой кислоты у больных с острым инфарктом миокарда или нестабильной стенокардией, у которых отмечено повышение ее уровня в сыворотке крови и тромбоцитах и образование TxA_2 и простаглицлина могут преобладать фармакодинамические проагрегантные и вазоспастические эффекты системы простаглицлин-тромбосан в целом. Об этом также свидетельствует соотношение 6-кето- $PGF_{1\alpha}/TxV_2$ в плазме крови в сторону преобладания

TxA_2 . Кроме того, тромбоциты таких больных менее чувствительны к стимуляции простаглицлином [6].

Оценка изменений содержания простаглицлинов на фоне проводимой гиполлипидемической терапии ципрофибратом в связи с клиническими проявлениями ИБС подтвердила концепцию преобладания тромбосанзависимых эффектов. Изменение соотношения простаноидов в динамике гиполлипидемической терапии у больных с ИБС, в том числе и с постинфарктным кардиосклерозом, и лиц без клинических проявлений ИБС в целом является благоприятными и существенно более выраженными у больных с более тяжелым клиническим течением ИБС [1]. Эти эффекты не могут быть полностью отнесены на счет влияния терапии ципрофибратом, так как он не был использован в качестве монотерапии. Каждый из больных лечился ципрофибратом в сочетании с антиангинальными препаратами в индивидуально подобранных дозах.

Анализ действия ципрофибрата на содержание простаноидов периферической крови у больных, получавших различную сопутствующую антиангинальную терапию показал, что наиболее выраженные изменения содержания TxV_2 (-21,4 %) наблюдались при сочетании его с комбинацией «антагонисты кальция + нитраты». При этом отмечалось также существенное снижение коэффициентов $TxV_2/6$ -кето- $PGF_{1\alpha}$ (-35,8 %) и $PGF_{2\alpha}/PGE_1$ (-29,3 %). Значение коэффициента $TxV_2/6$ -кето- $PGF_{1\alpha}$ уменьшалось при использовании почти всех сочетаний, за исключением ципрофибрата и антагонистов кальция. По имеющимся данным, можно только высказать предположение о наличии взаимодействия лекарственных препаратов, влияющих на синтез и содержание в крови вазоактивных простаноидов.

Следует отметить, что наиболее выраженные благоприятные эффекты лечения были установлены при назначении ципрофибрата с пролонгированными нитратами и антагонистами кальция. Можно думать, что полученные результаты отражают суммарный благоприятный эффект ципрофибрата, нитратов и антагонистов кальция на системы регуляции гомеостаза сосудистой стенки, образование вазодилататорных веществ, установленных для каждой из перечисленных групп препаратов [4].

Оценка корреляционной зависимости содержания эйкозаноидов плазмы крови в процессе лечения ципрофибратом и исходных значений показателей липидного обмена, тромбоцитарного гемостаза, содержа-

ния простаноидов, лейкотриенов и стероидных гормонов, а также количественных клинико-демографических показателей (возраст, пол, вес, частота приступов стенокардии и др.) позволила установить, что содержание TxB_2 после 12 недель лечения ципрофибратом положительно коррелировало с исходным содержанием аполипопротеина В в плазме крови ($r=0,42$, $p=0,043$) и отрицательно коррелировало с исходным содержанием аполипопротеина A_1 в плазме крови ($r=-0,34$, $p=0,021$), показателем процента дезагрегации тромбоцитов ($r=-0,27$, $p=0,33$, $p>0,05$).

Изменение содержания PGE_1 в плазме крови больных с гиперлипидемиями после 12 недель лечения ципрофибратом положительно коррелировало с исходными значениями этого показателя ($r=0,26$, $p=0,041$) и отрицательно — с исходными значениями индекса $\text{PGF}_{2\alpha}/\text{E}_1$ ($r=-0,31$, $p=0,32$).

Список литературы

1. Жданова И.В., Барац С.С., Цвиренко С.В. и др. Влияние различных гиполипидемических препаратов на показатели гемостаза и микроциркуляцию при лечении атеросклероза. Кардиология 2001; 4: 8–11.
2. Беркович О.А., Баженова Е.А., Волкова Е.В. и др. Влияние терапии фенофибратом на эндотелиальную дисфункцию у больных с перенесенным инфарктом миокарда в молодом возрасте. Тер. архив 2002; 1: 43–47.
3. Чазов Е.И. К вопросу об атеротромботической болезни. Кардиология 2001; 4: 4–7.
4. Sanchez de Miguel L., Monton M., Arriero M.M. et al. Effect of triflusal on human platelet aggregation and secretion: role of nitric oxide. Rev. Esp. Cardiol. 2000; 53: 205–211.
5. Meyer F.P., Tonkin A., Hunt D., Simes J.R. Pravastatin and coronary heart disease. N. Engl. J. Med. 1999; 340, 14: 1115–1117.
6. Pedrano J. Long-term desensitization of platelet LDL receptor by high VLDL levels. Effects of gemfibrozil treatment. Atherosclerosis 1997; 134: 185.
7. Freedman J.E., Loscalzo J., Benoit S.E. et al. Decreased platelet inhibition by nitric oxide in two brothers with a history of arterial thrombosis. J. Clin. Invest. 1996; 97: 979–987.

ЗМІНИ ВАЗОАКТИВНИХ ЕЙКОЗАНОЇДІВ ПРИ ЛІКУВАННІ ЦИПРОФІБРАТОМ ХВОРИХ НА СТЕНОКАРДІЮ П.Г. Кравчун, О.М. Шелест

Вивчено вплив ципрофібрату на стан вазоактивних ейкозаноїдів у 43 хворих на стабільну стенокардію. Встановлено, що під його дією підвищується рівень 6-кето- $\text{PGF}_{1\alpha}$ і PGE_1 і знижується вміст тромбоксану B_2 і коефіцієнта $\text{TxB}_2/6$ -кето- $\text{PGF}_{1\alpha}$, що свідчить про позитивні зрушення балансу простаноїдів. Відмічається також виражена дія ципрофібрату на PGE_1 і $\text{PGF}_{2\alpha}$, особливо у хворих з гіперліпопротеїдемією IV типу. Більш виражені сприятливі впливи ципрофібрату на співвідношення простаноїдів при комбінованому лікуванні пролонгованими нітратами чи антагоністами кальцію. Вплив ципрофібрату на систему вазоактивних ейкозаноїдів є вторинним і зумовлений його гіполіпідемічною дією.

Ключові слова: стенокардія, гіперліпопротеїдемія, холестерин, тригліцериди, простагландини, ципрофібрат.

CHANGES OF VASOACTIVE EUCOSANOIDS DURING TREATMENT BY CIPROFIBRATE IN PATIENTS WITH ANGINA PECTORIS

P.G. Kravchun, A.N. Shelest

In 43 patients with stenocardia ciprofibrat leads to the increasement of levels of 6-keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$ and PGE_1 with the decreasement of thromboxane B_2 and of the coefficient $\text{TxB}_2/6$ -keto- $\text{PGF}_{1\alpha}$, that characterize positive changes in prostanoids balance. Its influence on PGE_1 and $\text{PGF}_{2\alpha}$ is notable, especially in patients with HLP of type IV. Most positive effects of changes in prostanoid ratio in plasma of peripheral blood take place in combination with prolonged nitrates and calcium antagonists that is connected with changes in functional state of endothelium. Favourable effects of ciprofibrat on the eucosanoid system are secondary and they are caused by hypolipidaemic influence of the drug.

Key words: angina pectoris, hyperlipoproteidaemia, cholesterol, triglycerids, prostaglandins, ciprofibrate.

Поступила 10.01.05

СОСТОЯНИЕ РЕНИН-АНГИОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ, ХРОНИЧЕСКИМИ ГЕПАТИТАМИ И ПРИ ИХ СОЧЕТАНИИ

Л.В. Журавлева

Харьковский государственный медицинский университет

Изучены эхокардиографические параметры, а также активность ренина и концентрация альдостерона в сыворотке крови у больных гипертонической болезнью (ГБ) II стадии, хроническим гепатитом (ХГ) и ГБ II стадии в сочетании с ХГ. Масса миокарда левого желудочка (ММЛЖ) у больных II стадии в сочетании с ХГ была достоверно выше, чем у больных ГБ II стадии и у больных ХГ. Выявлена корреляционная связь между повышением активности ренина плазмы и ММЛЖ и концентрацией альдостерона в сыворотке крови и ММЛЖ у больных всех трех групп. Активность ренина плазмы у больных ГБ II стадии с сопутствующими ХГ была достоверно выше, чем у больных ГБ II стадии и у больных ХГ. Концентрация альдостерона в сыворотке крови у больных ГБ II стадии с сопутствующими ХГ была выше, чем у больных двух других групп, однако это различие было недостоверным.

Ключевые слова: гипертензивное сердце, ренин-ангиотензин-альдостероновая система, хронические гепатиты.

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС) — это многокомпонентная энзимо-гормональная система, которая играет ключевую роль в регуляции артериального давления (АД) и объема жидкостей в организме. РААС вносит существенный вклад в патогенез артериальной гипертензии (АГ) и ее сердечно-сосудистых осложнений. Главные звенья этой системы — ангиотензин II и альдостерон — взаимодействуют со специфическими клеточными рецепторами, широко представленными в организме, и дают множество эффектов.

Ангиотензин II вызывает активацию моноцитов, повышение захвата холестерина липопротеидов низкой плотности, стимуляцию пролиферации гладкомышечных клеток, повышение агрегации тромбоцитов, дисфункцию эндотелия. Альдостерон потенцирует эффект катехоламинов, обуславливает дефицит магния и увеличение частоты желудочковых аритмий, фиброз миокарда, пролиферацию эндотелия, гладкомышечных клеток, ремоделирование сосудов и миокарда.

При исследовании функционального состояния РААС у больных АГ выявлена тесная корреляционная связь между активностью ренина и уровнем ангиотензина II плазмы крови, а также между уровнем ангиотензина II и концентрацией альдостерона в плазме крови. Характерно, что степень корреляции возрастала с прогрессировани-

ем степени тяжести АГ или в случае осложнения течения заболевания хронической сердечной недостаточностью [1, 2].

При изучении взаимосвязи активности ренина и альдостерона со структурой и функцией миокарда левого желудочка у больных АГ было выявлено, что состояние диастолической дисфункции левого желудочка связано с активностью ренина крови, а степень гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) — с активностью альдостерона [3, 4]. Таким образом, есть основания полагать, что РААС вносит свою лепту в формирование «гипертензивного сердца».

Гипертензивное сердце — это кардиогемодинамическая аномалия, которая включает в себя гипертрофию миокарда, увеличение объемных параметров камер сердца, поражение коронарных сосудов, диастолическую и систолическую дисфункцию, развитие сердечной недостаточности [5]. В основе развития этого симптомокомплекса лежит ремоделирование миокарда, которое определяется как изменение структуры (увеличение массы миокарда, фиброз стромы, дилатация полостей, нарушение геометрических характеристик желудочков сердца), и как дисфункция сердца в ответ на утрату части жизнеспособного миокарда или повреждение нагрузкой [6, 7]. Наиболее распространенной является классификация типов ремоделирования сердца по A. Ganau и R.B. Devereux [8], согласно ко-

торой выделяют 4 геометрических варианта ремоделирования левого желудочка на основании величины индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и относительной толщины стенки левого желудочка (ОТСЛЖ).

Печень играет важную роль в функционировании РААС: в гепатоцитах осуществляется синтез ангиотензиногена, катаболизм ренина. Альдостерон синтезируется в клетках клубочковой зоны надпочечников из холестерина, поступающего в организм с пищей или синтезируемого в печени. 40–50 % синтезированного альдостерона присутствует в кровотоке в свободной форме, а остальная часть — в связанной с альбуминами или кортизолсвязывающим глобулином. Биологически активны лишь свободные формы альдостерона. Поэтому при уменьшении количества транспортных белков (например, при поражении печени) возможно чрезмерное воздействие гормона на ткани, несмотря на его нормальную общую концентрацию в крови [9]. Печень имеет существенное значение в инактивации альдостерона. Альдостерон превращается в тетрагидропроизводное за счет восстановления кольца А. Этот метаболит нерастворим в воде и экскретируется с мочой или желчью в виде конъюгаты с глюкуроновой кислотой [10]. При заболеваниях печени эта функция выпадает; по-видимому, одновременно происходит индукция ферментов, участвующих в синтезе гормона, и возникают условия для развития вторичного гиперальдостеронизма. [11]. При этом источником повышения концентрации альдостерона в сыворотке крови может быть не только увеличение синтеза и секреции, но и снижение метаболического клиренса в печени [12].

Нарушение системной гемодинамики при болезнях печени коррелирует с изменениями показателей печеночного кровотока и встречается более чем у 90 % больных [13, 14]. У пациентов с заболеваниями печени из-за образования портосистемных коллатералей развиваются нарушения наполнения центрального венозного и артериального русла, гипоксия внутренних органов, в том числе почек, что приводит к активации РААС. Появление указанных гемодинамических сдвигов отмечается уже на ранних этапах развития портальной гипертензии [15]. Возникающие изменения портально-печеночного кровотока у больных диффузными заболеваниями печени не только являются индикатором этих болезней, но и сами способствуют альтерации ткани печени [16]. Нарушение системной гемодинамики

и метаболических процессов при сочетании АГ и хронических заболеваний печени недостаточно изучены. Вместе с тем углубление понимания этих взаимно усугубляющих состояний может пролить свет на роль печени в модуляции трофических процессов при формировании ГС.

Материал и методы. Обследовали 3 группы больных: 1-я — 126 больных гипертонической болезнью (ГБ) II стадии, 2-я — 40 больных хроническим гепатитом (ХГ), 3-я — 43 больных ГБ II стадии в сочетании с ХГ. Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц. У всех обследованных больных определяли активность ренина и концентрацию альдостерона в сыворотке крови радиоиммунным методом с помощью тест-системы наборов производства фирмы «Cis bio international» (Франция). Эхокардиографическое исследование производилось с применением ультразвукового аппарата «Aloka-SSD-280».

Результаты. При изучении эхокардиографических показателей у больных ГБ II стадии было установлено достоверное увеличение показателей конечно-систолического и конечно-диастолического объемов (КСО и КДО), минутного объема крови (МОК), а также снижение показателей скорости укорочения циркулярных волокон миокарда (V_{cf}^{c-1}), ударного объема (УО) и фракции выброса (ФВ). Отмеченные изменения отражают нарушение систолической функции сердца. Выявлено также достоверное повышение индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и коэффициента относительной толщины стенки (ОТС) левого желудочка более 0,45, что может свидетельствовать о развитии концентрической гипертрофии левого желудочка (таблица).

У больных ХГ установлено достоверное увеличение показателей КДО, КСО и снижение УО, МОК и ФВ в сравнении с показателями контрольной группы. Изменение показателей, отражающих систолическую функцию сердца (УО, МОК, ФВ), происходило без изменения степени укорочения переднезаднего размера левого желудочка в систолу и скорости укорочения циркулярных волокон миокарда, что свидетельствует о достаточных компенсаторных возможностях сократимости миокарда. Показатель ИММЛЖ у больных ХГ имел тенденцию к увеличению, а ОТС левого желудочка был более 0,45, что может свидетельствовать о формировании концентрического ремоделирования (таблица).

У больных ГБ II стадии в сочетании с ХГ установлено достоверное повышение пока-

Основные эхокардиографические показатели у больных гипертонической болезнью (ГБ) II стадии, хроническим гепатитом (ХГ) и гипертонической болезнью II стадии в сочетании с хроническим гепатитом ($M \pm m$)

Показатель	Контрольная группа (n=20)	ГБ II стадии (n=126)	ХГ (n=40)	ГБ II стадии + ХГ (n=43)
КСО, см ³	44,60±0,25	70,30±0,49*	58,40±0,63*	82,30±0,72* ^{#@}
КДО, см ³	121,00±1,12	163,20±1,41*	139,20±1,12*	177,30±1,18* [#]
УО, см ³	76,40±1,02	92,90±1,08*	80,80±0,62*	95,00±0,71* [#]
МОК, л/мин	5,50±0,08	7,00±0,07*	5,72±0,07*	6,84±0,06* ^{#@}
ФВ, %	63,00±0,78	56,00±0,53*	58,00±0,50	53,00±0,52*
V_{cf}^{c-1} , см/с	0,90±0,09	0,82±0,05*	0,68±0,05	0,58±0,03* [#]
КДР, см	4,81±0,06	5,36±0,06*	5,19±0,06*	5,53±0,08*
КСР, см	3,35±0,03	3,63±0,03*	3,42±0,03	3,89±0,04*
ТЗСЛЖД, см	0,98±0,03	1,36±0,04*	1,20±0,03*	1,48±0,04* ^{#@}
ТМЖПД, см	0,88±0,03	1,21±0,03*	1,07±0,02*	1,24±0,03*
ММЛЖ, г	152,50±1,34	226,20±2,06*	166,60±1,27*	238,00±1,55* ^{#@}
ИММЛЖ, г/м ²	82,90±0,68	129,20±1,34*	90,50±1,53	131,40±1,54* ^{#@}
ОТСЛЖ	0,38±0,01	0,47±0,01*	0,46±0,01*	0,46±0,02*

Примечание. $p < 0,05$: * в сравнении с контролем, # в сравнении с ГБ II стадии, @ в сравнении с ХГ.

зателей КСО, КДО, МОК, а также снижение УО, ФВ и V_{cf}^{c-1} . Выявленные нарушения функционального состояния левого желудочка у больных этой группы могут свидетельствовать о снижении функции и ограничении компенсаторных возможностей миокарда. Увеличение ИММЛЖ свыше 125 г/м² и ОТС свыше 0,45 у больных с сочетанной патологией может быть проявлением ремоделирования миокарда с развитием концентрической гипертрофии левого желудочка (таблица).

Отмечено, что сочетание ГБ с ХГ характеризовалось более выраженным увеличением ММЛЖ и ИММЛЖ (рис. 1).

У больных всех трех групп выявлено достоверное повышение содержания рени-

на и альдостерона в сыворотке крови в сравнении с контрольной группой (рис. 2). При сравнительной оценке показателей ренина и альдостерона у больных 3-й группы активность ренина в сыворотке крови была достоверно выше ($p < 0,05$), чем у больных 1-й и 2-й групп, а концентрация альдостерона у больных 3-й группы была выше, но недостоверно ($p > 0,05$).

Обнаружена прямая корреляционная связь между повышением активности ренина сыворотки крови и ММЛЖ у больных 1-й группы ($r = +0,56$; $p < 0,05$) и у больных 3-й группы ($r = +0,68$; $p < 0,05$). Также наблюдалась прямая корреляционная связь между ММЛЖ и концентрацией альдостерона в сыворотке крови у больных 1-й груп-

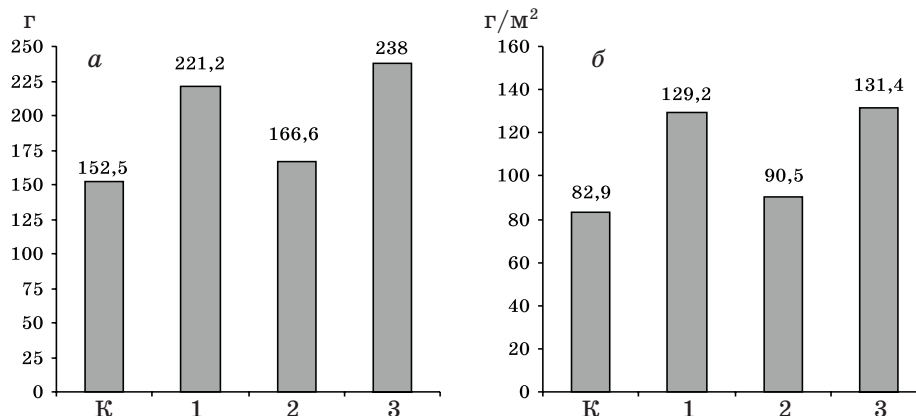


Рис. 1. Показатели массы миокарда левого желудочка (а) и индекса массы миокарда левого желудочка (б) у больных гипертонической болезнью, хроническим гепатитом и при их сочетании: К — контроль; 1 — ГБ II стадии; 2 — ХГ; 3 — ГБ II стадии + ХГ

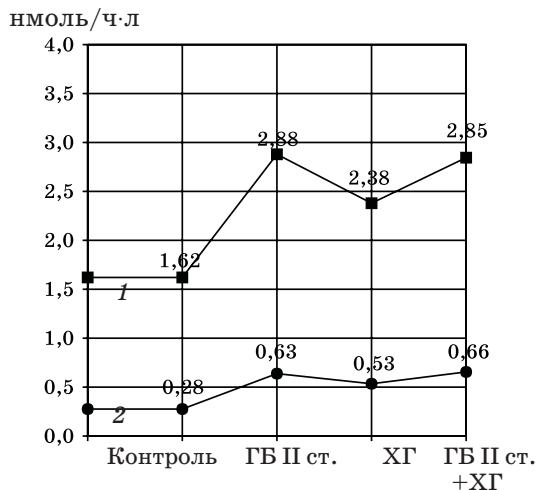


Рис. 2. Содержание компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (1 — ренин, 2 — альдостерон) в сыворотке крови у больных гипертонической болезнью, хроническими гепатитами и при их сочетании

пы ($r=+0,69$; $p<0,05$) и между этими же показателями у больных 3-й группы ($r=+0,72$; $p<0,05$).

Обсуждение результатов. Таким образом, нами установлено, что у больных ГБ II стадии, ХГ и при их сочетании отмечается активация компонентов РААС (ренина и альдостерона). Известно, что процесс высвобождения ренина стимулируется, главным образом, уменьшением кровотока в почках и понижением в них перфузионного давления, возбуждением симпатoadренальной системы, отрицательным балансом натрия [17]. Ренин, циркулируя в плазме крови, способствует превращению ангиотензиногена, образующегося в печени, в ангиотензин I, который под действием ангиотензинпревращающего фермента, находящегося в поверхностной мембране эндотелиальных клеток сосудов легких, в проксимальных почечных канальцах, в плазме крови превращается в ангиотензин II. Как видно, все факторы, участвующие в этих превращениях, взаимосвязаны и во многом зависят от функционального состояния печени. Вероятно, что сопутствующие хронические заболевания печени (ХЗП) у больных ГБ еще более усугубляют нарушение нейрогуморальных механизмов. Надо полагать, что активация ренина у больных ГБ с сопутствующими заболеваниями печени зависит не только от почечных факторов, но и от печеночных. В условиях сочетанной патологии, сопровождающейся снижением сердечного выброса, развитием гипоксии, функциональных нарушений печени, снижается процесс биосинтеза ангиотензиногена в печени. Компенсаторно-приспо-

собительная реакция по поддержанию уровня ангиотензиногена в сыворотке крови осуществляется благодаря стимуляции глюкокортикоидами синтеза белка в печени, а также изменению водно-солевого обмена. Повышение активности альдостерона, вероятно, связано со стимуляцией его биосинтеза и с усилением отщепления белковой цепи в молекуле холестерина, вследствие повышенной секреции адренокортикотропного гормона, изменения активности гипофизарных гормонов, слабой связи с альбумином и кортизолсвязывающим глобулином. Если повышается уровень кортизола в крови, то он может вытеснять альдостерон из связи с глобулином. Функциональная неполноценность печени сопровождается замедлением метаболизма альдостерона и повышением его уровня в сыворотке крови. Следовательно, причиной повышения уровня альдостерона может быть снижение интенсивности инактивации его в печени, так как при ХЗП печеночный клиренс альдостерона замедляется, и содержание его в сыворотке крови увеличивается. Наличие прямой корреляционной связи между повышением активности ренина плазмы и ММЛЖ и концентрацией альдостерона в сыворотке крови и ММЛЖ у больных ГБ II стадии является подтверждением участия ренина и альдостерона в процессе формирования «гипертензивного сердца». Выявленная взаимосвязь между повышением активности ренина и концентрации альдостерона и ММЛЖ у больных ХГ и ГБ II стадии в сочетании с ХГ может быть объяснена тем, что при заболеваниях печени метаболизм компонентов РААС нарушается, и это усугубляет нейрогуморальные нарушения при сопутствующей ГБ и способствует формированию «гипертензивного сердца».

Выводы

1. ММЛЖ у больных ГБ II стадии с сопутствующими ХГ была достоверно выше, чем у больных ГБ II стадии и у больных ХГ.
2. Выявлена корреляционная связь между повышением активности ренина плазмы и ММЛЖ и концентрацией альдостерона в сыворотке крови и ММЛЖ у больных ГБ II стадии.
3. Активность ренина плазмы у больных ГБ II стадии с сопутствующими ХГ была достоверно выше, чем у больных ГБ II стадии и у больных ХГ.
4. Концентрация альдостерона в сыворотке крови у больных ГБ II стадии с сопутствующими ХГ была выше, чем у больных двух других групп, однако это различие было недостоверным.

Список литературы

1. Ханюков О.О. Функціональний стан ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у хворих на артеріальну гіпертензію: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Харків: ХДМУ, 2002. 20 с.
2. Дзяк Г.В., Васильева Л.И., Ханюков А.А. Активность ренин-ангиотензин-альдостеронової системи у больных артериальной гипертензией и хронической сердечной недостаточностью на фоне разных схем лечения. Укр. кардіологічний журнал. 2002; 1: 58–60.
3. Минюшкина Л.О., Затеищикова А.А., Хотченкова Н.В. и др. Активность ренин-ангиотензин-альдостеронової системи и особенности структуры и функции миокарда левого желудочка у больных артериальной гипертензией. Кардиология 2000; 9: 23–26.
4. Young M., Fullerton M., Dillery R., Funder J. Mineralcorticoids, hypertension and cardiac fibrosis. J. Clin. Invest. 1994; 93: 2578–2583.
5. Strauer B.E. Structural and functional adaptation of the chronic overloaded heart in arterial hypertension. Am. Heart J. 1987; 114: 948–957.
6. Ковальова О.М., Ащеулова Т.В., Нижегородцева О.О., Лепєєва О.А. Сучасні аспекти діагностики, прогнозу та лікування гіпертензивного серця (методичні рекомендації). Харків, 2003. 30 с.
7. Шляхто Е.В., Конради А.О., Захаров Д.В. и др. Структурно-функциональные изменения миокарда у больных гипертонической болезнью. Кардиология 1999; 2: 49–55.
8. Ganaou A., Devereux R.B., Roman M.S. et al. Patterns of left ventricular hypertrophy and geometric remodeling in essential hypertension. J. Am. Coll. Cardiol. 1992; 19: 1550–1558.
9. Вильямс Г. Альдостерон. Почечная эндокринология; Под ред. М.Д. Данна. Пер. с англ. М.: Медицина, 1987: 272–294.
10. Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., Меньшиков В.В. Биохимические исследования в клинике. М. Элиста: АПП «Джангар», 2001: 153–157.
11. Хазанов А.И. Функциональная диагностика болезней печени. М.: Медицина, 1988. 39 с.
12. Мешков А.П. Гормональные факторы в патогенезе гипертонической болезни. Кардиология 1989; 29, 3: 117–124.
13. Казюлин А.Н. Особенности состояния сердечно-сосудистой системы у больных с заболеваниями органов пищеварения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2000. 39 с.
14. Ющук Н.Д., Маев И.В., Казюлин А.Н. Сердечно-сосудистая система при хроническом гепатите и циррозе печени. Российский журнал инфекционной патологии 1997; 4: 88–98.
15. Шулуток Б.И. Болезни печени и почек. СПб., 1995: 51–55.
16. Bosch J. Medical treatment of portal hypertension. Digestion 1998; 59: 547–555.
17. Kawaguchi H., Kitabatake A. Renin-angiotensin-system in failing heart. J. Mol. Cell. Cardiol. 1995; 27: 201–209.

СТАН РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ, ХРОНІЧНІ ГЕПАТИТИ ТА ПРИ ЇХ СПОЛУЧЕННІ**Л.В. Журавльова**

Вивчені ехокардіографічні параметри та активність реніну і концентрація альдостерону в сироватці крові у хворих на гіпертонічну хворобу (ГХ) II стадії, на хронічний гепатит (ХГ) та ГХ II стадії в сполученні з ХГ. Маса міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) у хворих на ГХ II стадії в сполученні з ХГ була достовірно вище, ніж у хворих на ХГ та на ГХ II стадії. Виявлений кореляційний зв'язок поміж підвищенням активності реніну плазми та ММЛШ і концентрацією альдостерону сироватки крові та ММЛШ у хворих усіх трьох груп. Активність реніну плазми у хворих на ГХ II стадії в сполученні з ХГ була достовірно вище, ніж у хворих на ХГ та на ГХ II стадії. Концентрація альдостерону в сироватці крові у хворих на ГХ II стадії в сполученні з ХГ була вище, ніж у хворих на ХГ та на ГХ II стадії, але ця розбіжність була недостовірною.

Ключові слова: гіпертензивне серце, ренін-ангіотензин-альдостеронова система, хронічні гепатити.

THE STATUS OF RENIN-ANGIOTENSIN-ALDOSTERON SYSTEM IN PATIENTS WITH HYPERTENSION, CHRONIC HEPATITIS AND HYPERTENSION IN COMBINATION WITH CHRONIC HEPATITIS**L.V. Zhuravlyova**

Echocardiography parameters, renin activity and plasma aldosterone concentration in patients with second stage of hypertension, chronic hepatitis and second stage of hypertension associated with chronic hepatitis have been studied. Left ventricular myocardium mass in patients with second stage of hypertension associated with chronic hepatitis significantly increased compared to patients with second stage of hypertension and patients with chronic hepatitis. The correlation between plasma renin activity and left ventricular myocardium mass and also between plasma aldosterone concentration and left ventricular myocardium mass were revealed in all three groups. Plasma renin activity in patients with second stage of hypertension associated with chronic hepatitis was significantly higher than in patients with second stage of hypertension and patients with chronic hepatitis. Plasma aldosterone concentration in patients with second stage of hypertension associated with chronic hepatitis was higher than in patients of other two groups, but these differences were not statistically significant.

Key words: hypertensive heart, renin-angiotensin-aldosterone system, chronic hepatitis.

Поступила 15.11.04

ОСОБЕННОСТИ ИММУНОВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ОСТРОМ ИНФАРКТЕ МИОКАРДА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЛОКАЛИЗАЦИИ ОЧАГА ПОРАЖЕНИЯ

В.В. Школьник, Н.Б. Волненко, И.Т. Заривчацкая**

*Харьковский государственный медицинский университет
Институт терапии им. Л.Т. Малой АМН Украины, г. Харьков

Работа посвящена изучению профиля факторов нейрогуморальной активации, системы провоспалительных цитокинов у больных острым инфарктом миокарда. Установлена четкая взаимосвязь между степенью нейрогуморальной активации и размером некроза, который оценивался по уровню МВ-фракции креатинфосфокиназы; а также связь между уровнем эндотелина-1, цГМФ, интерлейкина-1 β , интерлейкина-6 у больных острым инфарктом миокарда в зависимости от локализации очага поражения.

Ключевые слова: *острый инфаркт миокарда, эндотелин-1, цГМФ, интерлейкин-1 β , интерлейкин-6.*

Повышение гемостатического потенциала с образованием пристеночных тромбов и циркулирующих тромбоцитарных агрегатов препятствует нормальной коронарной перфузии, способствует развитию ишемических повреждений [1]. В то же время, на сегодняшний день существует мнение о том, что не только тромбоз, но и воспалительные процессы играют важную роль в патогенезе развития острого коронарного синдрома. Это доказывает исследование K.S. Channer, P.J. Pugh (2001) [2], в котором показано, что проведение противовоспалительной терапии должно быть постулатом в лечении острого инфаркта миокарда (ОИМ). В ряде работ отмечено возрастание содержания провоспалительных цитокинов (ПЦ) — интерлейкинов 1 β (ИЛ-1 β) и 6 (ИЛ-6), ФНО- α , растворимых молекул адгезии и С-реактивного протеина у больных острым коронарным синдромом [3–5]. В настоящее время активно изучается роль эндотелиальной дисфункции в патогенезе ОИМ [6, 7]. Показано повышение уровня эндотелина-1 (ЭТ-1) в плазме крови больных ОИМ, подвергшихся реканализации сосудов в остром периоде заболевания [8], а также показана взаимосвязь между уровнем ЭТ-1 и показателями контрактильности миокарда (фракция выброса левого желудочка, сердечный индекс) [9].

Целью работы явилось изучение патогенетического значения активации маркеров воспаления (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6) и факторов эндотелиальной дисфункции (эндотелин-1, цГМФ) в развитии ОИМ в за-

висимости от локализации очага поражения миокарда.

Материал и методы. Обследовано 108 больных ОИМ (73 мужчины (68,5 %) и 35 женщин (31,5 %)) в возрасте от 36 до 87 лет, средний возраст — (64,1 \pm 7,8) лет, которые были госпитализированы в первые сутки заболевания. По данным электрокардиографического и ультразвукового исследований локализация ОИМ чаще всего была в передне-перегородочной области — у 41 пациента (37,9 %), верхушечно-боковая локализация — у 36 (33,3 %) пациентов, задняя — у 23 (21,9 %) пациентов; у 37 (34,2 %) пациентов был диагностирован ОИМ с зубцом Q и у 71 (65,7 %) пациента — без зубца Q. Контрольную группу составили 17 больных стабильной стенокардией напряжения II–III функциональных классов.

В комплекс обследования, кроме общеклинических методов исследования, было включено определение: вазоконстрикторного пептида эндотелина-1 иммуноферментным методом с помощью набора реактивов Endothelin-1 ELISA system (code RPN 228) производства фирмы AMERSHAM PHARMACIA BIOTECH (Англия), циклического нуклеотида — 3', 5'-гуанозинмонофосфата (цГМФ) методом иммуноферментного анализа с помощью наборов реактивов АО «Биоиммуноген» (Россия), ПЦ — интерлейкин-1 β , интерлейкин-6 иммуноферментным методом с помощью наборов реактивов «ProCon-IL-6», «ProCon-IL-1» производства ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург, Россия).

Полученные результаты обработаны с помощью методов вариационной статистики на ЭВМ «Pentium IV» с помощью программного пакета «Statistica» (StatSoft Inc, США). Для оценки степени взаимосвязи между выборками использовался коэффициент корреляции (r).

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных данных показал, что у больных ОИМ в течение первых 7 суток заболевания отмечается достоверное ($p < 0,01$) снижение уровня в крови оксида азота, измеренного посредством определения концентрации цГМФ, по сравнению с больными стабильной стенокардией напряжения II и III функциональных классов, у которых концентрация цГМФ составила $(7,21 \pm 0,53)$ и $(6,39 \pm 0,43)$ нмоль/л соответственно. Уровень ПЦ, как ИЛ-1 β , так и ИЛ-6, был достоверно повышен в первые сутки ОИМ по сравнению с таковым у пациентов контрольной группы, у которых содержание ИЛ-1 β было $(14,18 \pm 3,77)$ пг/мл и ИЛ-6 — $(4,54 \pm 2,41)$ пг/мл.

Исследование концентрации ПЦ у больных передним и задним (табл. 1) ОИМ по-

зультаты в отношении содержания ИЛ-6 получены в исследовании В. Halawa et al. (1999) [10], которые обнаружили, что при передней локализации ОИМ уровень ПЦ (ИЛ-6 и ФНО- α) выше, чем при заднем ОИМ.

Выявленные нами изменения концентрации ПЦ, по-видимому, связаны с формированием зоны некроза и повреждения при ОИМ, так как проведенный корреляционный анализ между содержанием ИЛ-6 и уровнем креатинфосфокиназы (КФК) в течение первых суток заболевания выявил наличие достоверной положительной корреляционной зависимости между этими показателями ($r = +0,45$).

В ряде исследований, касающихся изучения роли ПЦ в развитии ОИМ, также показано наличие тесной взаимосвязи между ИЛ-6 и уровнем КФК [11] и МВ-фракции КФК [12], а также между уровнем ПЦ и величиной зоны некроза и повреждения при ОИМ [10].

В то же время существует ряд исследований, в которых не подтверждается наличие корреляции между пиком концентрации КФК, С-реактивного протеина и ИЛ-6

Таблица 1. Уровень провоспалительных цитокинов в остром периоде инфаркта миокарда ($M \pm m$)

Период, сутки	Передний ОИМ		Задний ОИМ	
	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ИЛ-1 β , пг/мл	ИЛ-6, пг/мл
1-е	$385,00 \pm 26,16$	$166,28 \pm 10,75$	$232,52 \pm 17,94$	$163,09 \pm 8,51$
7-е	$345,26 \pm 18,64$	$156,76 \pm 11,24$	$222,44 \pm 23,95$	$116,96 \pm 9,46$
28-е	$204,55 \pm 12,99$	$86,32 \pm 4,33$	$186,59 \pm 23,07$	$54,99 \pm 8,08$
p	$< 0,01$	$< 0,03$	$> 0,05$	$< 0,01$

казало, что уровень ИЛ-1 β при передней локализации процесса в первые сутки заболевания был достоверно ($p = 0,03$) выше, чем при заднем ОИМ, при этом в течение первой недели заболевания концентрация ИЛ-1 β у этих больных достоверно снижалась, тогда как при заднем ОИМ уровень ИЛ-1 β практически не изменялся ($p > 0,05$). В то же время содержание ИЛ-6 в течение первой недели ОИМ при передней локализации процесса практически не изменялось, тогда как при заднем инфаркте миокарда достоверно снижалось ($p < 0,01$).

Обращает на себя внимание тот факт, что если в первые сутки ОИМ не наблюдалось достоверной разницы в содержании ИЛ-6 у больных передним и задним ОИМ, то к седьмым суткам заболевания концентрация ИЛ-6 была достоверно ниже у пациентов с задним ОИМ, такая же достоверная разница в содержании ПЦ наблюдалась и к концу четвертой недели заболевания ($p < 0,05$). Подобные ре-

[13], хотя также показано повышение концентрации ИЛ-6 в первые сутки ОИМ с последующим снижением его уровня к концу третьей недели заболевания.

Исследование концентрации ПЦ в зависимости от объема поражения миокарда продемонстрировало, что у пациентов с наличием ОИМ с зубцом Q уровень ИЛ-1 β был достоверно выше, чем у больных ОИМ без зубца Q, как впервые, так и на седьмые сутки заболевания ($p < 0,05$), тогда как уровень ИЛ-6 в рассматриваемых группах больных достоверно не различался и оставался стабильным в течение первой недели заболевания, и лишь к двадцать восьмым суткам достоверно ($p < 0,05$) снижался.

Изучение уровня показателей функции эндотелия у больных передним и задним ОИМ (табл. 2) продемонстрировало, что если в первые сутки заболевания различие между уровнем ЭТ-1 и цГМФ при переднем и заднем ОИМ были недостоверными ($p = 0,09$

Таблиця 2. Уровень ЭТ-1 и цГМФ в остром периоде инфаркта миокарда ($M \pm t$)

Период, сутки	Передний ОИМ		Задний ОИМ	
	ЭТ-1, нг/л	цГМФ, нмоль/л	ЭТ-1, нг/л	цГМФ, нмоль/л
1-е	14,96±0,31	5,26±0,14	14,64±1,13	5,18±0,41
7-е	13,21±0,51	6,01±0,34	12,79±1,02	6,07±0,53
28-е	8,17±0,28	7,93±0,17	8,59±0,77	8,31±0,72

Примечание. $p < 0,01$.

и $p = 0,75$ соответственно), то начиная с 7-х суток заболевания уровень ЭТ-1 был достоверно выше у больных с передним инфарктом, при чем эта достоверная разница сохранялась и на 28-е сутки заболевания, что, по-видимому, можно связать с большей площадью пораженного миокарда и более выраженными процессами ремоделирования левого желудочка при передней локализации процесса, что также показано в исследовании N. Sharpe (2003) [14]. Полученные нами данные согласуются также с исследованием M. White et al. (2001) [15], которые также связывают нейрогуморальную активацию при переднем ОИМ с дисфункцией левого желудочка.

Определение влияния величины зоны некроза на содержание в крови ЭТ-1 продемонстрировало, что у пациентов, страдающих ОИМ с зубцом Q, в первые сутки заболевания была выявлена достоверная разли-

ца в уровне ЭТ-1 по сравнению с больными непроникающим инфарктом миокарда ($p = 0,005$), к седьмым суткам заболевания у больных ОИМ с зубцом Q концентрация ЭТ-1 в плазме крови была достоверно ниже ($p < 0,001$), чем в первые сутки ОИМ, степень достоверности различий еще больше возрастала ($p = 0,00015$) к 28-м суткам заболевания.

Таким образом, нами выявлено влияние локализации очага поражения на экспрессию провоспалительных цитокинов в остром периоде инфаркта миокарда; более значительная зона поражения миокарда, которая наблюдалась у больных передней локализацией очага некроза приводила к более длительному превалированию процессов вазоконстрикции. Острый период инфаркта миокарда сопровождается повышенной экспрессией ИЛ-1 β и ИЛ-6, а также вазоконстриктора ЭТ-1, снижением концентрации вазодилататоров.

Список литературы

1. Панченко Е.П., Добровольский А.Б. Возможности диагностики нарушений гемостаза и перспективные направления антитромботической терапии при ишемической болезни сердца. Кардиология 1996; 5: 4–10.
2. Channer K.S., Pugh P.J. Interfering with healing: the benefits of intervention during acute myocardial infarction. Heart 2001; 85: 620–622.
3. Balbay Y., Tikiz H., Baptiste R.J. et al. Circulating interleukin-1 beta, interleukin-6, tumor necrosis factor-alpha, and soluble ICAM-1 in patients with chronic stable angina and myocardial infarction. Angiology 2001, Feb.; 52 (2): 109–114.
4. Simon A.D., Yazdani S., Wang W. et al. Circulating levels of IL-1beta, a prothrombotic cytokine are elevated in unstable angina versus stable angina. J. Thromb. Thrombolysis 2000, Apr.; 9 (3): 217–22.
5. Yamashita H., Shimada K., Seki E., Mokuno H., Daida H. Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. Am. J. Cardiol. 2003, Jan.; 159, 1 (2): 133–136.
6. Cernacek P., Stewart D.J., Monge J.C., Rouleau J.L. The endothelin system and its role in acute myocardial infarction. Can. J. Physiol. Pharmacol. 2003, Jun.; 81 (6): 598–606.
7. Doggrell S.A. The endothelin system and its role in acute myocardial infarction. Expert Opin Ther Targets. 2004, Jun.; 8 (3): 191–201.
8. Tsutamoto T., Wada A., Hayashi M. et al. Relationship between transcardiac gradient of endothelin-1 and left ventricular remodelling in patients with first anterior myocardial infarction. Eur. Heart J. 2003, Feb.; 24 (4): 346–55.
9. Schafer U., Kurz T., Jain D. et al. Impaired coronary flow and left ventricular dysfunction after mechanical recanalization in acute myocardial infarction: role of neurohumoral activation? Basic. Res. Cardiol. 2002, Sep.; 97 (5): 399–408.
10. Halawa B., Salomon P., Jolda-Mydlowska B., Zysko D. Levels of tumor necrosis factor (TNF-alpha) and interleukin 6 (IL-6) in serum of patients with acute myocardial infarction. Pol. Arch. Med. Wewn. 1999, Mar.; 101 (3): 197–203.
11. Zawawi T.H., Alyafi W.A., Hashim I.A. et al. The value of serum interleukin-6 measurement in the investigation of patients suspected of myocardial infarction. Acta Cardiol. 1995; 50 (5): 387–96.
12. Marciniak A. Predictive value of plasma interleukin 1, interleukin 6, interleukin 8 and C-reactive protein (CRP) in patients with myocardial infarction. Pol. Arch. Med. Wewn. 2003, Jan.; 109 (1): 15–22.

13. Miyao Y., Yasue H., Ogawa H. et al. Elevated plasma interleukin-6 levels in patients with acute myocardial infarction. *Am. Heart J.* 1993, Dec.; 126 (6): 1299–304.

14. Sharpe N. Left ventricular remodeling: pathophysiology and treatment. *Heart Fail Monit.* 2003; 4 (2): 55–61.

15. White M., Rouleau J.L., Hall C., Arnold M. et al. Changes in vasoconstrictive hormones, natriuretic peptides, and left ventricular remodeling soon after anterior myocardial infarction. *Am. Heart J.* 2001, Dec.; 142 (6): 1056–64.

ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОЗАПАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ТА ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ПРИ ГОСТРОМУ ІНФАРКТІ МІОКАРДА В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЛОКАЛІЗАЦІЇ ВОГНИЩА УШКОДЖЕННЯ

В.В. Школьник, Н.Б. Волненко, І.Т. Заривчацька

Робота присвячена вивченню профілю чинників нейрогуморальної активації, системи прозапальних цитокінів у хворих на гострий інфаркт міокарда. Встановлено чіткий взаємозв'язок між ступенем нейрогуморальної активації та розміром некрозу, який оцінювався за рівнем МВ-фракції креатинфосфокінази; а також зв'язок між рівнем ендотеліну-1, цГМФ, інтерлейкіну- β , інтерлейкіну-6 у хворих на гострий інфаркт міокарда в залежності від локалізації вогнища ушкодження.

Ключові слова: гострий інфаркт міокарда, ендотелін-1, цГМФ, інтерлейкін-1 β , інтерлейкін-6.

FEATURES OF THE IMMUNE, PROINFLAMMATORY ACTIVITY AND ENDOTHELIAL DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION DEPENDING ON LOCALIZATION OF THE CENTER OF DEFEAT

V.V. Sholnik, N.B. Volnenko, I.T. Zarivchatskay

The work is devoted to studying of a structure of neurogormonal activation factors, proinflammatory cytokines system in patients with acute myocardial infarction; it was estimated the relation between a degree of neurogormonal activation and the size of necrosis which was established on a level of MB-fraction KPK; and also communication between a level of endothelin-1, cGMP, interleukin-1 β , interleukin-6 in patients with acute myocardial infarction depending on localization of the center of the defeat.

Key words: acute myocardial infarction, endothelin-1, cGMP, interleukin-1 β , interleukin-6.

Поступила 15.11.04

РОЛЬ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНЫХ ПРОЦЕССОВ ПРИ ХСН У ЛИЦ ПОЖИЛОГО И СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

*Л.А. Лапшина, А.Ю. Титова, Е.П. Медведева**

Харьковский государственный медицинский университет

**НИИ Харьковский физико-технический институт*

Обследовано 68 пациентов пожилого и старческого возраста с ИБС, осложненной хронической сердечной недостаточностью (ХСН) II и III ФК, с наличием или без гипертонической болезни и сахарного диабета в анамнезе. Свободнорадикальное окисление определялось методом биохемилюминесценции, индуцированной раствором пероксида водорода. Результаты исследования выявили широкий спектр изменений свободнорадикального окисления у больных ИБС с ХСН пожилого и старческого возраста, который зависит от степени тяжести ХСН, возраста больных и наличия гипертонической болезни и сахарного диабета в анамнезе.

Ключевые слова: хроническая сердечная недостаточность, свободнорадикальное окисление, пожилой и старческий возраст.

По данным Фремингемского исследования, хроническая сердечная недостаточность (ХСН) ежегодно развивается у 1 % лиц старше 60 лет и примерно у 10 % лиц старше 75 лет, отчетливая тенденция к «постарению» населения планеты вызовет еще большую распространенность ХСН [1].

Среди многочисленных гипотез и теорий старения определенное место принадлежит свободнорадикальной теории Д. Хармана, которая связывает причины возрастных из-

менений с накоплением молекулярных повреждений, вызванных действием свободных радикалов и продуктов перекисного окисления липидов наряду со снижением активности природных антиоксидантов [2].

Вместе с тем свободнорадикальное окисление (СРО) — физиологический процесс, зависящий от многих взаимодействующих факторов, вызывающих появление возбужденных свободнорадикальных состояний в тканях [3]. Свободные радикалы представ-

ляют собой молекулы или часть ее, имеющие неспаренный электрон на внешней атомной орбите и обладающие высокой реакционной способностью. К числу свободных радикалов относятся супероксидный анион-радикал, оксид азота, гидроксильный радикал, синглетный кислород, пероксид водорода, пероксинитрит [3]. Антиоксидантная система включает соединения различной химической природы, способные тормозить или устранять СРО органических веществ молекулярным кислородом. Избыточное количество свободных радикалов, не компенсированное адекватной антиоксидантной защитой, оказывает повреждающее действие на клеточные структуры [3]. Важное значение в патогенезе ХСН имеет оксидативный стресс, то есть повреждающее действие свободных радикалов на клетки вследствие гиперпродукции свободных радикалов и ослабления антиоксидантных защитных механизмов [4].

Несмотря на признание оксидативного стресса важным составляющим механизмом патогенеза ХСН и роли свободнорадикальных изменений в процессе старения организма, недостаточно изученной является патогенетическая роль СРО при ХСН у больных пожилого и старческого возраста.

Целью данного исследования явилось изучение состояния свободнорадикальных процессов с использованием кинетических характеристик инициированной пероксидом водорода хемилюминесценции (ХЛ) сыворотки крови у лиц пожилого и старческого возраста при ИБС в зависимости от степени тяжести ХСН и преморбидного фона.

Материал и методы. Обследовано 68 больных пожилого и старческого возраста, страдающих ИБС, 33 мужчины (48 %) и 35 женщин (51 %). Средний возраст обследованных составил (72±5) лет (от 60 до 92 лет). ХСН II ФК диагностирована у 44 (64 %), ХСН III ФК — у 24 (35 %) больных (НУНА). Гипертоническая болезнь в анамнезе имела место у 20 (29 %), сахарный диабет — у 13 (19 %) больных. Контрольную группу составили 23 больных пожилого возраста без признаков ХСН, артериальной гипертензии и сахарного диабета. Исследование включало определение интенсивности СРО в сыворотке крови методом биохемилюминесценции, индуцированной раствором пероксида водорода с определением следующих параметров: $I_{\text{макс}}$ — количество продуктов перекисного окисления в субстрате и $I_{\text{кон}}$ — количество не прореагировавших с индуктором продуктов окисления, которое отражает состояние антиоксидантного резерва в

субстрате. Измерение кинетических характеристик ХЛ сыворотки крови проведено на квантометрической установке с ФЭУ-140 (спектральная область 350–750 нм). Исследуемый объем сыворотки крови составил 0,5 мл. Измерительный бюкс термостатирован (37 °С), снабжен системой перемешивания и в процессе измерения располагается над фотокатодом ФЭУ. Собственные шумы установки лежат в пределах 4–12 имп/с. Статистическая обработка результатов проводилась методом вариационной статистики с помощью электронных таблиц «Excel-5.0».

Результаты. Анализ полученных результатов (табл. 1) свидетельствует о том, что у больных ИБС пожилого и старческого возраста, осложненной ХСН, уровень $I_{\text{макс}}$, который отражает интенсивность прооксидантного процесса, практически не отличался от показателей контрольной группы, однако уровень $I_{\text{кон}}$, показателя антиоксидантной активности, был достоверно ниже

Таблица 1. Показатели ПОЛ при ИБС у лиц пожилого и старческого возраста в зависимости от ФК ХСН

Группа	$I_{\text{макс}}$, имп/с*	$I_{\text{кон}}$, имп/с**
Контрольная	2200±150	450±50
ХСН:		
II ФК	2110±30	238±40
III ФК	2229±45	314±40

* $p_{1-3} > 0,05$; ** $p_{1-3} < 0,05$; при сравнении ХСН II ФК и III ФК с контрольной группой и между собой.

уровня контроля. При сравнении ХСН II и III ФК НУНА существенных отличий между $I_{\text{макс}}$ не найдено, однако, уровень $I_{\text{кон}}$ у больных ХСН III ФК достоверно превышал таковой у больных ХСН II ФК. В литературе представлены противоречивые данные об интенсивности процесса ПОЛ и соотношении про- и антиоксидантов при ХСН. Так, найдено увеличение содержания малонового диальдегида (МДА), отражающего прооксидантную активность, и снижение активности антиоксидантного фермента — супероксиддисмутазы крови у больных ХСН [5]. По данным В.А. Алмазова, при ХСН III и IV ФК отсутствовали различия в содержании МДА, однако по мере утяжеления ХСН происходило увеличение уровня СОД. Достоверная корреляция между ФК ХСН и уровнем СОД указывает на активацию антиоксидантной системы, отражает компенсаторную реакцию метаболизма на нарастающий оксидативный стресс, при этом увеличение содержания СОД в крови у пациентов с тя-

желой ХСН может ограничивать активность СРО [6]. Полученные нами результаты согласуются с данными В.А. Алмазова и соавторов об активации антиоксидантных систем по мере прогрессирования ХСН.

Учитывая то, что у больных ХСН пожилого и старческого возраста имеет место полиморбидный фон, то есть чаще, чем у больных более молодого возраста, встречается гипертоническая болезнь, сахарный диабет, нарушение функции печени и почек, нами был проведен анализ показателей СРО при ХСН II ФК в зависимости от пола, возрастной группы, наличия гипертонической болезни (ГБ), сахарного диабета (СД) в анамнезе (табл. 2). Среди обследованных нами

интенсивности СРО (как $I_{\text{макс}}$, отражающего активность прооксидантов, так и $I_{\text{кон}}$, свидетельствующего об активности антиоксидантов). Нами установлено, что в возрасте 60–75 лет показатели интенсивности СРО были в пределах показателей контроля, у больных старше 75 лет — достоверно ниже как в контрольной группе, так и в группе больных 60–75 лет (табл. 2). Генерация высокорекреционных форм кислорода в СРО липидов является физиологическим процессом, своеобразным необходимым звеном метаболизма, обеспечивающим нормальную жизнедеятельность организма, модификацию физико-химических свойств биологических мембран, защитные функции, микробицидное

Таблица 2. Показатели ПОЛ в зависимости от клинических особенностей течения ХСН II ст. у лиц пожилого и старческого возраста

Показатель	$I_{\text{макс}}$, имп/с	p_1	p_2	$I_{\text{кон}}$, имп/с	p_1	p_2
Контроль	2200±150			450±50		
Пол:						
муж. (n=33)	2034±50	>0,05	>0,05	457±50	>0,05	>0,05
жен. (n=35)	2244±50	>0,05		496±50	>0,05	
Возраст:						
60–75	2185±20	>0,05	<0,05	472±20	>0,05	<0,05
>75	1918±20	<0,05		395±20	<0,05	
С ГБ	2308±25	>0,05	<0,01	433±20	>0,05	<0,05
Без ГБ	1927±30	<0,05		568±30	<0,05	
С СД	2719±30	<0,01	<0,01	416±30	>0,05	>0,05
Без СД	2063±40	>0,05		482±20	>0,05	

Примечание. p_1 — при сравнении с контрольной группой; p_2 — при сравнении между группами больных.

лиц пожилого и старческого возраста отмечается относительное преобладание женщин [жен. — 35 (51 %), муж. — 33 (48 %)]. Известно, что среди лиц молодого и среднего возраста ИБС и ХСН чаще встречается у мужчин. Полученные нами результаты соответствуют эпидемиологическим данным: женщины старше 60 лет составляют 24,6 %, а старше 80 лет — 3,2 % от всего женского населения, а соответствующие цифры для мужчин — 15,9 % и 1,1 % соответственно, то есть «у старости преимущественно «женское лицо» [7]. Показатели $I_{\text{макс}}$ и $I_{\text{кон}}$ у мужчин и женщин практически не различались, что свидетельствует о том, что в пожилом и старческом возрасте активность обменных процессов, в том числе СРО, не зависит от пола (табл. 2).

При анализе показателей двух возрастных групп (от 60 до 75 лет и старше 75 лет) с возрастом найдена тенденция к снижению

действие, обмен веществ, аккумуляцию и биотрансформацию энергии, влияет на иммунитет [8]. С возрастом активность обменных процессов уменьшается [9], что и нашло отражение в полученных нами данных.

У больных с ГБ в анамнезе по сравнению с группой пациентов без сопутствующей ГБ имело место увеличение количества прооксидантов в субстрате ($I_{\text{макс}}$, $p<0,05$) и уменьшение антиоксидантного резерва ($I_{\text{кон}}$, $p<0,05$). Особенно обращает на себя внимание различие в интенсивности $I_{\text{кон}}$, которое у больных без ГБ оказалось более достоверным даже при сравнении с группой контроля. Согласно литературным данным, в патогенезе ГБ определенная роль принадлежит дисбалансу между СРО и антиоксидантной системой организма, возникающему в результате активации процессов липопероксидации и угнетения ферментов антиоксидантной системы [10]. Чем тяжелее форма ГБ, тем быст-

рее наступает истощение антиоксидантной защиты [10]. Полученные результаты свидетельствуют о том, что у лиц пожилого и старческого возраста имеется достоверное повышение интенсивности СРО при наличии ГБ, которое отражает увеличение напряжения прооксидантной, и ослабление антиоксидантной защиты в сравнении с больными без ГБ в анамнезе.

При наличии СД в анамнезе наблюдается существенное увеличение уровня $I_{\text{макс}}$ в сравнении с нормой ($p < 0,05$) и больными без СД в анамнезе ($p < 0,05$). Показатели $I_{\text{кон}}$ в обеих группах не отличались от контроля, вместе с тем у больных без СД выявлено достоверное повышение $I_{\text{кон}}$ в сравнении с больными с СД в анамнезе, что свидетельствует о более значительном уровне антиоксидантной защиты ($p < 0,05$). При СД повреждение органов и тканей авторы [11] связывают с активацией процессов СРО.

Так, прямым следствием повышенной концентрации глюкозы является усиленная экспрессия индуцибельной NO-синтетазы, что способствует активации пероксидазных ферментов и циклооксигеназы с продукцией свободных радикалов. Гипергликемия индуцирует оксидантный стресс, это связано с гликозилированием белков, которые являются источником свободных радикалов [12]. СД характеризуется существенным увеличением активности СРО, наиболее выраженным в сравнении с показателями в зависимости от ФК ХСН, пола, возраста, ГБ в анамнезе и значительно выходящим за пределы нормы [$I_{\text{макс}}$ (2719 ± 30) имп/с, относительно (2200 ± 150) имп/с в контроле].

Таким образом, несмотря на существующую свободнорадикальную теорию старения и доказанное участие оксидативного стресса в патогенезе ХСН, роли СРО в патогенезе ХСН у лиц пожилого и старческого возраста посвящены единичные работы и результаты их весьма разноречивы. Значительная активация процессов перекисного окисления найдена при ГБ и СД вне зависимости от ста-

дии ХСН [13]. По данным О.В. Коркушко, В.В. Фролькис, из множества теорий старения одной из наиболее важных является атеросклеротическая теория, свидетельствующая о существенных изменениях обменных процессов белков, углеводов и липидов у лиц пожилого и старческого возраста в зависимости от возраста и сопутствующей патологии [8, 9]. В большинстве работ проводилось определение МДА и СОД как маркеров перекисного окисления липидов и оксидативного стресса. В настоящей работе проведено исследование кинетики хемилюминесценции сыворотки крови, которая позволяет изучать промежуточные стадии химических реакций, протекающих с образованием возбужденных продуктов, включающих перекиси, гидроперекиси, синглетный кислород, кетонные группы, NO, осколки липидов, белков, нуклеиновых кислот и других соединений. Результаты исследования обнаруживают довольно широкий диапазон нарушений СРО у больных ИБС с ХСН пожилого и старческого возраста, на который оказывают разнонаправленное влияние степень тяжести ХСН, возраст больных, наличие ГБ и СД в анамнезе. Вероятно, полиморбидный фон, возрастная эволюция обменных процессов и являются причиной неоднородности процессов СРО при ХСН у лиц пожилого и старческого возраста.

Выводы

1. ХСН у лиц пожилого и старческого возраста характеризуется значительной депрессией уровня антиоксидантной защиты при малоизмененной активности прооксидантных процессов.

2. В зависимости от преморбидного фона более существенное снижение интенсивности процесса СРО наблюдалось в старческой возрастной группе; значительное увеличение прооксидантной активности и некоторое снижение антиоксидантной защиты определено у больных с гипертонической болезнью и сахарным диабетом в анамнезе.

Список литературы

1. Ho K.K.L., Anderson K.M., Kannel W.B. et al. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993; 88: 107–115.
2. Гусев В.А., Панченко Л.Ф. Супероксидный радикал и супероксиддисмутаза в свободнорадикальной теории старения. *Вопр. мед. химии* 1982; 28, 4: 8–24.
3. Абакумова Ю.В., Ардаматский Н.А. Свободнорадикальное окисление при атеросклерозе как патогенный фактор. *Рос. кардиол. журн.* 1999; 3: 47–50.
4. Коган А.Х., Сыркин А.Л., Дриницина С.В., Кузнецов А.Б. Кислородные свободнорадикальные процессы в патогенезе ишемической болезни сердца и перспективы применения антиоксиданта коэнзима Q10 для их коррекции. *Кардиология* 1997; 12: 67–73.
5. Dhalla A.K., Hill M.F., Singal P.K. Role of oxidative stress in transition of hypertrophy to heart failure. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996; 28: 506–14.

6. Алмазов В.А., Ситникова М.Ю., Иванов С.Г., Большакова О.О. и др. Карведилол в лечении больных хронической сердечной недостаточностью: клинические и метаболические эффекты. Сердечная недостаточность 2001; 2, 2: 31–39.
7. Безруков В.В. Здоровье пожилых в Украине. Doctor 2002; 5: 5–8.
8. Коркушко О.В., Калиновская Е.Г., Молотков В.И. Преждевременное старение человека. К.: Здоров'я, 1979. 190 с.
9. Фролькис В.В. Старение. Нейрогуморальные механизмы. К.: Наукова думка, 1981. 320 с.
10. Ланкин В.З., Тихадзе А.К., Беленков Ю.Н. Свободнорадикальные процессы при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. Кардиология 2000; 7: 49–61.
11. Никитин Ю.П., Рагино Ю.И. Повышенная чувствительность липопротеинов низкой плотности к окислению как фактор риска атеросклероза. Рос. кардиол. журн. 2002; 1 (33): 61–70.
12. Братусь В.В., Талаева Т.В. Диабет и атеросклероз. 2. Роль нарушения толерантности к глюкозе и гипергликемии в патогенезе атеросклероза. Укр. кардиол. журн. 2001; 2: 127–133.
13. Кошля В.И., Дмитриева С.М. Роль тиотриазолина в комплексном лечении больных хронической сердечной недостаточностью, обусловленной артериальной гипертензией. Новости медицины и фармации 2000; 3: 23–29.

РОЛЬ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНИХ ПРОЦЕСІВ ПРИ ХСН У ОСІБ ПОХИЛОГО ТА СТАРЕЧНОГО ВІКУ

Л.А. Лапшина, Г.Ю. Титова, О.П. Медведєва

Обстежено 68 пацієнтів похилого та старечного віку, хворих на ІХС, яка ускладнена ХСН II та III ФК, та з наявністю або відсутністю гіпертонічної хвороби і цукрового діабету в анамнезі. Вільнорадикальне окиснення визначалося методом біохемілюмінесценції, індукованої розчином пероксиду водню. Результати дослідження визначили широкий спектр змін вільнорадикального окиснення у хворих на ІХС з ХСН похилого та старечного віку, який залежить від ступеня тяжкості ХСН, віку хворих та наявності гіпертонічної хвороби та цукрового діабету в анамнезі.

Ключові слова: ХСН, вільнорадикальне окиснення, похилий та старечний вік.

ROLE OF FREE RADICAL PROCESSES IN CHF IN PATIENTS OF ELDERLY AGE

L.A. Lapshina, A.Y. Titova, E.P. Medvedeva

68 patients of elderly age with IHD which accompanying by CHF of II and III FC, hypertensive disease and diabetes mellitus were examined. Free radical oxygenation was determined by method of bioluminescencia induced by solution of hydrogen peroxide. The results of investigation showed the wide changes spectrum of free radical oxygenation in patients with IHD and CHF of elderly age, which depends on stage of severity of CHF, patient's age and existence of hypertensive disease and diabetes mellitus in anamnesis.

Key words: CHF, free radical oxygenation, elderly age.

Поступила 06.02.05

ДИНАМІКА РІВНІВ ЛЕПТИНУ КРОВІ У ХВОРИХ НА ГІПЕРТОНІЧНУ ХВОРОБУ В МЕЖАХ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ Х ПІД ВПЛИВОМ АНТИГІПЕРТЕНЗИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Д.С. Коваль

Харківський державний медичний університет

В дослідження увійшло 25 хворих на гіпертонічну хворобу у межах метаболічного синдрому Х. Оцінено вплив комбінованої гіпотензивної терапії на рівень лептину крові, інсулінорезистентність, показники вуглеводного та ліпідного обміну, геодинамічні та антропометричні параметри у хворих на ГХ у межах метаболічного синдрому Х. Доведено позитивний взаємозв'язок між змінами інсулінорезистентності, лептину крові і зменшенням систолічного та діастолічного тиску.

Ключові слова: лептин, гіпертензія, метаболічний синдром, інсулінорезистентність, моксонідин.

Доведено, що гіпертонічна хвороба (ГХ), яка перебігає на фоні метаболічного синдрому Х (МСХ), асоціюється з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень та поганим прогнозом [1, 2]. Важливу роль в механізмах прогресування ГХ при метаболічному синдромі Х і розвитку ускладнень відіграють такі чинники, як підвищення активності симпатичної нервової системи (СНС), інших пресорних систем, затримка натрію та рідини, розвиток інсулінорезистентності, підвищення вмісту жирних кислот та лептину крові [2, 3]. Значний інтерес серед вказаних факторів в останні роки викликає гіперлептинемія.

Лептин — це пептидний гормон, який синтезується в клітинах жирової тканини; встановлено, що він крім головного свого біологічного ефекту — регуляції вмісту жиру в організмі — приймає участь у контролі судинного тонуусу: активує СНС, спричинює пряму пресорну дію [3, 4]. Відомий взаємозв'язок між гіперлептинемією і підвищенням артеріального тиску (АТ), інсулінорезистентністю, ризиком розвитку інфаркту міокарда та мозкового інсульту [3–5].

У зв'язку з цим вивчення динаміки лептинемії під впливом різних схем медикаментозної терапії ГХ у хворих з МСХ має значний теоретичний і практичний інтерес.

Одним з препаратів вибору, що застосовують для лікування АГ на фоні метаболічного синдрому Х, є агоніст I-1 імідазолінових рецепторів моксонідин (фізіотенз). Цей препарат є ефективним гіпотензивним засобом, здатним знижувати інсулінорезистентність (ІР) [1, 6]. Також важливу роль у ліку-

ванні АГ в межах МСХ відіграє діуретик індапамід, що не викликає порушень вуглеводного та ліпідного обміну [6–8]. Патогенетично обґрунтованою є комбінація цих препаратів у хворих на ГХ у поєднанні із метаболічними порушеннями, яка може суттєво підвищити ефективність лікування у порівнянні з монотерапією даними медикаментами. Але до теперішнього часу вплив подібної терапії на ІР, лептинемію, показники ліпідного обміну, індекс маси тіла (ІМТ) у хворих з вищезазначеною патологією не достатньо вивчений.

Таким чином, метою дослідження була оцінка впливу комбінації препаратів моксонідин («Фізіотенз», фірми «Solvay Pharma») та індапамід («Аріфон-ретард») на рівень лептину крові, інсулінорезистентність, показники вуглеводного та ліпідного обміну, геодинамічні та антропометричні параметри у хворих на ГХ у межах метаболічного синдрому Х.

Матеріал і методи. Було обстежено 25 хворих на ГХ у межах метаболічного синдрому Х, що протягом 4 тижнів приймали моксонідин («Фізіотенз» фірми «Solvay Pharma») в дозі 0,4–0,6 мг на добу у комбінації із індапамідом («Аріфон-ретард») 1,5 мг на добу в якості антигіпертензивної терапії. Лікування пацієнтів починалося з дози моксонідину 0,4 мг одночасно за добу. Через 3 тижні, якщо не вдавалося досягти зниження АТ до 140/90 мм рт. ст. або діастолічний тиск знижувався менше ніж на 10 мм рт. ст., дозу препарату збільшували до 0,6 мг на добу. Лікування проводили на фоні дієти № 8 та розвантажувальних днів.

Серед обстежених було 14 чоловіків та 11 жінок в віці від 34 до 65 років, середній вік ($57,4 \pm 1,2$) року. Для діагностики метаболічного синдрому Х використовували рекомендації Національного Інституту здоров'я США, які прийняті для застосування Українською асоціацією кардіологів (2004).

Згідно із цими рекомендаціями метаболічний синдром Х діагностували при наявності трьох чи більше факторів, що наведені нижче:

- АТ $>130/85$ мм рт. ст.;
- ОТ >102 см в чоловіків та 88 см у жінок;
- рівень глюкози крові натще $>6,1$ ммоль/л;
- гіпертригліцеридемія $>1,69$ ммоль/л;
- зниження рівня холестерину ліпопротеїдів високої щільності $<1,04$ ммоль/л в чоловіків та $1,29$ ммоль/л в жінок.

Метаболічний синдром Х із трьома компонентами був у 10 (40 %), із чотирма компонентами — у 8 (32 %) та із п'ятьма компонентами — у 7 (28 %). Серед обстежених хворих: ГХ II стадії — у 16 (64 %), ГХ III стадії — у 9 хворих (36 %). Гіпертонічна хвороба у межах помірної артеріальної гіпертензії (ПАГ) — у 18 хворих (72 %), ТАГ — у 7 (28 %); середній САТ дорівнював ($168,2 \pm 3,8$) мм рт. ст., ДАТ — ($107,4 \pm 1,8$) мм рт. ст.

Надлишкова маса тіла (ІМТ $25-30$ кг/м²) спостерігалася у 6 осіб (24 %); ожиріння I ступеня (ІМТ — $30-35$ кг/м²) — у 8 (32 %) осіб; ожиріння II ступеня (ІМТ $35-40$ кг/м²) — у 7 (28 %) хворих, ожиріння III ступеня (ІМТ 40 кг/м² і більше) — у 4 (16 %). Середній рівень лептину крові становив в середньому по групі ($22,2 \pm 2,4$) нг/мл. Індекс інсулінорезистентності в середньому по групі дорівнював ($8,3 \pm 0,6$).

Усім хворим було проведено стандартне клініко-лабораторне та функціональне обстеження, вимірювання АТ відбувалося за методом Короткова, рівні лептину та інсуліну крові визначали імуноферментним методом за допомогою набору реактивів DRG LEPTIN (Sandwich) ELISA, вуглеводний обмін оцінювали шляхом визначення глюкози крові натще і проведення перорального глюкозотолерантного тесту, ліпідний обмін — визначенням рівней ЗХС, тригліцеридів, ХС ЛПВЩ біохімічним методом.

Обчислення індексу інсулінорезистентності (індекс НОМА) проводилося за формулою: індекс НОМА = глюкоза крові натще (ммоль/л) \times інсулін крові натще (МОД)/22,5.

Результати та їх обговорення. Після 4-тижневої комбінованої терапії моксонідіном та аріфоном-ретард встановлена її суттєва антигіпертензивна ефективність.

Відмічалася статистично достовірне зниження середнього САТ з ($168,2 \pm 3,8$) до ($141,6 \pm 3,4$) мм рт. ст. та ДАТ з ($107,4 \pm 1,8$) до ($91,0 \pm 1,9$) мм рт. ст. ($p < 0,05$) в цілому по групі. ЧСС статистично не змінювався. Досягнення цільового рівня АТ та нижче відмічено у 18 (72 %) хворих.

Встановлений взаємозв'язок між антигіпертензивною ефективністю терапії і ступенем зниження надлишкової маси тіла.

Так, у групі хворих, у яких були досягнуті «цільові» рівні АТ, частота редукції надлишкової маси тіла на 5 % і більше спостерігалася у 12 хворих (71 %), що було статистично достовірно вище, ніж у групі, де «цільових» рівнів АТ не досягнув — 2 (28,5 %) ($p < 0,05$).

Аналіз показників ІР та рівнів лептину крові під впливом терапії показав їх залежність від вираженості антигіпертензивного ефекту у хворих. Так, статистично достовірне зниження рівнів лептину крові з ($21,5 \pm 2,9$) нг/мл до ($11,1 \pm 1,9$) нг/мл ($p < 0,05$) та індексу НОМА з ($8,5 \pm 0,84$) до ($5,20 \pm 0,44$) ($p < 0,01$) було лише в групі хворих, де було відмічено досягнення «цільового» АТ.

Статистично достовірних змін ліпідного та вуглеводного обміну у роботі не виявлено.

Отримані у роботі дані в цілому співпадають з результатами подібних досліджень, де були встановлені позитивні кореляційні зв'язки між рівнями лептину крові та параметрами АТ, ступенем вираженості ІР [1, 8].

В нашому дослідженні також виявлене суттєве покращання під впливом моксонідину [2, 6] (але на фоні комбінації з індапамідом) чутливості тканин до інсуліну.

Але на відміну від інших робіт ми встановили, що достатній гіпотензивний ефект комбінації моксонідину з індапамідом у хворих на ГХ у межах МСХ досягається не в усіх випадках, а тільки у разі значного зниження показників ІР та лептинемії.

Таким чином, можна відмітити, що комбінація агоніста I-1 імідазолінових рецепторів моксонідину та діуретику індапаміду є досить ефективною у хворих на ГХ у межах метаболічного синдрому Х в якості антигіпертензивної терапії. Разом з цим встановлено, що вираженість гіпотензивного ефекту комбінації цих препаратів суттєво пов'язана з можливістю покращання під їх впливом чутливості тканин до інсуліну і значення лептинемії.

Значну роль у досягненні позитивних гемодинамічних та метаболічних змін у хворих на ГХ у межах МСХ може відігравати редукція надлишкової маси тіла на фоні гіпокалорійної дієти.

Перспективним у подальшій розробці цієї теми є вивчення взаємозв'язків між рівнем лептину крові та рівнями нейропептидів, наприклад нейропептиду Y під впливом різних комбінацій гіпотензивних засобів.

Висновки

1. Комбінована терапія агоністом I-1 імідазолінових рецепторів моксонідіном та діуретиком індапамідом проявляє суттєвий антигіпертензивний ефект у хворих на ГХ у межах метаболічного синдрому X.

2. Вираженість гіпотензивної дії комбінації моксонідину з індапамідом у хворих на ГХ у межах метаболічного синдрому X залежить від ступеня зниження ІР та лептинемії.

3. Редукція надлишкової маси тіла хворих на ГХ у межах метаболічного синдрому X достовірно підвищує ефективність антигіпертензивної терапії.

4. Перспективним у подальшій розробці цієї теми є вивчення взаємозв'язків між рівнем лептину крові та рівнями нейропептидів, наприклад нейропептиду Y під впливом різних комбінацій гіпотензивних засобів.

Список літератури

1. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. К., 2004. 83 с.
2. *Совран С.* Нові можливості в лікуванні артеріальної гіпертензії при метаболічному синдромі та цукровому діабеті II типу. *Ліки України* 2002; 5: 39–42.
3. *Бритов А.Н., Молчанова О.В., Быстрова М.Н.* Артериальная гипертензия у больных с ожирением: роль лептина. *Кардиология* 2002; 9: 69–71.
4. *Yamakado H., Ischizaka T., Takahashi E.* Clinical study on the role of leptin and insulinresistance in the pathogenesis of obesity — relate hypertension. *Am. J. Hypertens.* 2001; 14: 222A.
5. *Waters J., Ashford J., Jager B., Wonnacott S.* Use of moxonidine as initial therapy and in combination in the treatment of essential hypertension — results of the TOPIC. *J. Clin. Basic Cardiol.* 1999; 2: 219–223.
6. *Небиеридзе Д.В., Бритов А.Н., Опарина Т.В., Мемедов М.Н., Олферьев А.М., Метельская В.А., Оганов Р.Г.* Моксонидин — современный препарат выбора при артериальной гипертонии и метаболических нарушениях. *Кардиология* 1999; 1: 43–45.
7. *Сиренко Ю.Н.* Арифон-ретард: новый метаболически нейтральный диуретик для лечения артериальной гипертензии. «Артериальная гипертензия. Информационное письмо № 2»: 6–7.
8. *Lithel H., Haffner Steven M.* Improvement in insulin sensitivity with moxonidine. 4–6.

ДИНАМИКА УРОВНЕЙ ЛЕПТИНА КРОВИ У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ В РАМКАХ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА X ПОД ВЛИЯНИЕМ АНТИГИПЕРТЕНЗИВНОЙ ТЕРАПИИ

Д.С. Коваль

В обследование включено 25 больных гипертонической болезнью в рамках метаболічного синдрому X. В этой статье представлена взаимосвязь между инсулинорезистентностью, уровнем лептина крови и систолическим и диастолическим давлением, индексом массы тела, общим холестерином, триглицеридами, глюкозой крови, альфа-холестерином под влиянием антигіпертензивной терапії. В исследовании была найдена положительная корреляционная связь между инсулинорезистентностью и индексом массы тела, уровнем триглицеридов крови.

Ключевые слова: лептин, гипертензия, метаболіческий синдром, инсулинорезистентность, моксонидин.

CHANGES OF SERUM LEPTIN IN PATIENTS WITH A HYPERTENSION AND PLURIMETABOLIC SYNDROME AS AN ANSWER ON THE ANTIHYPERTENSIVE THERAPY

D. Koval

There are 25 patients with a hypertension were included in the present study and all of them had also two and more of components of the plurimetabolic syndrome. This article presents the results those show the relationship between the changes of serum leptin, insulinresistance, and systolic and dyastolic blood pressure, body mass index, total cholesterol, triglycerides, plasma glucose, alfa-cholesterol as an answer on the antihypertensive therapy. In this study we found a positive correlation between the reduction of serum leptin, insulinresistance and reduction of systolic and dyastolic blood pressure.

Key words: leptin, hypertension, plurimetabolic syndrome, insulinresistance, moxonidin.

Поступила 17.01.05

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ПОШИРЕНOSTІ ВИРАЗКОВОЇ ХВОРОБИ ШЛУНКА І ДВАНADЦЯТИПАЛОЇ КИШКИ СЕРЕД НАСЕЛЕННЯ УКРАЇНИ

Ю.Г. Федченко

Харківська медична академія післядипломної освіти

Вивчені особливості динаміки поширеності виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки серед населення України протягом восьми років (1996–2003 рр.) та вплив на її рівень різних факторів. Визначені деякі реальні шляхи зменшення поширеності цієї патології.

Ключові слова: епідеміологічні особливості, поширеність, фактори, виразкова хвороба шлунка і дванадцятипалої кишки.

Поширеність виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки (ВХШДПК) та зростання цього показника з кожним роком є одним з головних чинників, які визначають в сучасний період виключну актуальність цієї хвороби. В різних країнах світу від неї страждають від 10 до 20 % дорослого населення. В Україні зареєстровано 5 мільйонів таких хворих, переважно молодшого і середнього віку, що завдає величезних соціальних і економічних збитків [1].

Мета дослідження — вивчити епідеміологічні особливості поширеності ВХШДПК серед населення України, вплив на неї різних факторів і на основі одержаних результатів визначити реальні можливості зниження рівня цієї патології.

Матеріал і методи. Матеріалами для одержання та аналізу результатів дослідження були статистичні дані про поширеність ВХШДПК серед населення України за 1996–2003 рр., аналогічні дані за цей період окремо по Харківській області у сполученні з матеріалами вивчення ролі основних

факторів (залежних та незалежних від діяльності органів і закладів охорони здоров'я), що формували параметри епідеміологічної характеристики поширеності цієї патології, а також результати поглибленого дослідження і порівняльної оцінки поширеності ВХШДПК серед працюючих за періоди 1977–1978 і 1997–1998 рр. з порівняльною характеристикою впливу різних чинників на рівень цього показника. Для проведення поглибленого вивчення поширеності ВХШДПК та впливу на її рівень різних факторів застосовані відповідні сучасні методики [2–5]. З цією метою у дослідження були включені дані про 470 хворих на ВХШДПК за 1977–1978 рр. і 620 хворих — за 1997–1998 рр.

Результати та їх обговорення. Результати дослідження показали постійне збільшення протягом 1996–2003 рр. поширеності ВХШДПК серед населення України. Показник в 2003 р. склав 2155,4 на 100 тис. населення і зріс в порівнянні з 1996 р. (1679,8) на 28,3 % (рис. 1).

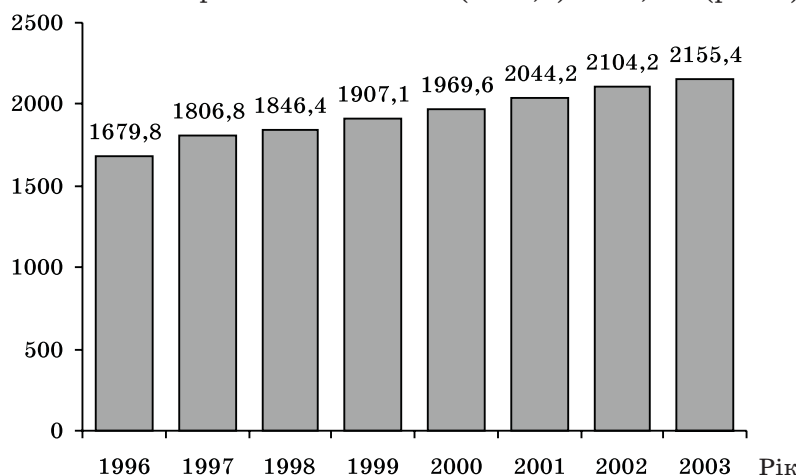


Рис. 1. Поширеність ВХШДПК серед населення України за 1996–2003 рр. (на 100 тис. населення)

Результати дослідження свідчать про високу достовірність показників поширеності ВХШДПК в кожному році, а також суттєве збільшення поширеності виразкової хвороби в Україні в 2003 р. в порівнянні з 1996 р. ($t=169,9$; $p<0,001$).

Вивченню сили впливу на поширеність ВХШДПК основних факторів, що відповідно не залежать або залежать від діяльності органів та закладів охорони здоров'я. Вивчення так званих «медичних факторів» проведено з використанням матеріалів Харківської області. Основу цих матеріалів склали статистичні дані про поширеність виразкової хвороби в розрізі кожного адміністративного району, дані про забезпеченість лікарськими кадрами та рівень їхньої кваліфікації, діяльність лікувально-профілактичних закладів, забезпеченість діагностичними дослідженнями: клінічними лабораторними, біохімічними, ультразвуковою діагностикою, ендоскопічними, рентгенологічними та ін. Групування та обробка цих даних проведені відповідно до принципів та правил медичної статистики з використанням сучасних методів [6–8]. Визначення сили впливу різних факторів забезпечено шляхом застосування методів однофакторного та багатфакторного дисперсійного аналізу для якісних ознак нерівномірних комплексів [7].

Дослідженням виявлено чотири фактори, що суттєво впливають на поширеність ВХШДПК: соціально-економічний розвиток адміністративного району ($\eta^2 = 14,1\%$), рівень розвитку матеріально-технічної бази закладів охорони здоров'я ($\eta^2 = 11,7\%$), питома вага міського і сільського населення в районі ($\eta^2 = 9,6\%$) та чисельність населення ($\eta^2 = 7,8\%$).

Серед факторів, які в певній мірі залежать від діяльності органів та закладів охорони здоров'я (медичні фактори), найбільш суттєво впливають на поширеність ВХШДПК забезпеченість лікарями терапевтичного профілю ($\eta^2 = 19,8\%$) та рівень їхньої кваліфікації ($\eta^2 = 16,1\%$), охоплення населення профілактичними оглядами ($\eta^2 = 14,6\%$), забезпеченість різними методами діагностичних досліджень — рентгенологічного ($\eta^2 = 13,4\%$), ультразвукового ($\eta^2 = 10,5\%$), клінічних лабораторних ($\eta^2 = 12,5\%$), ендоскопічних ($\eta^2 = 4,9\%$), рівень організації медичної допомоги ($\eta^2 = 11,8\%$), доступність лікарської допомоги, зокрема терапевтичного профілю ($\eta^2 = 6,6\%$) і т. і. (таблиця).

Отже, рівень поширеності ВХШДПК в прямій мірі залежить від чинників, що сприяють виявленню і накопиченню випадків виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки. Звідси суттєве збільшення поширеності ВХШДПК серед населення

Вплив факторів, що залежать від діяльності органів та закладів охорони здоров'я, на поширеність ВХШДПК

Фактори	Сила впливу (η^2 , %) факторів на поширеність ВХШДПК
Забезпеченість лікарями терапевтичного профілю	19,8
Кваліфікація лікарів терапевтичного профілю	16,1
Охоплення профілактичними оглядами	14,6
Забезпеченість рентгенологічними дослідженнями	13,4
Забезпеченість лабораторними дослідженнями	12,5
Рівень організації медичної допомоги	11,8
Забезпеченість УЗД	10,5
Забезпеченість лікарняними ліжками	9,9
Охоплення госпіталізацією	9,7
Кваліфікація лікарів всіх профілів	8,2
Забезпеченість лікарями всіх профілів	7,4
Кількість відвідувань на одного мешканця	6,6
Кількість відвідувань на одного лікаря терапевтичного профілю	6,2
Забезпеченість ендоскопічними дослідженнями	4,9
Забезпеченість біохімічними дослідженнями	2,4
Кількість населення на одного лікаря терапевтичного профілю	1,7

в Україні протягом вивченого періоду є не тільки результатом дії негативних факторів — сучасної соціально-економічної ситуації, порушень харчування, нервово-психічних перенапруг, надмірного вживання алкоголю і т. і. (про що будуть надані результати нижче), але й покращання з кожним роком реальних можливостей для більш повного виявлення виразкової хвороби, що, на наш погляд, є найбільш значущим у цій проблемі.

На рис. 2 наведені показники поширеності ВХШДПК серед чоловіків і жінок в 1996 і 2003 роках. Поширеність виразкової хвороби серед чоловіків за цей період збільшилась на 12,1 % ($t = 64,7$; $p < 0,001$). Серед жінок поширеність ВХШДПК зросла на 11,2 % ($t = 43,6$; $p < 0,001$).

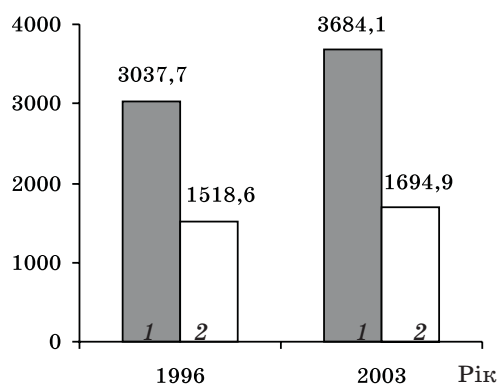


Рис. 2. Поширеність ВХШДПК серед чоловічого (1) та жіночого (2) населення України в 1996 і 2003 рр.

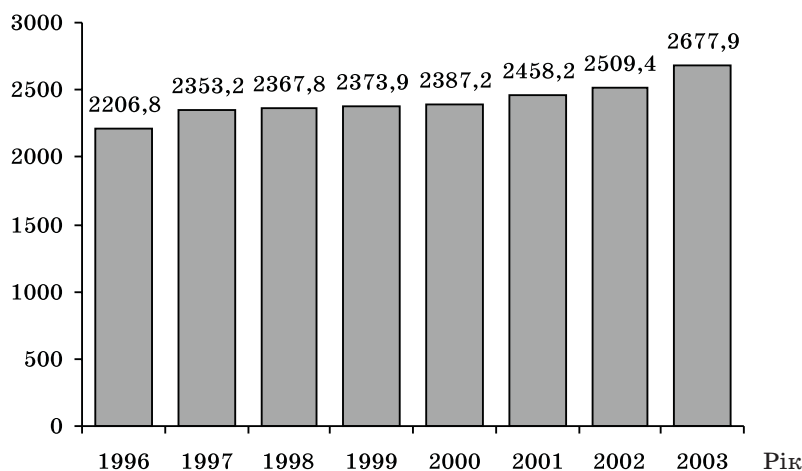


Рис. 3. Поширеність ВХШДПК серед дорослого населення України за 1996–2003 рр.

Варто підкреслити значне перевищення рівня поширеності виразкової хвороби серед чоловіків в порівнянні з жінками: в 1996 р. — в 2 рази і в 2003 р. — в 2,2 рази, а також більші темпи зростання поширеності ВХШДПК за ці роки серед чоловіків в порівнянні з жінками (на 10,8 %).

Поширеність ВХШДПК серед дорослих та підлітків збільшилась з 2206,8 (1996 р.) до 2677,9 (2003 р.), тобто на 21,3 %: $t = 116,7$; $p < 0,001$. Слід зазначити, що збільшення поширеності виразкової хвороби серед дорослого населення України за вивчений період здійснювалося постійно в середньому на 3,0 % щорічно (рис. 3).

Вивчення чинників, які сприяють або стримують збільшення показників поширеності виразкової хвороби серед дорослих та підлітків в Україні, дало такі ж результати по силі та достовірності їх впливу, які одержані при аналізі поширеності ВХШДПК серед населення України. Винятком є збільшення впливу на показники поширеності виразкової хвороби серед дорослих і підлітків забезпеченості діагностичними дослідженнями (забезпеченість УЗД 16,7 %; лабораторними дослідженнями 15,9 %; ендоскопічними дослідженнями 8,8 %), що обумовлено значно більшим коливанням забезпеченості діагностичними дослідженнями в лікувально-профілактичних закладах для обслуговування дорослих в порівнянні з дитячими лікувально-профілактичними закладами ($\chi^2 = 4,4$ при $\eta = 2$; $p < 0,05$).

Поширеність ВХШДПК серед населення працездатного віку України за 1996–2003 рр. збільшилась з 2231,5 до 2434,4 на 100 тис. населення на 9,1 %.

За даними поглибленого дослідження поширеності ВХШДПК серед працюючих на підприємствах м. Харкова за два періоди

(1977–1978 рр. і 1997–1998 рр.) з порівняльною характеристикою впливу різних факторів на рівень цього показника, поширеність виразкової хвороби за вказані роки суттєво збільшилась ($p < 0,001$). Так, у 1977–1978 рр. поширеність ВХШДПК серед чоловіків на вивчених нами підприємствах

коливалася в межах 5,2–12,3 на 1000 працюючих цієї статі, серед жінок — 1,9–4,1; у 1997–1998 рр. показники дорівнювали відповідно 6,1–13,9 і 2,4–5,7.

За результатами однофакторного дисперсійного аналізу з визначення сили впливу різних факторів на поширеність виразкової хвороби найбільший вплив здійснює хелікобактерійна інфекція ($\eta^2 = 17,4\%$). Зростає роль порушень харчування (з 8,1 до 11,0%), спадкової схильності (з 7,2 до 9,3%), впливу дії ліків (з 4,1 до 7,1%), вживання алкоголю (із 3,0 до 3,9%), тютюнопаління (з 2,2 до 2,8%) і ряду інших факторів. Зменшився вплив нервово-психічних перенапруг, професійних факторів, соціального стану і матеріально-побутових умов.

Методом багатфакторного дисперсійного аналізу визначений найбільш потужний комплекс, що складається з п'ятих незалежних між собою факторів, які суттєво впливають на поширеність ВХШДПК. Він включає наявність хелікобактерійної інфекції, нервово-психічні перенапруги, спадковість, порушення харчування і впливи ліків. У цьому комплексі в порівнянні з самостійно розглянутими вище чинниками підвищилася роль хелікобактерійної інфекції (з 17,4 до 19,7%), нервово-психічних напруг (з 8,4 до 12,4%) і спадкової схильності (з 9,3 до 10,3%). Водночас у комплексі зменшився вплив на поширеність ВХШДПК порушень харчування (з 11,0 до 9,5%).

Результати багатфакторного дисперсійного аналізу показали значно більшу роль комплексу факторів у поширеності ВХШДПК ($\eta^2 = 63,6\%$) у порівнянні з сумарною дією цих же самостійно розглянутих факторів ($\eta^2 = 52,9\%$). Останнє підкреслює необхідність подальшого удосконалення комплексного підходу до профілактики ВХШДПК.

Список літератури

1. *Передерій В.Г., Ткач С.М.* Пептичні виразки гастродуоденальної зони: сучасні уявлення про причини виникнення, діагностики та лікування. *Нова медицина* 2003; 6: 16–23.
2. *Голяченко О.М., Романюк Л.М., Михайлов Л.М.* Медико-статистичні критерії здоров'я людини та причини його зумовленості. *Охорона здоров'я України* 2000; 2: 23–26.
3. *Грузєва Т.С.* Методологія та програма комплексного поглибленого вивчення захворюваності населення за даними звертань в лікувально-профілактичні установи. *Вісник соціальної гігієни та організації здоров'я України* 2001; 5: 42–45.
4. *Максимова Т.М.* Современные проблемы и перспективные оценки здоровья населения как основа реформирования здравоохранения. *Проблемы соц. гигиены, здравоохранения и история медицины* 2000; 5: 9–15.
5. *Тарасова Г.В., Цека О.С., Масленников М.Ф., Ладыгина И.Д.* К методике изучения здоровья на основе регистра населения. *Проблемы соц. гигиены, здравоохранения и история медицины* 2000; 1: 23–26.
6. *Гланц С.* Медико-биологическая статистика; Пер. с англ. М.: Практика, 1999: 27–318.
7. *Лапач С.Н., Чубенко А.В., Бабич П.Н.* Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием EXCEL. К.: Морион, 2000: 119–148.
8. *Корол А.Ф.* Информационное обеспечение управления лечебно-профилактическими учреждениями в новых условиях хозяйствования. Харьков: Фонд «Профессионал», 1991: 17–24.

Висновки

1. В Україні протягом 1996–2003 рр. спостерігається щорічне суттєве збільшення поширеності виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, перевищення цього показника серед чоловіків в порівнянні з жінками, в тому числі серед осіб працездатного віку.

2. Виділені науково обґрунтовані 14 основних факторів, що достовірно впливають на поширеність виразкової хвороби шлунка і дванадцятипалої кишки, серед яких найбільшу роль відіграють наявність хелікобактерійної інфекції, порушення харчування, спадкова схильність, нервово-психічні фактори ризику, матеріально-побутові умови, професійні фактори, стать, вік хворих та впливи деяких ліків.

3. Зростання поширеності ВХШДПК серед населення України є не тільки результатом дії негативних факторів — сучасної соціально-економічної ситуації, порушень харчування, нервово-психічних перенапруг, надмірного вживання алкоголю, тютюнопаління і таке інше, але й покращання з кожним роком реальних можливостей для більш повного і своєчасного виявлення виразкової хвороби.

4. Методом багатфакторного дисперсійного аналізу виявлений найбільш потужний комплекс незалежних між собою факторів, що істотно впливають на рівень поширеності ВХШДПК, який включає наявність хелікобактерійної інфекції, нервово-психічні перенапруги, спадкову схильність, порушення харчування і дію деяких ліків. Сумарний його вплив складає 63,6%. Це свідчить про високу очікувану ефективність комплексного підходу щодо профілактики виразкової хвороби, а також необхідність перегляду і реалізації заходів, що впливають з цього дослідження.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ЯЗВЕННОЙ БОЛЕЗНИ ЖЕЛУДКА И ДВЕНАДЦАТИПЕРСТНОЙ КИШКИ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ УКРАИНЫ**Ю.Г. Федченко**

Изучены особенности динамики распространенности язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки среди населения Украины на протяжении восьми лет (1996–2003 гг.) и влияние на ее уровень различных факторов. Определены некоторые реальные пути уменьшения распространенности этой патологии.

Ключевые слова: эпидемиологические особенности, распространенность, факторы, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки.

EPIDEMIOLOGY FEATURES OF PREVALENCE OF ULCEROUS ILLNESS OF STOMACH AND DUODENUM AMONG POPULATION OF UKRAINE**Yu.G. Fedchenko**

The features of dynamics of prevalence of ulcerous illness of stomach and duodenum among the population of Ukraine during eight years (1996–2003) are studied and influence on its level of different factors. Some real ways of diminishment of prevalence of this pathology are certain.

Key words: epidemiology features, prevalence, factors, ulcerous illness of stomach and duodenum.

Поступила 20.01.05

**ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА
В ОЦЕНКЕ КОМПЕНСАТОРНО-АДАПТАЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ
У БОЛЬНЫХ С ВПЕРВЫЕ ВЫЯВЛЕННОЙ ПЕПТИЧЕСКОЙ ЯЗВОЙ****Н.М. Железнякова****Харьковский государственный медицинский университет**

У 42 больных первичной язвой двенадцатиперстной кишки изучены показатели неспецифического иммунитета и состояния провоспалительных цитокинов. Показано, что при формировании пептической язвы наблюдается угнетение клеточного звена неспецифического иммунитета и увеличение содержания С-реактивного протеина. Одновременно наблюдалось достоверное повышение фактора некроза опухолей альфа и интерлейкина-1-бета. Такие изменения в иммунном ответе, вероятно, являются результатом угнетения первичного звена защиты и включения в процесс специфического иммунитета. Иммунные нарушения при формировании пептической язвы являются последствием компенсаторно-адаптационных изменений в организме.

Ключевые слова: пептическая язва, иммунная система, цитокины.

В последние десятилетия в значительной мере пересмотрены этиопатогенетические механизмы формирования пептических язв (ПЯ), что связано с открытием *Helicobacter pylori*. Рассматривая данный микроорганизм как возбудитель заболевания, оговорены отдельные звенья его становления, предложены диагностические стандарты. И хотя отмечены определенные достижения в лечении больных (утверждены стандарты лечения — Маастрихтский консенсус, 1996 г., и его вторая редакция — Рим, 2000 г.), все же распространенность ПЯ остается высокой и занимает первое место среди заболеваний органов пищеварения [1–3]. В то же время дискутируется вопрос о Нр-негативной ПЯ, распространенность которой составляет до 1/3 всех выявляемых язвенных дефектов [4, 5].

В настоящее время общепризнано, что в патогенезе ПЯ ведущая роль принадлежит

системе иммунитета, причем первичное возникновение ПЯ связывают с активацией ее основных звеньев, а рецидивирование заболевания — с различными «поломками» в иммунном ответе, результатом которых является вторичный иммунный дефицит [3, 6, 7].

Какая из форм иммунного ответа при ПЯ будет эффективной, зависит в значительной мере от локализации инфекции и типа возбудителя. Как правило, иммунный ответ заключается, во-первых, в распознавании возбудителя или иного чужеродного материала и, во-вторых, в развертывании цепи реакций, направленных на их устранение.

В иммунном ответе участвуют различные клетки. Одну из важнейших групп составляют лейкоциты, обладающие фагоцитирующими свойствами: моноциты, макрофаги и полиморфноядерные нейтрофилы. Они способны связывать микроорганизмы на своей поверхности, а затем поглощать и

уничтожать их. Эта функция основана на простых неспецифических механизмах распознавания и относится к проявлениям врожденного иммунитета [8–10]. Таким образом, фагоциты образуют первую линию защиты против инфекции.

Другая важнейшая группа лейкоцитов — это лимфоциты. Им принадлежит ведущая роль во всех реакциях приобретенного иммунитета, поскольку они специфически распознают конкретный возбудитель. В результате иммунный ответ на инфекцию чаще всего складывается из различных взаимосвязанных эффектов как врожденного, так и приобретенного иммунитета. На ранних стадиях инфекции доминируют механизмы врожденного иммунитета, но позднее лимфоциты начинают осуществлять специфический ответ, свойственный приобретенному иммунитету [7, 11, 12].

Посредниками между фагоцитирующими клетками, которые составляют клеточное звено неспецифического иммунитета и лимфоцитами (представители специфического звена), выступают цитокины. Цитокины — гетерогенная группа низкомолекулярных белков, полипептидов (известно более 100 их представителей), которые являются эндогенными биологически активными медиаторами [9, 13, 14]. В большинстве своем цитокины продуцируются активированными клетками, преимущественно лимфоцитами, моноцитами и тканевыми макрофагами в ответ на внешний внеклеточный стимул. Цитокины обеспечивают передачу сигнала, обмен информацией между клетками внутри одного органа, связь между органами и системами как в физиологических условиях, так и при действии различных патогенных факторов [10, 14, 15].

Синтез цитокинов запрограммирован генетически, контролируется на уровне транскрипции, трансляции и внутриклеточной миграции. Цитокины обладают широким спектром биологических свойств: индуцируют и регулируют такие физиологические и патологические процессы, как рост, пролиферацию, старение клетки, апоптоз, гемопоэз, воспаление, иммунный ответ, метаболизм, регенерацию тканей и др. В организме цитокины образуют взаимосвязанную сеть, которая запускает и регулирует целый каскад воспалительных, иммунных, метаболических процессов, направленных на нейтрализацию и элиминацию патогенных агентов [7, 12].

Развитие заболеваний пищеварительного тракта в большинстве своем связано с воспалением. Чаще воспаление носит локаль-

ный характер (язвенная болезнь, холецистит), однако в его реализации задействованы различные системы и в частности иммунная. Следовательно, участие цитокинов в реакции воспаления является обязательным.

Все вышеизложенное послужило основанием к проведению настоящего исследования, целью которого было изучение состояния и роли неспецифического клеточного и цитокинового звеньев иммунитета у больных с впервые выявленной пептической язвой двенадцатиперстной кишки (ПЯ ДПК), а также оценке их участия в компенсаторно-адаптационных процессах.

Материал и методы. Для достижения указанной цели было обследовано 42 больных с выявленной впервые ПЯ ДПК. Группа обследованных была представлена мужчинами в возрасте от 17 до 45 лет. Диагноз устанавливали с учетом жалоб больных, данных анамнеза, результатов объективного и дополнительных методов исследования: ФГДС с биопсией слизистой в антральном отделе желудка и ДПК, гистологическим исследованием биоптата. Комплекс обследования также включал проведение уреазного теста и определение антител к *Helicobacter pylori* (Hр).

Для оценки состояния иммунологического спектра крови исследовали показатели неспецифического иммунитета: СРБ и фагоцитарную активность нейтрофилов, а также провоспалительные цитокины — фактор некроза опухолей альфа (ФНО- α) и интерлейкин-1-бета (ИЛ-1 β).

Фагоцитарная активность нейтрофилов характеризует интенсивность захвата микробов и их переваривание внутри фагоцита, тем самым обеспечивая первую линию защиты. При этом определяли фагоцитарное число (ФЧ) и фагоцитарный индекс (ФИ). ФИ выявляет процент нейтрофилов, которые поглотили бактерии через 30 и 120 мин инкубации; ФЧ — среднее число бактерий, находящихся внутри фагоцита через 30 и 120 мин.

Проведено изучение содержания СРБ (иммуноферментным методом), который рассматривается как наиболее информативный показатель при воспалении. Изменения содержания СРБ обусловлены включением гуморального звена неспецифического иммунитета.

Провоспалительные цитокины (ФНО- α и ИЛ-1 β) определяли иммуноферментным методом с помощью стандартного набора «Протеиновый контур», Санкт-Петербург.

В группу контроля вошло 20 здоровых лиц аналогичного пола и возраста для по-

лучения нормативных показателей изучаемых величин.

Результаты и их обсуждение. При поступлении в стационар все больные с впервые выявленной ПЯ ДПК предъявляли жалобы на болевой синдром, степень выраженности которого, время возникновения и локализация существенно варьировали. Так, боль в проекции двенадцатиперстной кишки определялась у 26 больных; в 9 случаях боли возникали в эпигастральной области. У 4 пациентов локализация боли соответствовала правому подреберью с распространением на правые отделы живота; у 3 обследованных боль имела разлитой характер. Связь с приемом пищи была отмечена 34 больными, причем характер пищи не оказывал существенного влияния на возникновение боли.

Для диспептического синдрома были характерны: горечь во рту (17 больных), периодическое вздутие живота (7), запоры (11), ситофобия (14). В 19 наблюдениях жалоб на диспептические проявления заболевания выявлено не было.

Астенический синдром различной степени выраженности отмечен у всех пациентов, он характеризовался снижением работоспособности, общей слабостью, повышенной утомляемостью.

Результаты опроса больных только у трети случаев позволили выявить наследственную предрасположенность (15 больных). При этом у 6 обследованных четко прослеживалась отягощенная наследственность по ПЯ в первой линии родства; в 5 наблюдениях заболевание было диагностировано у родственников пациентов различной степени родства; трое больных указывали на «болезни желудка» в семье.

Анализ результатов проведенных исследований на наличие Нр показал, что в 27 случаях определялась Нр-позитивная ПЯ ДПК. Уровень обсеменения данным микроорганизмом имел различную степень выраженности: так, в 9 случаях диагностирована выраженная, а в 18 — умеренная степень обсемененности.

При исследовании показателей неспецифического клеточного иммунитета были выявлены достоверные изменения в показателях ФЧ и ФИ, что указывало на снижение фагоцитоза. Причем данные изменения были характерны не только для лиц с хеликобактер-позитивной, но и для больных с хеликобактер-негативной ПЯ (табл. 1).

Так, величина ФЧ у больных с впервые выявленной ПЯ ДПК при Нр-позитивном варианте течения заболевания была в 1,6 раза ниже показателей контрольной

Таблица 1. Показатели неспецифического клеточного иммунитета (фагоцитоз) у больных с впервые выявленной пептической язвой

Группа	Изучаемые показатели	
	ФИ, %	ФЧ, %
Контрольная	28,6±1,6	4,30±0,20
ПЯ ДПК, Нр+ (n=27)	15,4±0,7	2,70±0,03
ПЯ ДПК, Нр- (n=15)	19,3±1,2	3,10±0,03

группы. Такие изменения в показателях ФЧ, по нашему мнению, могут быть результатом чрезмерного поступления и/или размножения микроорганизмов в слизистой желудка и ДПК. Следствием такого избытка микробов является подавление антимикробной устойчивости макроорганизма, то есть фагоцитоз как защитная реакция организма становится несостоятельным. Таким образом, развитие воспаления в слизистой пищеварительного канала при Нр+ ПЯ не обеспечивается контролем первой линии защиты.

Показатели ФИ были в 1,9 раза ниже нормы, что, по-видимому, можно объяснить рядом моментов, а именно: повышенным распадом нейтрофилов при их контакте с Нр, перегруженностью данных клеток избытком микроорганизмов, недостатком их выработки или несостоятельностью нейтрофилов к фагоцитозу.

В то же время у больных с хеликобактер-негативным вариантом ПЯ также определялись изменения в показателях неспецифического клеточного иммунитета, хотя указанные изменения были менее выражены, но в то же время достоверно отличались от группы здоровых. В таком случае, по нашему мнению, в качестве бактериального агента, по-видимому, выступают другие микроорганизмы, высеваемые из желудка (стрептококки, кишечная палочка и др.), «агрессивность» которых несколько уступает Нр.

Уровень СРБ у всех обследованных с ПЯ превышал нормативные показатели и составил при Нр-позитивной ПЯ (5,3±0,06) г/л, а при Нр-негативной — (3,3±0,04) г/л, при норме (1,42±0,048) г/л (p<0,001). Причем данная величина имела прямую зависимость от выраженности болевого синдрома и степени обсемененности слизистой Нр.

При анализе показателей провоспалительных цитокинов, а именно: ИЛ-1β и ФНО-α, полученные суммарные результаты дали основание говорить об их достоверном повышении у всех больных (табл. 2). Такие изменения в цитокиновом звене иммуните-

Таблица 2. Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных с пептической язвой

Группа	Показатель		p ₁	p ₂
	ИЛ-1β, нг/л	ФНП-α, нг/л		
Контрольная (n=20)	23,2±1,14	40,2±3,7		
Больные с ПЯ ДПК, Нр+ (n=27)	341,6±25,6	522,4±21,3	<0,001	<0,001
Больные с ПЯ ДПК, Нр- (n=15)	278,4±21,1	456,7±19,7	<0,001	<0,001

Примечание: p₁ — достоверность между показателями ИЛ-1β у больных и контролем; p₂ — достоверность между показателями ФНП-α группы контроля и больными.

та обычно свидетельствуют о выраженной системной комплексной реакции организма на локальное повреждение, направленной на нейтрализацию и разрушение патогенного агента, его удаление, а также сохранение структурной и функциональной целостности организма [9, 12].

Следовательно, развитие воспаления в слизистой оболочке ДПК происходит на фоне повышения содержания медиаторов воспаления, что указывает на вовлечение в патологический процесс иммунной системы, а также разбалансированность ее звеньев. Повышение содержания провоспалительных цитокинов в крови может быть обусловлено увеличением их синтеза при стимуляции патогенными агентами, неконтролируемой пролиферацией клеток-продуцентов, недостаточной эффективностью соответствующих ингибиторов, а также нарушением их выведения из организма поврежденной печенью [9, 12]. Таким образом, запускается каскад иммунных реакций, последовательность и объем ответа которых зависит от связующего звена — цитокинов.

Согласно ранее приведенным данным, более выраженные изменения в показателях провоспалительных цитокинов наблюдаются у больных с впервые выявленной ПЯ, нежели при ее рецидивировании, что можно объяснить сохранением высокой реактивности организма, а также адекватной силой ответа иммунной системы, который

соответствует требованиям, предъявляемым к ней. Следовательно, у больных с впервые выявленной ПЯ можно констатировать «сохранение» резерва иммунной системы. Таким образом, при возникновении первичной ПЯ ДПК нагрузка на компенсаторно-приспособительные механизмы организма контролируется и обеспечивает полноценный иммунный ответ. По-видимому, при прогрессировании и рецидивировании заболевания наблюдается истощение факторов защиты, что в итоге приводит к формированию вторичного иммунодефицита.

Выводы

Формирование пептической язвы двенадцатиперстной кишки происходит в результате нарушения антигенного гомеостаза. В качестве антигена могут выступать Нр, кишечная палочка, стафилококки, пищевые продукты, лекарственные вещества и др. Возникающий «сбой» в специфическом иммунитете потенцирует активацию провоспалительных цитокинов, что обеспечивает включение приобретенного специфического контроля. Каскадная последовательность работы различных звеньев иммунитета дает возможность контролировать антигенный состав организма. При этом наблюдается запуск воспалительно-регенераторных реакций, которые в дальнейшем обеспечат восстановление, регенерацию эпителиального слоя и рубцевание язвенного дефекта.

Список литературы

1. Аруин Л.И. *Helicobacter pylori* в этиологии и патогенезе язвенной болезни. Матер. 7-й сессии Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. Нижний Новгород, 1998: 6–11.
2. Передерий В.Г., Ткач С.М., Скопиченко С.В. Язвенная болезнь. Прошлое, настоящее и будущее. К., 2002. 256 с.
3. Циммерман Я.С. Хронический гастрит и язвенная болезнь. Пермь: Пермская гос. мед. академия, 2000. 256 с.
4. Гриневич В.Б., Успенский Ю.П., Шабанова Г.Ж., Щербина Н.Н. Особенности язвенной болезни, не связанной с *Helicobacter pylori*. Тер. архив 2002; 2: 24–27.
5. Фадеенко Г.Д. Современные представления о *Helicobacter pylori*-негативной язвенной болезни. Сучасна гастроентерологія 2003; 2: 4–6.
6. Бабак О.Я., Фадеенко Г.Д. Фармакотерапия пептических язв желудка и двенадцатиперстной кишки. Харьков: Основа, 1997. 240 с.

7. Пасиешвили Л.М., Моргулис М.В. Состояние и роль цитокинового звена иммунитета в становлении и прогрессировании заболеваний пищеварительного канала. Сучасна гастроентерологія 2004; 3 (17): 8–11.
8. Ткаченко Е.И., Еремина Е.Ю. Некоторые комментарии к современному состоянию проблемы язвенной болезни. СПб.: Гастроэнтерология, 2002; 1: 2–5.
9. Царегородцева Т.М., Зотина М.М., Серова Т.И. Интерлейкины при хронических заболеваниях органов пищеварения. Тер. архив 2003; 2: 7–9.
10. Blanchard J.A., Barve S., Joshi-Barve S., Talwaiker R., Gates L.K. Cytokine production by CAPAN-1 and CAPAN-2 cell lines. Dig. Dis. Sci. 2000; 45, 5: 927–932.
11. Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. Цитокины и воспаление 2003; 2, 3: 20–35.
12. Царегородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии. М.: Анахарсис, 2003. 96 с.
13. Floyd A.R., Johnston J. Cytokines and cytokine receptors in health and disease. Cytokine 1993; 5, 5: 399–405.
14. McAlindon M.E., Mahida I.R. Cytokines and gut. Eur. J. Gastroenterolog. Hepatolog. 1997; 9, 11: 1045–1050.
15. Игнатьева Г.А. Современные представления об иммунитете. Патологическая физиология и экспериментальная терапия 2003; 2: 2–8.

ПОКАЗНИКИ ІМУНІТЕТУ В ОЦІНЦІ КОМПЕНСАТОРНО-АДАПТАЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ У ХВОРИХ З ВПЕРШЕ ВІЯВЛЕНОЮ ПЕПТИЧНОЮ ВИРАЗКОЮ

Н.М. Железнякова

У 42 хворих на первинну виразку дванадцятипалої кишки вивчені показники неспецифічного імунітету та стану прозапальних цитокинів. Показано, що при формуванні пептичної виразки спостерігається пригнічення клітинної ланки неспецифічного імунітету та збільшення вмісту С-реактивного протеїну. Водночас спостерігалось вірогідне підвищення фактора некрозу пухлин альфа та інтерлейкіну-1-бета. Такі зміни в імунній відповіді, ймовірно, є результатом пригнічення первинної ланки захисту та включення до процесу специфічного імунітету. Імунні розлади при формуванні пептичної виразки є наслідком компенсаторно-адаптаційних змін в організмі.

Ключові слова: пептична виразка, імунна система, цитокини.

PARAMETERS OF IMMUNITY IN THE ESTIMATION OF COMPENSATORY-ADAPTABLE PROCESSES IN PATIENTS WITH THE FIRST TIME REVEALED THE PEPTIC ULCER

N.M. Zheleznyakova

At 42 patients with an initial ulcer of a duodenal gut parameters of nonspecific immunity and a condition proinflammatory cytokines are investigated. It is shown, that at formation of peptic ulcers oppression of a cellular link of nonspecific immunity and increase in the maintenance of the C-reactiv protein is observed. Authentic increase of the factor tumours necrosis an alpha and interleikin-1-? was simultaneously observed. Such changes in the immune answer, probably, grow out oppressions of an initial link of protection and inclusion in process of specific immunity. Immune infringements at formation of peptic ulcers are a consequence of compensatory-adaptable changes in an organism.

Key words: peptic ulcer, immune system, cytokins.

Поступила 20.12.04

ПЕРСПЕКТИВЫ АНАЛИЗА ПОКАЗАТЕЛЕЙ ЦИТОКИНОВОГО И НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ РЕЦИДИВИРУЮЩИМ ПАНКРЕАТИТОМ

М.В. Моргулис

Харьковский государственный медицинский университет

Проведен анализ показателей цитокинового и неспецифического звеньев иммунитета у больных хроническим рецидивирующим панкреатитом и установлено их влияние на развитие и прогрессирование патологического процесса. Выявлены корреляционные связи между уровнем цитокинов и концентрацией С-РБ. Установлена взаимосвязь этих показателей с клинико-лабораторными и инструментальными характеристиками заболевания, что может способствовать улучшению качества диагностики хронического рецидивирующего панкреатита.

Ключевые слова: хронический рецидивирующий панкреатит, иммунитет, цитокины, белки острой фазы воспаления, фагоцитоз.

Заболеваемость хроническим панкреатитом (ХП) за последние 40 лет возросла вдвое [1–3]. Частота его среди населения разных стран колеблется от 0,2 до 0,68 %, а в структуре заболеваний органов пищеварения эта патология занимает 9–12 % [4]. Тенденция к увеличению частоты встречаемости ХП наблюдается в последние годы и в Украине, что связано с ростом среди населения злоупотребления алкоголем, действием вредных факторов окружающей среды, увеличением распространенности желчнокаменной болезни [1, 2, 3, 5].

На сегодняшний день ХП занимает особое место в спектре патологии поджелудочной железы (ПЖ), что объясняется ростом заболеваемости, высокой частотой встречаемости у лиц молодого трудоспособного возраста, увеличением количества осложненных форм болезни [1, 3, 4]. В то же время диагностика данного заболевания вызывает немалые трудности, а результаты лечения нередко остаются неудовлетворительными [2, 6].

Таким образом, несмотря на многолетнюю историю изучения данной патологии, которая насчитывает большое количество достижений и открытий, работы многих ученых сегодня направлены на углубление знаний о патогенезе заболевания, усовершенствование методов диагностики и оптимизацию тактики лечения.

В последние годы изучение роли иммунной системы и факторов неспецифической резистентности в патогенезе заболеваний органов пищеварения вызывает огромный интерес исследователей. Выраженность и направленность изменений иммунного ста-

туса определяет характер поражения органа и активность патологического процесса.

Большинство заболеваний органов желудочно-кишечного тракта обусловлено развитием воспаления, то есть формированием универсальной реакции в ответ на действие различных повреждающих факторов. Воспаление является совокупностью процессов, которые вызывают и усугубляют нарушения во всех звеньях иммунной системы. Презентацию веществ и клеток, устремляющихся и вырабатывающихся в очаге воспаления, иммунной системе осуществляют цитокины — катализаторы соответствующих иммунных реакций [7, 8].

До недавнего времени ключевая роль в развитии и прогрессировании патологического процесса при ХП принадлежала активированным ферментам ПЖ. В соответствии с современными представлениями эту роль играют нарушения функциональной активности иммунной системы, а именно Т-хелперы, синтезирующие цитокины и являющиеся посредниками в формировании клеточного и гуморального иммунного ответа [8, 9].

Цитокины принимают непосредственное участие в формировании ответа неспецифического и специфического звеньев иммунитета, которые образуют единую клеточно-гуморальную систему защиты организма. Именно цитокины играют ведущую роль в инициации и регуляции факторов первой линии неспецифической защиты (воспаление, адгезия, хемотаксис, цитотоксичность, фагоцитоз), предшествующей формированию специфических иммунных реакций [8]. Появление в очаге воспаления

так называемых провоспалительных цитокинов определяет объем ответа иммунной системы на инфекцию.

Среди множества разнообразных общих и местных эффектов провоспалительных цитокинов необходимо выделить их способность индуцировать синтез белков острой фазы (БОФ), которые сами являются медиаторами иммунной системы [9–11].

К маркерным белкам воспаления относят С-реактивный белок (С-РБ), сывороточный амилоидный А белок, α -1 антитрипсин, α -1 ингибитор протеиназы, орозомукоид, гаптоглобин, фибриноген, С-3, С-4 и церулоплазмин. Все они являются нормальными составляющими плазмы крови человека и объединены одинаковой способностью к увеличению концентрации в ответ на ряд стимулов, приводящих к тканевому повреждению. По времени реагирования БОФ подразделяются на три группы: очень сильные, повышающиеся в 20–1000 раз за 6–10 часов; сильные, концентрация которых возрастает в 2–5 раз за сутки, и слабые, содержание которых увеличивается лишь на 30–60 % в течение 2–3 дней [12].

С-РБ — первый идентифицированный представитель группы БОФ, относящийся к семейству пентраксинов, синтезируемый гепатоцитами и лимфоидными клетками. Обладая иммуноцитотропными свойствами и будучи интегрированным в систему иммунорегуляции, этот белок острой фазы принимает участие в ее ключевых событиях. С-РБ относится к очень сильным или «эффектным» БОФ, реагирующим раньше других белков двадцати-, а иногда и тысячекратно увеличением концентрации с максимально быстрым возвращением показателя к норме на фоне успешной терапии [11–13]. Таким образом, повышение содержания С-РБ можно использовать как показатель степени вовлечения иммунной системы для оценки активности патологического процесса, определения интенсивности воспаления, прогнозирования исхода заболевания.

Изучение цитокинового статуса осуществляется на сегодняшний день преимущественно в научных целях и еще не получило широкого распространения в практической медицине. Все вышесказанное послужило основанием для проведения настоящего исследования, целью которого стало изучение показателей цитокинового и неспецифического звеньев иммунитета в формировании и прогрессировании хронического рецидивирующего панкреатита (ХРП), а также выявление корреляционных связей между

провоспалительными цитокинами и другими маркерами иммунной системы: С-РБ, фагоцитарным индексом (ФИ), фагоцитарным числом (ФЧ).

Материал и методы. Нами было обследовано 42 больных ХРП (26 женщин и 16 мужчин) в возрасте от 34 до 68 лет и длительностью заболевания от 4 до 22 лет.

Всем пациентам были проведены клинические (расспрос, физикальное исследование); лабораторные клинические (анализ крови и мочи, копрограмма), биохимические (функциональные пробы печени, протеинограмма, исследование уровня амилазы сыворотки крови), иммунологические (определение уровня С-РБ, ИЛ-1 β и ФНО- α , состояния фагоцитарного звена иммунитета, содержания эластазы-1 в кале) и инструментальные (УЗИ) методы исследования.

Величины провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β и ФНО- α определяли иммуноферментными методами с использованием стандартных наборов реактивов ООО «Цитокин», Санкт-Петербург (Россия). Уровень С-РБ исследовался иммуноферментным методом с использованием антител к С-РБ, которые были выделены из антисыворотки к С-РБ путем высаливания сульфатом аммония. Оценка состояния неспецифического клеточного звена иммунной системы (фагоцитоза) проводилась с учетом фагоцитарной активности нейтрофилов по интенсивности захвата микробов и их переваривания внутри фагоцита (ФИ и ФЧ).

Содержание эластазы-1 в кале, являющегося «золотым стандартом» в определении экскреторной функции ПЖ, изучали иммуноферментным методом с использованием моноклональных антител к эластазе (ScheVo-Tech, Германия).

Для получения нормативных показателей изучаемых параметров обследовано 20 практически здоровых лиц (контрольная группа) аналогичного пола и возраста.

Полученные результаты статистически обработали с помощью одно- и многофакторного дисперсионного анализа. Оценивали средние значения (M), их ошибки (m) и коэффициент корреляции (r).

Результаты и их обсуждение. Проведенная клиническая оценка основных жалоб больных ХРП показала, что с наибольшей частотой регистрировались болевой и диспептический синдромы (табл. 1). Так, на боли различной локализации предъявляли жалобы 39 больных с ХРП (92,9 %), причем их интенсивность, продолжительность, время возникновения и связь с приемом пищи были различны.

Таблиця 1. Характеристика болевого синдрому у больных ХРП

Характеристика болевого синдрома	Больные ХРП (n=39)	
	абс. ч.	%
Локализация		
эпигастрий	2	5,1
эпигастрий и левое подреберье	13	33,3
эпигастрий, левое и правое подреберье	15	38,5
весь живот	9	23,1
Время появления болей		
натощак	1	2,6
после еды (ранние)	19	48,7
после еды (поздние)	12	30,8
независимо от приема пищи	7	17,9
Интенсивность		
слабые	7	17,9
умеренные	17	43,6
сильные	15	38,5
Продолжительность		
кратковременные (до 1 часа)	11	28,2
длительные (от 1 до 6 часов)	15	38,5
постоянные	13	33,3

Причем преобладание в клинике болевого синдрома в виде периодической боли умеренной или выраженной интенсивности, часто опоясывающего характера регистрировалось у 19 (48,7 %) больных, большая часть из которых (68,4 %) имела анамнез заболевания до (11,0±1,7) лет. Постоянный характер болевого синдрома умеренной или минимальной интенсивности был выявлен у 20 (51,3 %) пациентов. Кроме того, в 65 % случаев такой характер болевого синдрома сопровождался диспептическими проявлениями (табл. 2), что свидетельствовало о наличии внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и в ряде случаев подтверждалось данными копрологического исследования.

Для диспептического синдрома в большей степени были характерны нарушения стула, вздутие живота, тошнота (табл. 2).

По данным исследований у 13 (30,9 %) больных в клиническом анализе крови имели место лейкоцитоз, незначительный сдвиг формулы влево и ускорение СОЭ.

У 15 (35,7 %) пациентов наблюдалось снижение уровня общего белка сыворотки

Таблиця 2. Характеристика диспептического синдрома у больных ХРП

Характеристика диспептического синдрома	Больные ХРП (n=42)	
	абс. ч.	%
Отрыжка	15	35,7
Изжога	9	21,4
Горечь во рту	7	16,6
Тошнота	29	69,0
Рвота	15	35,7
Тяжесть в верхних отделах живота	25	59,5
Метеоризм	23	54,8
Поносы	15	35,7
Запоры	5	11,9
Неустойчивый стул	13	30,9
Примесь непереваренных частиц в кале	16	38,1
Стеаторея	12	28,6

крови (61,4±1,9) г/л с явлениями диспротеинемии — снижение альбуминно-глобулинового коэффициента до (0,80±0,01) за счет увеличения глобулиновой фракции (α-1- и α-2-глобулины). Такие изменения можно объяснить как наличием синдрома малабсорбции, так и формированием острой фазы воспалительного процесса (цитокинопосредованное снижение альбуминсинтетической функции печени и усиление продукции БОФ).

При исследовании уровня амилазы сыворотки крови гиперамилаземия зарегистрирована у 17 больных, причем увеличения более чем в 2,5 раза этот показатель достигал у больных, имеющих выраженный болевой синдром.

Наличие ферментативной недостаточности ПЖ подтверждалось определением уровня фекальной эластазы-1. По результатам эластазного теста больные были распределены по группам в соответствии с тяжестью экзокринной недостаточности поджелудочной железы (табл. 3).

Результаты проведенных исследований показали, что кратность снижения среднего уровня содержания фекальной эластазы-1 в группе больных с легкой степенью экзокринной недостаточности составила 1,5 раза по сравнению с нормой [в группе контроля (252,9±28,6) мкг/г]. При среднетяжелой степени данный показатель понижался в 3,2 раза, а при тяжелой недостаточности составлял лишь 1/6 от нормы, что подтвержда-

Таблица 3. Распределение больных с учетом степени внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы

Степени тяжести внешнесекреторной недостаточности ПЖ	Количество больных	Показатели эластазы-1 в кале (мкг/г)
Легкая	7 (16,6 %)	166,5±28,1
Среднетяжелая	13 (30,9 %)	77,3±12,1
Тяжелая	3 (7,1 %)	42,7±11,2

лось выраженностью клинических проявлений заболевания.

Уровень С-РБ в 38 % случаев превышал нормативные показатели (1,44±0,09) мг/л в 6,8 раза.

При исследовании содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови были получены следующие результаты: средний уровень ИЛ-1β составил (316,6±12,8) пг/мл при норме (39,4±1,14) пг/мл (p<0,001); ФНО-α — (241,7±16,2) пг/мл [в группе контроля (31,2±2,4) пг/мл; p<0,001]. Причем выявлена прямая корреляционная связь между уровнями повышения концентрации С-РБ и исследуемых цитокинов: (r= +0,58).

Относительно низкое содержание цитокинов было отмечено у больных с более выраженными клинико-лабораторными проявлениями экзокринной недостаточности ПЖ, что послужило основанием для выявления корреляционных связей между изменениями концентрации маркеров ОФО и изменением показателя панкреатического ферментативного дефицита.

Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем фекальной эластазы-1 и содержанием ИЛ-1β (r=+0,53), ФНО-α (r=+0,58) и С-РБ (r=+0,55), что указывает на снижение остроты воспалительного ответа при преобладании экзокринной недостаточности, обусловленной прогрессированием фиброзных процессов в ткани органа. Возможно, при таких условиях в развитии па-

тологических событий принимают участие цитокины с противовоспалительными или профиброзирующими свойствами, а провоспалительные цитокины синтезируются в относительно низких количествах. Кроме того, у всех пациентов с тяжелым внешнесекреторным дефицитом ПЖ и у больных с недостаточностью средней тяжести мы наблюдали снижение ФИ и ФЧ, что указывает на истощение неспецифических иммунных механизмов и предрасполагает к прогрессированию хронического патологического процесса. Вероятно, у данной категории больных уменьшение выработки цитокинов с провоспалительными свойствами обусловлено угнетением неспецифической защиты и указывает на возможное развитие вторичных иммунодефицитных состояний.

Выводы

1. Прогрессирование хронического панкреатита сопровождается изменениями в неспецифическом звене иммунитета, проявляющимися снижением фагоцитарной активности и изменением продукции белков острой фазы воспаления.

2. В стадию обострения хронического панкреатита отмечается активация специфического звена иммунитета посредством включения цитокинового каскада, что подтверждает участие иммунных механизмов в развитии и прогрессировании патологического процесса.

3. Цитокины и БОФ, вовлекаясь в патологический процесс на уровне собственно иммунных механизмов и эффекторного звена, во многом определяют динамику развития патологического процесса, его направленность, тяжесть и исход.

4. Исследование концентрации С-РБ целесообразно использовать в схеме диагностики ХРП, поскольку этот показатель является наиболее быстрореагирующим и чувствительным маркером воспалительного процесса и имеет прямую корреляционную связь с изменениями уровня таких цитокинов, как ИЛ-1β и ФНО-α.

Список литературы

1. Махов В.М. Этиологические аспекты диагностики и лечения хронического панкреатита. Рос. мед. журн. 2002; 2: 3–8.
2. Охлбыстин А., Буклис Э. Современная терапия хронического панкреатита. Врач 2003; 12: 2–4.
3. Хазанов А.И., Васильев А.П., Спесивцев В.Н. и др. Хронический панкреатит, его течение и исходы. Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии 1999; 4: 24–30.
4. Губергриц Н.Б., Линецкий Ю.В., Лукашевич Г.М., Загоренко Ю.А. Практические возможности повышения диагностического значения традиционных лабораторных тестов при хроническом рецидивирующем панкреатите. Сучасна гастроентерологія 2002; 1: 28–31.
5. Клярятская И.Л., Курченко М.Г. Снятие боли при хроническом панкреатите. Сучасна гастроентерологія 2004; 2: 12–14.
6. Лопаткина Т.Н., Авдеев В.Г. Диагностика и консервативное лечение хронического панкреатита. Клин. фармакология и терапия 2003; 12: 13–17.

7. Пасиешвили Л.М. Иммунологические и цитокиновые параллели в патогенезе хронического энтерита. Сучасна гастроентерологія 2004; 2: 8–11.
8. Царгородцева Т.М., Серова Т.И. Цитокины в гастроэнтерологии. М.: Анархист, 2003. 96 с.
9. Христич Т.Н., Кендзерская Т.Б., Волощук Т.И. Первичные медиаторы воспаления в патогенезе рецидивирования хронического панкреатита. Сучасна гастроентерологія 2001; 1: 35–39.
10. Кравчун П.Г., Дем'янець С.В. Активация прозапальных та протизапальних механізмів при гострому інфаркті міокарда. Врачебная практика 2003; 4: 36–40.
11. Фрейдлин И.С., Назаров П.Г. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазовых белков. Вестник РАМН 1999; 5: 28–32.
12. Алешкин В.А., Новиков Л.И. Значение определения С-реактивного белка для диагностики и мониторинга острых и хронических инфекций. Рос. мед. журн. 1997; 5: 48–52.
13. Назаров П.Г., Софронов Б.Н. С-реактивный белок в системе иммунорегуляции. Иммунология 1986; 4: 12–18.

ПЕРСПЕКТИВИ АНАЛІЗУ ПОКАЗНИКІВ ЦИТОКІНОВОЇ ТА НЕСПЕЦИФІЧНОЇ ЛАНОК ІМУНІТЕТУ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ РЕЦИДИВУЮЧИЙ ПАНКРЕАТИТ

М.В. Моргуліс

Проведено аналіз показників цитокинової та неспецифічної ланок імунітету у хворих на хронічний рецидивуючий панкреатит та встановлено їх вплив на розвиток та прогресування патологічного процесу. Виявлені кореляційні зв'язки між рівнем цитокинів та концентрацією С-РБ. Визначено взаємозв'язок цих показників з клініко-лабораторними та інструментальними характеристиками захворювання, що може сприяти покращанню якості діагностики хронічного рецидивуючого панкреатиту.

Ключові слова: хронічний рецидивуючий панкреатит, імунітет, цитокини, білки гострої фази запалення, фагоцитоз.

PERSPECTIVES OF ANALYSIS OF CYTOKINE AND NONSPECIFIC LINKS OF IMMUNITY INDEXES IN PATIENTS WITH CHRONIC PANCREATITIS

M.V. Morgulis

In the research analysis of cytokine and nonspecific links of immunity indexes in patient with chronic pancreatitis was made and their influence on development and progress of pathological process was defined. Correlations between the levels of cytokines and concentration of C-reactive protein were found. Interaction of these results with clinical, laboratory and instrumental characteristics of disease course was defined and this fact may improve the quality of diagnostic of this pathology.

Key words: chronic pancreatitis, immunity, cytokines, proteins of acute phase of inflammation, phagocytosis.

Поступила 20.12.04

РОЛЬ ЛИПОПРОТЕИДСОДЕРЖАЩИХ ИММУННЫХ КОМПЛЕКСОВ В РАЗВИТИИ И ПРОГРЕССИРОВАНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА

Н.В. Ромасько

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Представлены результаты исследования содержания в сыворотке крови больных хроническим гломерулонефритом с различной функцией почек иммунных комплексов, состоящих из липопroteидов низкой плотности и IgA, IgM или IgG.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, липидный обмен, липопroteидсодержащие иммунные комплексы, хроническая почечная недостаточность.

Нарушения липидного обмена занимают одно из главных мест среди неиммунных механизмов прогрессирования хронического гломерулонефрита (ХГН). При этом если количественные нарушения липидного состава сыворотки крови у больных с различными морфологическими вариантами ХГН и функцией почек доказаны и достаточно широко обговариваются в литературе, то ка-

чественные изменения липидных фракций изучены недостаточно. Развитие гипер- и дислипидемии (ГЛП и ДЛП) создает условия для более длительной циркуляции липидов в сосудистом русле [1, 2] с активацией процессов их перекисного окисления (ПОЛ). В результате этого происходит окислительная модификация липопroteидов низкой плотности (ЛПНП) с конформаци-

онными изменениями белка Апо-В [3], которые изменяют качественный состав и свойства ЛПНП, вследствие чего повышаются их аутоантигенность и нефротоксичность. Удаление и изоляция модифицированных ЛПНП является важной протективной частью в процессе воспаления. Окисленные ЛПНП распознаются и связываются со «скэвенджер»-рецептором макрофагов, которые после поглощения и процессинга представляют ЛПНП в контексте с молекулами главного комплекса гистосовместимости Т- и В-лимфоцитам в качестве антигена (АГ) [4] с дальнейшей активацией синтеза антител (АТ) и последующим образованием липопротеидсодержащих иммунных комплексов (ЛПИК).

Поскольку доказано, что отложение в сосудистой стенке аутоиммунных комплексов, включающих модифицированные ЛПНП, с развитием иммунного воспаления является составной частью атерогенеза [5, 6], а гладкомышечные и мезангиальные клетки имеют структурное и физиологическое сходство, то изменения почечной ткани, связанные с нарушениями липидного обмена, некоторые исследователи предлагают рассматривать как «локальный атеросклероз» [7]. Так как ХГН в первую очередь является иммунной нефропатией, то логично было бы предположить, что циркулирующие ЛПИК в условиях экспрессии молекул адгезии могут откладываться в структурах почечного клубочка, запускать местную воспалительную и системную аутоиммунную реакцию, аналогично тому, как это происходит в интиме сосуда при атеросклерозе [6]. Если у больных ИБС изучение содержания ЛПИК проводится достаточно активно [5, 8–10], то работ, показывающих значение ЛПИК в развитии и прогрессировании ХГН, в доступной литературе мы не встретили, поэтому нам представляется актуальным изучение этого вопроса.

Целью исследования было изучение содержания в сыворотке крови больных ХГН с сохраненной и нарушенной функцией почек ЛПИК, состоящих из ЛПНП и IgA, IgM или IgG.

Материал и методы. Обследовано 83 больных ХГН; из них 51 (61,44 %) мужчины и 32 (38,55 %) женщины в возрасте от 15 до 72 лет. Контрольную группу составили 19 человек в возрасте от 17 до 42 лет. Диагноз ХГН устанавливался на основании жалоб больных, данных анамнеза, объективного и дополнительных методов исследования. Больные были разделены на следующие группы: 1-я — 37 (44,57 %) больных ХГН

с сохраненной функцией почек; 2-я — 38 (45,78 %) больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН); 3-я — 8 (9,63 %) больных ХГН с нефротическим синдромом; 4-я — контрольная группа.

Всем больным исследовали содержание в сыворотке крови иммунных комплексов, содержащих ЛПНП в качестве АГ, а в качестве АТ — IgA, IgM или IgG, иммуноферментным «сэндвич» методом [9] с использованием бараньих антител к аполипопротеину-В100 из ЛПНП человека и конъюгат козьих антител к Ig человека с пероксидазой из корня хрена («Имтех», Россия).

Результаты и их обсуждение. Исследование сывороточных уровней ЛПИК у больных ХГН показало статистически значимые различия значений ЛПНП-IgA и ЛПНП-IgG во всех группах больных по сравнению с контрольной. При этом уровни ЛПНП-IgA превышали, а уровни ЛПНП-IgG были ниже этих показателей в контрольной группе. Сывороточный уровень ЛПНП-IgM только у пациентов 3-й группы статистически значимо превышал контрольные значения. В остальных группах пациентов содержание ЛПНП-IgM не имело статистически значимых различий по сравнению с контрольной группой. При сравнении уровней ЛПИК в зависимости от развития ХПН мы обнаружили статистически значимое ($p = 0,05$) увеличение ЛПНП-IgG в 1,51 раза и статистически значимое ($p = 0,0009$) снижение ЛПНП-IgM в 1,2 раза во 2-й группе. Статистически значимых различий уровней ЛПНП-IgA по этим группам не найдено (таблица).

Разнонаправленность изменений сывороточных уровней ЛПИК прежде всего может быть связана с известными из данных литературы изменениями синтеза АТ при ХГН в виде значительного снижения уровня иммуноглобулинов крови, особенно IgG, при менее выраженном уменьшении концентрации IgA и даже некотором повышении уровня IgM [11]. Повышение содержания в сыворотке крови больных ХГН ЛПНП-IgA свидетельствует о неспецифической активации гуморального звена иммунитета, имеющего защитный характер и направлен на удаление окисленных ЛПНП, имеющих антигенные свойства. Поскольку IgA является больше секреторным иммуноглобулином слизистых оболочек, недостаточно активирующим систему комплемента и слабо фиксирующийся Fc-рецептором фагоцитов, то ЛПИК, содержащие в своем составе IgA, плохо удаляются системой мононуклеарных фагоцитов и могут длитель-

Средние значения (*M*), медианы (*Me*), верхний и нижний квартили (*ВК* и *НК*) содержания ЛПИК в сыворотке крови больных ХГН

Показатель		1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
ЛПНП-IgA	M	1,50 p=0,0004	1,8 p=0,0001	1,43	0,62
	Me	1,38	1,71	1,29	0,59
	ВК	1,08	2,07	1,42	0,76
	НК	1,02	1,02	1,24	0,36
ЛПНП-IgM	M	1,59	1,21	2,24 p=0,01	1,28
	Me	1,50	0,90	1,79	1,05
	ВК	2,15	1,38	2,77	1,74
	НК	0,98	0,80	1,55	0,79
ЛПНП-IgG	M	0,80 p=0,0004	1,21 p=0,0001	0,74 p=0,001	2,60
	Me	0,84	1,13	0,75	1,44
	ВК	1,22	1,50	1,10	3,50
	НК	0,41	0,56	0,42	1,50

Примечание. p — достоверность различий по сравнению с контрольной группой.

но персистировать в циркуляции, что и обуславливает их повышенное содержание в сыворотке крови больных ХГН.

Статистически значимое увеличение сывороточного уровня IgM в группе с нефротическим синдромом отражает тяжесть течения ХГН, поскольку IgM относится к «ранним» неспецифическим иммуноглобулинам и представляет собой основную массу АТ, синтезом которых реагирует иммунная система на массивное поступление «новых» АГ. Кроме того, нарушение Т-клеточной регуляции приводит к дефекту переключения активности IgM-B-клеток на IgG-B-клетки с уменьшением продукции IgG и увеличением синтеза IgM B-клетками [11]. Учитывая то, что молекула IgM имеет гораздо большую молекулярную массу, чем IgG и IgA, он может селективно задерживаться и длительно циркулировать в сосудистом русле [12].

Снижение в сыворотке крови уровня ЛПНП IgG может быть обусловлено двумя механизмами: отложением циркулирующих ЛПИК в почечных клубочках и/или образованием ЛПИК in situ. В условиях ГЛП макрофаги перегружены избыточным количеством окисленных ЛПНП, что приводит к их превращению в «пенистые» клетки со сниженной функциональной активностью и прочной фиксации в мезангии клубочков [13]. Нерегулируемый захват «скэвенджер»-рецепторами макрофагов модифицированных ЛПНП приводит к гибели клеток, в результате чего окисленные ЛПНП с антигенными свойствами высвобождается в экстрацеллюлярное пространство, соеди-

няются с АТ, проникающими через почечный фильтр с образованием ЛПИК. Локальная фиксация С3 компонента комплемента к образовавшимся в клубочках ЛПИК [14] может оказывать не защитное действие (растворение ЛПИК), а повреждающее через активацию местного выброса протеолитических ферментов из клеток. Таким образом, создаются условия для преимущественного образования ЛПИК непосредственно в почечных клубочках, а не в кровотоке. Однако АТ класса IgG обладают достаточно высокой специфичностью к АГ и могут связываться с окисленными ЛПНП, имеющими антигенные свойства, с образованием циркулирующих ЛПИК. Известно, что циркулирующие иммунные комплексы, образующиеся в условиях резкого избытка АГ, имеют малую молекулярную массу [4, 14], поэтому могут проникать через почечный фильтр в субэндотелиальное и мезангиальное пространства, что и может обуславливать снижение их количества в сыворотке больных ХГН. Такие дополнительные поступления циркулирующих ЛПИК в клубочек обеспечивают их персистенцию в мезангии, соединение с дополнительным количеством Ig и образованием крупных иммунных комплексов. Накопление циркулирующих ЛПИК в почечном клубочке в условиях нарушенной функциональной активности клеток ретикуло-эндотелиальной системы поддерживает местную воспалительную реакцию за счет дополнительного хемотаксического привлечения и повышенного прилипания моноцитов/макрофагов [13, 15, 16], связанного с индукцией экспрессии мо-

лекул адгезии на фоне повышенной коагуляционной способности крови. В пользу нашего предположения о повреждающем действии на базальную мембрану почечного клубочка отложившихся и/или образовавшихся *in situ* ЛПИК свидетельствует обнаруженная нами в 1-й группе больных статистически значимая отрицательная корреляционная зависимость между маркером повреждения клубочка — суточной протеинурией и ЛПНП-IgG, ЛПНП-IgM ($R = -0,3$; $p = 0,005$; $R = -0,4$; $p = 0,004$ соответственно). Кроме того, наименьшее содержание в сыворотке крови ЛПНП-IgG было обнаружено у больных с нефротическим синдромом, который отражает наибольшую степень повреждения базальной мембраны клубочка. Повышение сывороточного уровня ЛПНП-IgG у больных с ХПН может отражать некоторое ослабление местного иммунного воспаления за счет пролиферации клеток мезангиума при отложении в нем ЛПИК [17] и усиление синтеза ЭЦМ, в основном,

за счет коллагена IV типа, фибронектина, ламинина [18, 19], за счет повышенного высвобождения факторов роста, что в итоге приводит к развитию гломерулосклероза со снижением почечной функции.

Выводы

1. Для больных ХГН характерно повышение содержания в сыворотке крови ЛПНП-IgA, а при развитии нефротического синдрома и ЛПНП-IgM на фоне снижения уровня ЛПНП-IgG во всех группах.

2. При развитии ХПН в сыворотке крови статистически значимо увеличивается концентрация ЛПНП-IgG и снижается ЛПНП-IgM.

Рекомендации. Дальнейшее исследование динамики содержания ЛПИК в сыворотке крови больных с различными формами ХГН позволит разработать дополнительные критерии оценки тяжести течения заболевания и методы лечения, позволяющие улучшить прогноз заболевания.

Список литературы

1. *Титов В.Н.* Общность атеросклероза и воспаления: специфичность атеросклероза как воспалительного процесса (гипотеза). Биохимия 2000; 4: 3–10.
2. *Титов В.Н., Кухарчук В.В.* Дефицит в клетках эссенциальных полиеновых жирных кислот как основа патогенеза атеросклероза. Междунар. мед. журн. 2001; 2: 19–28.
3. *Ярема Н.И., Рудык Б.И.* Липопротеиды и перекисное окисление липидов при гипертонической болезни и проведении гипотензивной терапии. Тер. архив 1991; 63, 8: 144–147.
4. *Дранник Г.Н.* Клиническая иммунология и аллергология. Одесса: АсторПринт, 1999. 603 с.
5. *Каленич О.С., Тертов В.В., Лямишев А.А. и др.* Содержание холестерина в иммунных комплексах как маркер коронарного и периферического атеросклероза. Тер. архив 1991; 9: 59–61.
6. *Нагорнев В.А., Яковлева О.А., Мальцева С.В.* Атерогенез как отражение развития иммунного воспаления в сосудистой стенке. Вестн. РАМН 2000; 10: 45–50.
7. *Неверов Н.И.* Липиды в патогенезе и прогрессировании невоспалительных нефропатий: аналогия с атеросклерозом. Съезд нефрологов России, 1-й: Тезисы докладов. Казань, 1994. 33 с.
8. *Кагорова А.Г., Тертов В.П.* Взаимосвязь между уровнем липопротеидсодержащих иммунных комплексов липидов в сыворотке крови у больных ИБС. Кардиология 1991; 31, 2: 39–41.
9. *Серик С.А.* Липопротеинсодержащие иммунные комплексы при ишемической болезни сердца: взаимосвязь с показателями липидного обмена. Укр. кардиол. журн. 2001; 5: 36–40.
10. *Klimov A.N., Denisenko A.D., Vinogradov A.G. et al.* Accumulation of cholesterol esters in macrophages incubated with human lipoprotein-antibody immune complexes. Atherosclerosis 1988; 74: 41–46.
11. *Yukoyma H.M.* Immunodynamics of minimal change nephrotic syndrome in adults. T and B lymphocyte subsets and serum immunoglobulin levels. Clin. Exp. Immunol. 1985; 61: 601–607.
12. *Тареева И.Е.* Нефрология. М.: Медицина, 1995; 1, 2: 496, 416.
13. *Ross R.* The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. Nature 1993; 362: 801–809.
14. *Шилов Е.М., Тареева И.Е.* Механизмы образования и патогенетическая роль иммунных комплексов при гломерулонефрите. Иммунология 1983; 5: 5–12.
15. *Liao F., Andalibi A., Lusic A.J., Foglman A.M.* Genetic control of the inflammatory response induced by oxidized lipids. Amer. J. Cardiol. 1995; 75: 65B–66B.
16. *Leonard E.J., Yoshimura T.* Human monocyte chemoattractant protein-1 (MCP). Immunol. Today. 1990; 11: 97–101.
17. *Wanner C., Rader D., Bartens W. et al.* Elevated plasma lipoprotein(a) in patient with the nephrotic syndrome. Ann. Intern. Med. 1993; 119, 4: 263–269.
18. *Rovin B.N., Tan I.C.* LDL stimulated mesangial fibronectin production and chemoattractant expression. Kidney Int. 1993; 43: 218–225.
19. *Rovin B.H., Rumancik M., Tan L., Dickerson J.* Glomerular expression of monocyte chemoattractant protein-1 in experimental and human glomerulonephritis. Lab. Invest. 1994; 71: 530–542.

РОЛЬ ЛІПОПРОТЕЇДВМІЩУЮЧИХ ІМУННИХ КОМПЛЕКСІВ У РОЗВИТКУ ТА ПРОГРЕСУВАННІ ХРОНІЧНОГО ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТУ**Н.В. Ромасько**

Наведені результати дослідження вмісту в сироватці крові хворих на хронічний гломерулонефрит з різноманітною функцією нирок імунних комплексів, які складаються з ліпопротеїдів низької гущини в поєднанні IgA, IgM або IgG.

Ключові слова: хронічний гломерулонефрит, ліпідний обмін, ліпопротеїдвміщуючі імунні комплекси, хронічна ниркова недостатність.

ROLE OF LIPOPROTEIN IMMUNE COMPLEXES IN DEVELOPMENT AND PROGRESS OF CHRONIC GLOMERULONEPHRITIS**N.V. Romasko**

In the article brought the results of investigation of serum content of immune complexes consist of low density lipoprotein and IgA, IgM or IgG in the patient with chronic glomerulonephritis and different kidney failure.

Key words: chronic glomerulonephritis, lipids metabolism, lipoprotein immune complexes, kidney failure.

Поступила 30.12.04

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ ОБОСНОВАНИЕ ДОПОЛНИТЕЛЬНЫХ МЕТОДОВ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ ТИРЕОТОКСИЧЕСКОЙ КАРДИОМИОПАТИИ**М.С. Зимина****Харьковский государственный медицинский университет**

Представлены результаты комплексного исследования показателей систолической и диастолической функции миокарда левого желудочка, показателей окислительного гомеостаза и системы цитокинов у больных с тиреотоксической кардиомиопатией. В результате сравнительного и корреляционного анализа установлена роль активации процессов перекисного окисления липидов, угнетения антиоксидантной системы и активации провоспалительных цитокинов в возникновении и прогрессировании тиреотоксической кардиомиопатии. Сделан вывод о целесообразности включения в комплекс лечения антиоксидантной, иммуномодулирующей и метаболической терапии.

Ключевые слова: тиреотоксическая кардиомиопатия, патогенез, окислительный гомеостаз, цитокины.

Механизмы развития тиреотоксической кардиомиопатии продолжают оставаться в центре внимания многих исследователей. Особенностью сердечной недостаточности при тиреотоксической кардиомиопатии является сохранение, а иногда и усиление сократительной функции миокарда [1, 3]. В связи с этим патогенез сердечной недостаточности у этих больных нельзя объяснить классическими моделями, но можно предположить роль диастолической дисфункции в развитии сердечной недостаточности при тиреотоксикозе [5]. В то же время выявлены нарушения процессов перекисного окисления липидов и активация цитокинов при тиреотоксикозе [2, 4], которые, в свою очередь, могут иметь большое значение в развитии и прогрессировании тиреотоксической кардиомиопатии.

Работ, посвященных изучению значения диастолической дисфункции левого же-

лудочка сердца, а также роли нарушений окислительного гомеостаза и системы цитокинов в патогенезе сердечной недостаточности при тиреотоксической кардиомиопатии, в доступной литературе мы не встретили, что и послужило причиной для данного исследования.

Целью исследования явилось патогенетическое обоснование дополнительных методов коррекции нарушений гомеостаза у больных с тиреотоксической кардиомиопатией.

Материал и методы. Исследование выполнено на базе эндокринологического отделения Дорожной клинической больницы г. Харькова, а также эндокринологического и хирургического отделений клиники проблем эндокринной патологии АМН Украины. I (основную) группу составили 44 больных с явлениями тиреотоксической кардиомиопатии. II группу (сравнения) составили 20 больных с тиреотоксикозом, у которых не

наблюдалось кардиальной симптоматики, за исключением систолической тахикардии. Кроме того, обследовано 20 практически здоровых лиц — III (контрольная) группа.

Сократительная способность миокарда и показатели гемодинамики определялись с помощью ультразвуковой эхокардиографии на медицинском ультразвуковом комплексе ALOKA модели SSD-280. Для определения интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ) выполнено исследование содержания диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) спектрофотометрическим методом. Активность антиоксидантной системы определяли по активности супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и церулоплазмина (ЦП) спектрофотометрическим методом. Концентрацию интерлейкинов в крови проводили твердофазным иммуноферментным методом с использованием стандартных наборов реагентов ProCon IL-1 α , ProCon IL-1 β , ProCon IL-2, ProCon IL-4, ProCon IL-6, ProCon IL-8 производства «Протеиновый контур», Санкт-Петербург. Результаты обработаны с использованием непараметрических методов сравнения данных и корреляционного анализа с помощью программы SPSS.

Результаты и их обсуждение. Установлено, что тиреотоксикоз сопровождается активацией процессов ПОЛ с повышением концентрации как первичных, так и вторичных продуктов по сравнению с контролем в основной группе и в группе сравнения. При тиреотоксикозе, осложненном кардиомиопатией, концентрация МДА составила в среднем $(8,21 \pm 2,75)$ мкмоль/л — от 3,49 до $16,72$ мкмоль/л; концентрация ДК — $(84,35 \pm 24,57)$ мкмоль/л — от 43,18 до $149,56$ мкмоль/л. При неосложненном тиреотоксикозе также отмечено достоверное повышение концентрации МДА и ДК по сравнению с контролем, но выраженное в меньшей степени.

Активность СОД при тиреотоксической кардиомиопатии составила $(2,96 \pm 1,29)$ мкат/гНб — от 1,13 до $6,32$ мкат/гНб; средняя активность каталазы — $(4,08 \pm 1,29)$ мкат/гНб — от 1,86 до $7,58$ мкат/гНб. Концентрация церулоплазмина $(3,27 \pm 1,67)$ мкмоль/л — от 1,16 до $5,18$ мкмоль/л, в одном случае $11,86$ мкмоль/л.

Во II группе наблюдались аналогичные тенденции, но с большим повышением концентрации СОД относительно контроля: в основной группе на 25 % ($p > 0,05$), в группе сравнения — на 85 % ($p < 0,05$). Активность церулоплазмина и каталазы в основной группе и группе сравнения достоверно не

различались ($p > 0,05$), но были выше аналогичных показателей в контрольной группе ($p < 0,05$).

В результате корреляционного анализа установлена тесная связь между исследованными показателями и длительностью тиреотоксикоза, а также с наличием и выраженностью сердечной недостаточности. В основной группе установлена достоверная положительная корреляция между длительностью заболевания, степенью сердечной недостаточности и продуктами ПОЛ, отрицательная — с концентрацией СОД и положительная — с коэффициентом МДА/СОД. Во II группе выявлена достоверная отрицательная корреляция с СОД (более сильная, чем в I группе), положительная корреляция с концентрацией МДА и ДК была недостоверной ($p > 0,05$). По мере увеличения длительности заболевания и выраженности кардиальной симптоматики повышается интенсивность ПОЛ и снижается активность АОС. Причем если в основной группе зависимость достоверная с показателями ПОЛ и АОС, то в группе сравнения — только с АОС. То есть при неосложненном тиреотоксикозе более демонстративны изменения АОС (активности СОД). Сила связей концентраций МДА, ДК, СОД с тяжестью сердечной недостаточности нарастает по мере увеличения длительности заболевания, что свидетельствует о значении нарушений окислительного гомеостаза в прогрессировании сердечной недостаточности.

При исследовании активности провоспалительных и противовоспалительных цитокинов установлено, что концентрация IL-1 α составила $(16,09 \pm 3,12)$ пг/мл — от 9,12 до $24,49$ пг/мл. Концентрация IL-1 β — $(17,02 \pm 4,65)$ пг/мл — от 8,29 до $26,12$ пг/мл. Концентрация IL-2 составила $(15,11 \pm 4,39)$ пг/мл — от 7,36 до $29,58$ пг/мл; IL-6 — $(29,73 \pm 4,27)$ пг/мл — от 22,15 до $38,84$ пг/мл; IL-8 — $(29,67 \pm 3,95)$ пг/мл — от 21,64 до $37,59$ пг/мл; IL-4 — $(14,99 \pm 4,10)$ пг/мл — от 6,39 до $24,36$ пг/мл.

При корреляционном анализе установлена положительная корреляция между выраженностью сердечной недостаточности и концентрацией IL-6 и IL-8 ($r = +0,783$ и $+0,610$, соответственно, $p < 0,001$), а также слабая корреляция с концентрацией IL-4 ($r = -0,157$, $p > 0,05$). Аналогичные результаты получены при анализе связей между содержанием цитокинов и длительностью заболевания: $r = +0,689$ и $+0,597$ соответственно для IL-6 и IL-8 ($p < 0,001$), корреляции с концентрацией IL-4 не выявлено. Установлено, что концентрация IL-6 начинает уве-

личиваться при длительности заболевания более 1 года. Концентрация IL-8, увеличиваясь уже со второго периода, в дальнейшем остается относительно стабильной.

Таким образом, нарушения окислительного гомеостаза и активация системы про-

воспалительных цитокинов играют важную роль в формировании и прогрессировании тиреотоксической кардиомиопатии. Выраженность выявленных нарушений тесно связана с кардиальными проявлениями: при появлении и прогрессировании сердеч-

Таблица 1. Коэффициенты корреляции между показателями ПОЛ-АОС и эхокардиографическими данными в основной группе больных

Показатель	IL-6	IL-8	МДА	ДК	СОД	МДА/СОД
IL-6:						
r	–	0,19	0,86	0,61	–0,49	0,73
p	–	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
IL-8:						
r	0,19	–	0,11	0,04	–0,04	0,11
p	>0,05	–	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
МДА:						
r	0,86	0,11	–	0,69	–0,62	0,87
p	<0,001	>0,05	–	<0,001	<0,01	<0,001
ДК:						
r	0,61	0,04	0,69	–	–0,61	0,71
p	<0,01	>0,05	<0,001	–	<0,01	<0,001
СОД:						
r	–0,49	–0,04	–0,62	–0,61	–	–0,90
p	<0,01	>0,05	<0,01	<0,01	–	<0,001
МДА/СОД:						
r	0,73	0,11	0,87	0,71	–0,90	–
p	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001	<0,001	–
УИ:						
r	–0,28	0,00	–0,12	–0,12	0,04	–0,11
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
СИ:						
r	–0,02	0,02	0,07	0,13	–0,09	0,05
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ФВ:						
r	–0,57	–0,10	–0,62	–0,44	0,28	–0,49
p	0,00	>0,05	<0,01	<0,01	>0,05	<0,01
ИКДО:						
r	0,03	0,02	0,21	0,16	–0,11	0,15
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
ИКСО:						
r	0,29	0,06	0,46	0,34	–0,22	0,35
p	<0,05	>0,05	0,00	<0,05	>0,05	<0,05
ЛП:						
r	0,57	0,24	0,73	0,57	–0,49	0,65
p	<0,01	>0,05	<0,001	<0,001	<0,01	<0,001
ТМЖП:						
r	0,55	0,15	0,52	0,41	–0,28	0,44
p	<0,001	>0,05	<0,01	<0,05	>0,05	<0,01
ТЗСЛЖ:						
r	0,54	0,12	0,47	0,39	–0,24	0,40
p	0,00	>0,05	0,00	<0,05	>0,05	<0,05

ной недостаточности нарастает дисбаланс прооксидантной и антиоксидантной систем, увеличивается активность провоспалительных цитокинов.

Для выяснения более тонких механизмов влияния исследованных показателей на состояние систолической и диастолической дисфункции выполнен корреляционный анализ полученных данных. Прежде всего изучены связи между наиболее значимыми показателями ПОЛ, АОС и концентрацией IL-6 и IL-8 со структурными показателями и показателями систолической функции левого желудочка (табл. 1).

Прежде всего необходимо отметить наличие сильной корреляционной связи между концентрацией IL-6 и показателями ПОЛ и АОС, умеренной отрицательной корреляции между концентрацией IL-6 и величиной фракции выброса (ФВ), а также умеренные положительные корреляции со структурными показателями левых отделов сердца.

Дополнительно при анализе корреляций в группах, сформированных в зависимости от длительности заболевания, установлено, что сила связей от первого (до 6 мес) до третьего временного интервала (от 1 до 2 лет) между

МДА и МДА/СОД и сердечными показателями возрастает, а у больных с длительностью заболевания более 2 лет — становится недостоверной. Корреляция между IL-6, ФВ и структурными показателями по мере увеличения длительности заболевания возрастает.

При корреляционном анализе показателей диастолической функции левого желудочка установлена их связь с концентрацией продуктов ПОЛ и активностью АОС, в меньшей степени с концентрацией IL-6. Особенно выраженные связи были выявлены между МДА, ДК, МДА/СОД и временем извольнометрического расслабления, характеризующего жесткость миокарда (табл. 2).

Полученные данные позволили предложить возможный патогенез тиреотоксической кардиомиопатии и сердечной недостаточности с учетом выявленных механизмов (рисунок).

Таким образом, в развитии и прогрессировании сердечной недостаточности при тиреотоксической кардиомиопатии ведущую роль играет диастолическая дисфункция, причем в ее основе лежат и нарушения процессов активного расслабления миокарда левого желудочка, и повышение жесткости

Таблица 2. Коэффициенты корреляции между показателями ПОЛ–АОС и показателями диастолической функции в основной группе больных

Показатель	IL-6	IL-8	МДА	ДК	СОД	МДА/СОД
Е:						
r	-0,32	-0,18	-0,42	-0,31	0,37	-0,48
p	<0,05	>0,05	<0,01	<0,05	<0,05	<0,01
А:						
r	-0,45	-0,03	-0,56	-0,41	0,36	-0,48
p	<0,05	>0,5	<0,001	<0,05	<0,05	<0,01
Е_А:						
r	-0,22	-0,16	0,09	0,05	0,02	-0,11
p	>0,05	>0,05	>0,5	>0,7	>0,5	0,5
T_{диаст.}/R_R:						
r	0,26	-0,18	0,16	0,03	0,13	0,12
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,5	>0,05	>0,5
IVRT/T_{диаст.}:						
r	0,28	0,02	0,65	0,71	-0,38	0,59
p	<0,05	>0,5	<0,01	<0,001	<0,05	<0,01
TE/T_{диаст.}:						
r	0,24	0,11	0,41	0,13	-0,15	0,28
p	>0,1	>0,1	<0,05	>0,1	>0,1	>0,05
ТА/T_{диаст.}:						
r	-0,30	-0,05	-0,48	-0,21	0,20	-0,33
p	<0,05	>0,5	<0,01	>0,1	>0,1	<0,05
TD/T_{диаст.}:						
r	-0,28	-0,29	-0,25	-0,31	0,45	-0,43
p	>0,05	>0,05	>0,1	<0,05	<0,01	<0,01

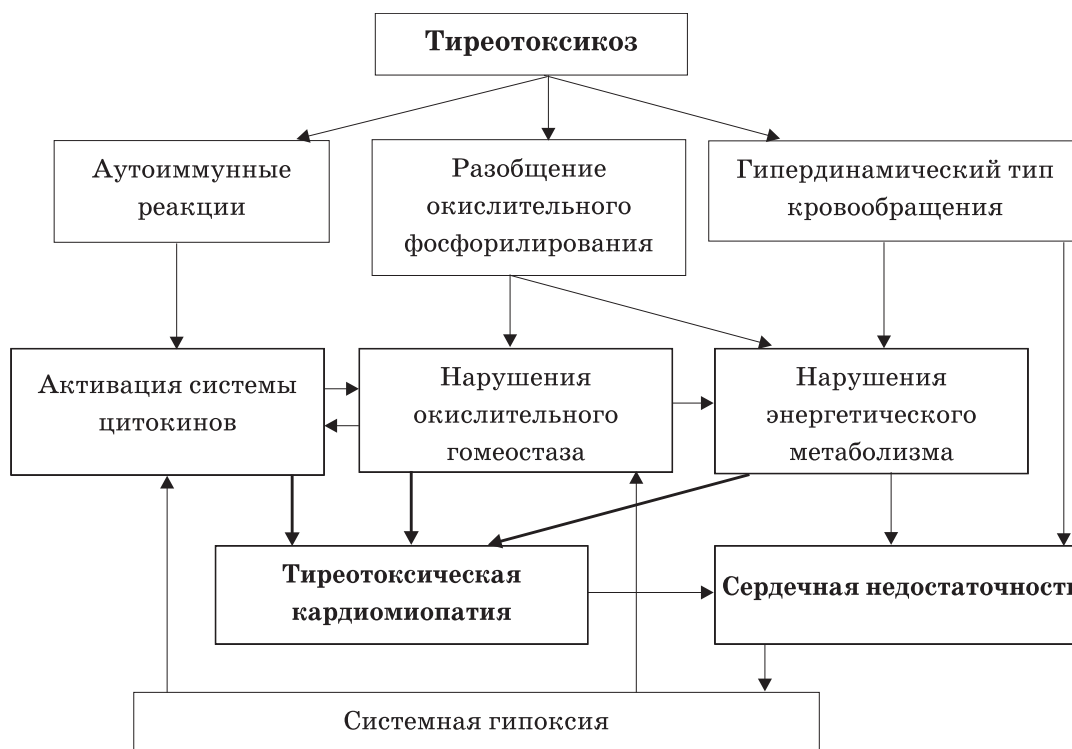


Схема патогенеза тиреотоксической кардиомиопатии

миокарда. Последнее может быть связано с влиянием дополнительных повреждающих факторов на кардиомиоциты, которые включают активацию процессов свободнорадикального окисления и дисбаланс про- и антиоксидантной систем. Эти механизмы являются и инициаторами провоспалительных цитокинов, которые также обладают повреждающим эффектом на кардиомиоциты и приводят к структурно-функциональным изменениям миокарда левого желудочка. Взаимопотенцирование свободнорадикальных механизмов и активности цитокинов приводит к быстро развивающейся сердечной недостаточности, в основе которой лежит диастолическая дисфункция.

Полученные данные были обоснованием для включения в комплекс лечения больных с тиреотоксической кардиомиопатией витаминелатонина, обладающего выраженными антиоксидантными и иммуномодулирующими эффектами, а также метаболического препарата «Милдронат» для нормализации энергетических процессов в миокарде.

Список литературы

1. Панченкова Л.А., Трошина Е.А., Юркова Т.Е. и др. Тиреоидный статус и сердечно-сосудистая система. Российские мед. вести 2000; 1: 18–25.
2. Родионова Т.И., Костенко М.А. Изменение перекисного окисления липидов и антиоксидантной активности плазмы у больных с тяжелой формой диффузного токсического зоба. Проблемы эндокринологии 2003; 49, 5: 42–45.

Выводы

1. Тиреотоксическая кардиомиопатия сопровождается активацией процессов ПОЛ с повышением концентрации как первичных, так и вторичных продуктов, в то время как активность АОС в начальных этапах заболевания повышается, а при длительности заболевания более одного года снижается.

2. У больных с тиреотоксической кардиомиопатией отмечается повышение концентрации провоспалительных цитокинов, которое более выражено при сердечной недостаточности и у больных с длительностью заболевания более 1 года.

3. Выраженность диастолической функции левого желудочка сердца коррелирует с концентрацией продуктов ПОЛ и активностью АОС, в меньшей степени с концентрацией IL-6.

4. Для повышения эффективности лечения тиреотоксической кардиомиопатии в комплекс лечения больных целесообразно включать препараты антиоксидантного и иммуномодулирующего действия.

3. Fadel B.M., Ellahham S., Ringel M.D. et al. Hyperthyroid heart disease. Clin. Cardiol. 2000; 23, 6: 402–408.

4. Venditti P., Balestriere M., Meo S.D., Leo T.D. Effect of thyroid state on lipid peroxidation, antioxidant defenses and susceptibility to oxidative stress in rat tissues. J. Endocrinol. 1997; 155: 151–157.

5. Zile M.R., Gaasch W.H., Carroll J.D. et al. Heart failure with a normal ejection fraction: is measurement of diastolic function necessary to make the diagnosis of diastolic heart failure. Circulation 2001; 104: 779–782.

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ДОДАТКОВИХ МЕТОДІВ МЕДИКАМЕНТОЗНОЇ КОРЕКЦІЇ ПРИ ТИРЕОТОКСИЧНІЙ КАРДІОМІОПАТІЇ

М.С. Зіміна

Наведені результати комплексного дослідження показників систолічної та діастолічної функції міокарда лівого шлуночка, показників окисного гомеостазу та системи цитокінів у хворих на тиреотоксичну кардіоміопатію. Після проведення порівняльного та кореляційного аналізів встановлено роль активації процесів перекисного окиснення ліпідів, пригнічення антиоксидантної системи та активації прозапальних цитокінів у виникненні та прогресуванні тиреотоксичної кардіоміопатії. Було зроблено висновок про доцільність включення у комплекс лікування антиоксидантної, імуномодуючої та метаболічної терапії.

Ключові слова: тиреотоксична кардіоміопатія, патогенез, окисний гомеостаз, цитокіни.

PATHOGENETIC SUBSTANTIATION OF ADDITIONAL METHODS OF MEDICAMENTOUS CORRECTION AT THYREOTOXIC CARDIOMYOPATHY

M.S. Zimina

Results of complex research of parameters of sistolic and diastolic function of a myocardium of left ventricle, of parameters of an oxidizing homeostasis and system of cytokines at patients with thyreotoxic cardiomyopathy are submitted in article. As a result of the comparative and correlation analysis the role of activation of processes of peroxid oxidation of lipides, depression of antioxidant system and activation of proinflammatory cytokines in occurrence and progressing of thyreotoxic cardiomyopathy are established. The conclusion about expediency of inclusion in a complex of treatment of antioxidant, immunomodulating and metabolic therapy is made.

Key words: thyreotoxic cardiomyopathy, pathogenesis, an oxidizing homeostasis, cytokines.

Поступила 01.12.04

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ДИСФУНКЦИИ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ НАРУШЕНИЯХ РИТМА У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА И САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

С.И. Латогуз

Харьковский государственный медицинский университет

Представлены результаты обследования 62 больных ИБС и СД II с сопутствующими аритмиями и 11 практически здоровых лиц. Показано, что развитие аритмий сопровождается повышением уровня ЭТ-1, активацией системы ренин-ангиотензин-альдостерон, симпатоадреналовой системы, снижением уровня цГМФ. Эти изменения наиболее выражены в группах больных с желудочковой экстрасистолией и пароксизмальной формой мерцательной аритмии.

Ключевые слова: дисфункция эндотелия, аритмии, сахарный диабет, ИБС.

В настоящее время установлено, что адекватное кровоснабжение сердечной мышцы имеет важнейшее значение для нормального аэробного метаболизма, а значит, и для обеспечения надлежащего функционирования биоэлектрических и энергетических процессов в кардиомиоцитах.

В связи с этим большой интерес вызывает изучение процессов, которые оказывают влияние на сосудистый тонус у больных ИБС. Как известно, при развитии атеросклеротического процесса в коронарных сосудах наблюдается разной степени выраженности эндотелиальная дисфункция и доминирование вазоконстрикторных механизмов. В таких условиях периодическое ухудшение венозного кровообращения приводит к усугублению ишемии миокарда, возникновению нарушений сердечного ритма. Взаимосвязь между местными эндотелиальными тканевыми гормонами и развитием аритмий изучена недостаточно, особенно в клинических условиях [1].

С учетом вышеизложенного интерес представляет изучение патогенетических механизмов дисфункции эндотелия при суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолии, а также мерцательной аритмии у больных ИБС. При этом следует учитывать, что наличие у больных сопутствующих заболеваний, в частности сахарного диабета, может оказывать существенное влияние на вышеуказанные процессы [2].

Целью данного исследования было определение ведущих патогенетических механизмов дисфункции эндотелия при аритмиях у больных ишемической болезнью сердца и сахарным диабетом II типа.

Материал и методы. Проведено обследование 73 лиц, проходивших обследования

в ДКБ-2 ст. г. Харькова. Среди обследованных было 43 женщины и 30 мужчин в возрасте от 51 до 63 лет.

Для сравнительной характеристики, а также для определения роли нейрогуморальных факторов в развитии дисфункции эндотелия и нарушений ритма сердца (НРС) все обследованные были разделены на 6 групп: 1-я — здоровые (n=11); 2-я — больные с ИБС и СД II без нарушений ритма сердца (n=12); 3-я — больные с ИБС, СД II и суправентрикулярной экстрасистолией (n=11); 4-я — больные с ИБС, СД II и ЖЭ (n=14); 5-я — больные с ИБС, СД II и пароксизмальной формой МА (n=12); 6-я — больные с ИБС, СД II и постоянной формой МА (n=13).

Уровень эндотелина-1 определяли иммуноферментным методом с помощью набора реактивов Endotelin-1 ELISA system (Великобритания).

Определение цГМФ в плазме крови проводили с использованием набора реактивов «Биоиммуноген» (Польша). Состояние ренин-ангиотензин-альдостерон проводили с использованием стандартных коммерческих систем «Amerslam» (Великобритания). Содержание катехоламинов в крови определяли флюориметрическим методом.

Результаты. Нами проведено сравнительное исследование уровней эндотелина-1 у больных ИБС и СД II с сопутствующими нарушениями ритма: суправентрикулярной и желудочковой экстрасистолией, пароксизмальной и постоянной мерцательной аритмией. Уровень эндотелина-1 определялся также у больных ИБС и СД II без сопутствующих аритмий и у группы здоровых лиц. Результаты исследования представлены в табл. 1. Анализ полученных данных показал, что содержание эндотелина-1 у больных

Таблиця 1. Уровень эндотелина-1 в плазме крови у больных ИБС с сопутствующим СД и нарушениями сердечного ритма

Группа обследованных	Уровень ЭТ-1, нг/л	p
Здоровые (n=11)	3,98±0,41	
ИБС + СД II без НРС (n=12)	6,53±0,52	p<0,05
ИБС + СД II + суправентрикулярная экстрасистолия (n=11)	6,58±0,34	p<0,05; p ₁ <0,05
ИБС + СД II + ЖЭ (n=14)	8,31±0,39	p<0,05; p ₁ <0,05; p ₂ <0,05
ИБС + СД II + пароксизмальная форма МА (n=12)	11,19±0,56	p<0,05; p ₁ <0,05; p ₂ <0,05; p ₃ <0,05
ИБС + СД II + постоянная МА (n=13)	6,56±0,49	p<0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05; p ₃ <0,05; p ₄ <0,05

ИБС и СД II достоверно выше, чем у группы здоровых лиц (p<0,05). Его концентрация была максимальной у больных с пароксизмальной формой мерцательной аритмии (11,19±0,56) (p<0,05) и желудочковой экстрасистолией (8,31±0,39) (p<0,05).

Более низкие значения уровня ЭТ-1 наблюдались у больных с суправентрикулярной экстрасистолией, постоянной формой МА и у больных ИБС без сопутствующих аритмий.

При анализе содержания эндотелина-1 у больных ИБС и СД II в зависимости от вида нарушений ритма было установлено, что у больных с ЖЭ, пароксизмальной формой МА его уровень был достоверно выше, чем у больных с суправентрикулярной экстрасистолией и постоянной формой мерцательной аритмии (p₁<0,05; p₃<0,05). Не отмечено статистически значимых различий по уровню эндотелина-1 между группами больных с суправентрикулярной экстрасистолией и постоянной формой мерцательной аритмии (p₂<0,05).

Уровень ЭТ-1 у больных с пароксизмальной формой МА достоверно превышал его значения у больных с ЖЭ. Показатели соответственно равны (11,19±0,56) и (8,31±0,39) нг/л (p₃<0,05). Как известно, ЭТ-1 является основной формой эндотелинов, которая образуется только в сосудистых эндотелиальных клетках и играет наиболее важную роль в регуляции сосудистого тонуса, сердечного выброса и проницаемости микрососудистого русла. ЭТ-1 значимо увеличивает сократимость миокарда, вызывает вазоконстрикцию коронарных сосудов, которая ведет к нарастающей ишемии и аритмии [3]. На процесс образования и выделения ЭТ-1 оказывает влияние ряд факторов. Механизмами стимуляции продукции и освобождения ЭТ-1 являются ангиотензин-II, катехоламины, инсулин, вазопрессин и др. [4].

В связи с этим нами было изучено состояние системы ренин-ангиотензин-альдостерон и содержание катехоламинов в тех

же группах больных ИБС и СД II с сопутствующими аритмиями и без них. Результаты исследования представлены в табл. 2, 3.

При изучении состояния системы RAAS определяли активность ренина плазмы, уровень ангиотензина-II, альдостерона, а также электролитов натрия и калия.

Активность ренина плазмы достоверно превышала показатели контрольной группы только у больных ЖЭ и пароксизмальной формой МА (p<0,05). Значимых различий в содержании альдостерона по группам больных выявлено не было.

Касаясь содержания ангиотензина-II, следует отметить, что его наиболее высокие значения (22,3±1,9) и (27,1±2,2) нг/мл определялись у больных с частой ЖЭ и пароксизмальной формой МА. Это было достоверно выше, чем в других группах больных и у лиц контрольной группы (p<0,05; p₁<0,05; p₂<0,05). Между собой показатели ЭТ-1 в других группах статистически значимо не различались (p₃>0,05).

Уровень электролитов в плазме крови натрия и калия статистически достоверно по группам больных не различался, хотя тенденция к снижению уровня калия, которая не достигла статистической достоверности, наблюдалась в группах больных с ЖЭ и пароксизмальной формой МА (табл. 2).

Наряду с ЭТ-1, важное значение в развитии нарушений ритма принадлежит катехоламинам. Как известно, катехоламины через стимуляцию β-адренорецепторов активизируют аденилциклазный механизм, увеличивающий содержание цАМФ, что ведет к повышенному поступлению кальция в клетку и его мобилизации из саркоплазматического ретикулума [5].

В результате переполнения кардиомиоцитов кальцием нарушается целостность мембран, происходит некроз клеток, возникают предпосылки для развития нарушений ритма.

Таблиця 2. Состояние системы ренин-ангиотензин-альдостерон и уровень электролитов у обследованных больных и лиц контрольной группы

Группа обследованных	Активность ренина плазмы, нг/мл/г	Уровень альдостерона, пг/мл	Ангиотензин-II, пг/мг	Na ⁺ , ммоль/л	K ⁺ , ммоль/л
Здоровые (n=11)	4,03±0,6	272,1±33,9	14,8±1,66	132,0±1,9	4,14±0,17
ИБС + СД II без НРС (n=12)	4,31±0,8 p>0,05	318,3±41,1 p>0,05	17,2±2,3 p>0,05	141,4±2,8 p>0,05	4,18±0,1 p>0,05
ИБС + СД II + суправентрикулярная экстрасистолия (n=11)	4,34±0,7 p>0,05; p ₁ >0,05	321,6±39,3 p>0,05 p ₁ >0,05	17,7±2,5 p>0,05 p ₁ >0,05	133,9±4,3 p>0,05 p ₁ >0,05	3,38±0,21 p>0,05 p ₁ >0,05
ИБС + СД II + ЖЭ (n=14)	6,86±0,31 p<0,05; p ₁ >0,05; p ₂ >0,05	282,4±28,9 p>0,05 p ₁ >0,05	22,3±1,9 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05	134,7±5,2 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	3,12±0,17 p>0,05 p ₁ >0,05
ИБС + СД II + пароксизмальная форма МА (n=12)	7,83±1,12 p<0,05; p ₁ <0,05; p ₂ <0,05; p ₃ >0,05	239,6±24,2 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	27,1±2,2 p<0,05 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05 p ₃ <0,05	130,1±4,6 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	3,04±0,22 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05
ИБС + СД II + постоянная МА (n=13)	5,71±0,96 p>0,05; p ₁ <0,05; p ₂ >0,05; p ₃ >0,05; p ₄ >0,05	292,2±40,3 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p ₄ >0,05	18,2±2,3 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p ₄ <0,05	133,4±2,8 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p ₄ >0,05	3,97±0,18 p>0,05 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05 p ₄ >0,05

Таблиця 3. Содержание катехоламинов и уровень цГМФ у больных ИБС с сопутствующим СД II и аритмиями и у группы здоровых лиц

Группа обследованных	Адреналин, нмоль/л	Норадреналин, нмоль/л	цГМФ, нмоль/л
Здоровые	3,27±0,23	30,10±1,98	7,34±0,31
ИБС + СД без НРС	3,59±0,31	33,82±2,91	7,63±0,28
ИБС + СД + суправентрикулярная экстрасистолия	3,60±0,34	31,68±3,06	6,21±0,45
ИБС + СД II + ЖЭ	5,71±0,47*	37,43±2,89	5,84±0,23*
ИБС + СД II + пароксизмальная форма МА	7,19±0,49*	46,51±3,14*	5,34±0,33*
ИБС + СД II + постоянная форма МА	4,14±0,27	38,16±2,82	6,19±0,41

* Достоверность различий показателей в сравнении с контрольной группой.

В табл. 3 представлены результаты исследования уровня адреналина и норадреналина в группах больных ИБС и СД II с аритмиями и без них.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что у больных НРС, особенно с пароксизмальной формой МА и в меньшей степени ЖЭ, определяется повышение активности симпатoadrenalовой системы, что проявилось в статистически достоверном увеличении уровней адреналина и норадреналина (у больных пароксизмальной МА) и увеличение уровня адреналина (у больных с частой ЖЭ) в сравнении с контрольной группой (табл. 3).

Известно, что цГМФ оказывает антиаритмическое действие в условиях эксперимента на фоне введения симпатомиметиков [6].

В связи с этим нами было изучено содержание цГМФ в вышеуказанных группах больных. Как следует из табл. 3, уровень цГМФ был более низким в группах больных с НРС, однако статистически значимым это снижение было у больных с пароксизмальной формой МА и в меньшей степени у пациентов с ЖЭ (p<0,05).

У остальных больных это снижение не достигло статистической значимости по сравнению с контрольной группой.

Таким образом, как следует из вышеизложенного, развитие НРС у больных ИБС с сопутствующим СД II сопровождается повышением уровня ЭТ-1, что отражает нарушение функции эндотелия. Наряду с этим активация системы RAAS (повышение уровня AngII), активизация симпатoadренальной системы при снижении или тенденции к снижению уровня цГМФ создают условия для хронизации нарушений сердечного ритма и требуют своевременного вмешательства и нормализации нейрогуморальных нарушений.

Так как прослеживается определенная связь между нарушениями ритма и факторами, которые могут усугублять ишемию миокарда, целесообразно использовать для патогенетической терапии медикаментозные средства, влияющие на дисфункцию эндотелия, симпатoadренальную, ренин-ангиотензин-альдостероновую системы, циклические нуклеотиды, электролиты (ИАПФ, блокаторы рецепторов к ангиотензину-II, бета-адреноблокаторы, статины и др.) [7, 8].

Список литературы

1. Бойцов С.А. Мерцательная аритмия. СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2001. 335 с.
2. Визир В.А., Березин О.Е. Роль эндотелина-1 в прогрессировании сердечной недостаточности. Укр. мед. часопис 2003; 3 (35): 5–16.
3. Hasdai D., Gibbons R.J., Holmes D.R. et al. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. Circulation 1997; 96: 3390–3395.
4. Малая Л.Т., Латогуз И.К., Микляев М.Ю., Визир А.Д. Ритмы сердца. Харьков: Основа, 1993. 656 с.
5. Callaghan P.A., Camm A.J. Treatment of arrhythmias in heart failure. Eur. J. Heart Fail. 1999; 1 (2): 133–137.
6. Khan M.G. Cardiac drug therapy. London: W.B. Sanders Company, 1995: 149–175.
7. Мареев В.Ю. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента в лечении больных коронарной болезнью сердца. Взгляд 2003 года. Кардиология 2003; 43, 12: 4–14.
8. Dzau V.J., Pratt R.E. Local cardiac, vascular, and renal renin-angiotensin systems in physiology and diseases. The Renin-Angiotensin System. London–New York: Gower Medical Publishing, 1993; 1: 42.1–42.11.

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ДИСФУНКЦІЇ ЕНДОТЕЛІУ ПРИ ПОРУШЕННЯХ РИТМУ У ХВОРИХ З ШЕМІЧНОЮ ХВОРОБОЮ СЕРЦЯ І ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ

С.І. Латогуз

Наведені результати обстеження 62 хворих на ІХС та СД II з супутніми аритміями та 11 здорових людей. Показано, що розвиток аритмій супроводжується підвищенням рівня ЕТ-1, активацією системи ренин-ангіотензин-альдостерон, симпатoadренальної системи, зниженням рівня цГМФ. Ці зміни найбільш значні в групах хворих з шлуночковою екстрасистолією та пароксизмальною формою миготливої аритмії.

Ключові слова: дисфункція ендотелію, аритмії, цукровий діабет, ІХС.

PATHOGENETIC MECHANISMS OF DYSFUNCTION ENDOTHELIUM AT INFRINGEMENTS OF A RHYTHM AT PATIENTS WITH ISCHEMIC HEART DISEASE AND A DIABETES MELLITUS

S.I. Latoguz

In this article there are results of the examinations of 62 patients with ischemic heart disease and diabetes mellitus complicated by arrhythmia and 11 practically healthy persons. It was demonstrated, that development of arrhythmia is accompanied by level increasing of endothelium-1, activation of system of renin-angiotensin-aldosteronum, sympatho-adrenal system, and decreasing of level of cyanineguanyl-mono-natrii phosphas. These changes are more expressed in groups of patients with ventricle extrasystole and paroxysmal form of fibrillation of arrhythmia.

Key words: dysfunction endothelium, arrhythmia, diabetes mellitus, ischemic heart disease.

Поступила 01.12.04

ПЕДІАТРІЯ

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЦЕЛИАКИИ
У ДЕТЕЙ ХАРЬКОВСКОГО РЕГИОНА

*Е.В. Омельченко, Н.И. Макеева, А.С. Сенаторова, Е.И. Чуб,
М.Н. Ермолаев, Е.А. Ковалевская, М.С. Стародубцева, О.Н. Карлина*

*Харьковский государственный медицинский университет
Областная детская клиническая больница, г. Харьков*

Обследовано 12 детей, которым верифицирован диагноз целиакии. Изучены особенности течения целиакии у детей на современном этапе. Выявлены маркеры возможной целиакии. Установлена связь между сроками манифестации целиакии и характером вскармливания. Определена необходимость обследования родственников больных с отягощенной наследственностью по заболеваниям желудочно-кишечного тракта для исключения латентно текущей целиакии. Выделены группы риска по наличию целиакии.

Ключевые слова: дети, целиакия, антиглиадиновые антитела.

Целиакия — хроническое полисиндромное заболевание, характеризующееся специфическими повреждениями слизистой оболочки тонкой кишки глютеном, нарушающими пищевую абсорбцию на поврежденном участке, и исчезновением повреждения при устранении из пищи глиадины пшеницы и аналогичных ему фракций ржи, ячменя, овса [1, 2]. До недавнего времени целиакия считалась одним из редких заболеваний с частотой встречаемости 1 на 10 тыс. детей. По немногочисленным данным разных исследователей, целиакия в некоторых регионах регистрируется 1:200–1:300 человек [2]. Частота обнаружения серологических маркеров значительно выше, чем клиническая манифестация. Это связано с превалированием в настоящее время атипично и латентно протекающих форм заболевания, в связи с чем нередки случаи поздней диагностики и, как результат, в организме ребенка происходят тяжелые, порой необратимые метаболические нарушения, представляющие угрозу для жизни [3].

Цель работы: изучить особенности течения целиакии у детей на современном этапе.

Материал и методы. За период с 1994 по 2004 гг. под нашим наблюдением находилось 12 детей (10 девочек и 2 мальчика) в возрасте от 1 года 11 месяцев до 11 лет.

Всем детям проведено: клиническое обследование, общепринятые клинические

анализы крови и мочи; биохимическое исследование крови на функции печени; копрограмма, посев кала на дисбактериоз; ультразвуковое исследование органов брюшной полости (УЗИ ОБП), эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС); реакция кала на муцин и сывороточный белок; определение антиглиадиновых антител в сыворотке крови. Диагноз верифицировался на основании полученных клинических данных и достоверного повышения уровня антиглиадиновых антител IgA и IgG.

Результаты и их обсуждение. В исследуемой группе преобладали девочки 5:1, что согласуется с данными литературы [4]. Средний возраст детей, в котором зарегистрирована развернутая клиническая картина заболевания, составил (11,5±3,9) месяца.

Учитывая связь манифестации заболевания с употреблением в пищу продуктов, содержащих глиадин, был проанализирован характер вскармливания детей исследуемой группы.

На раннем искусственном вскармливании находилось 75 % детей, остальные — на естественном. Отмечено, что у детей, находящихся на естественном вскармливании, средний возраст манифестации целиакии составил (14,4±0,95) месяца, на искусственном — (8,1±0,5) месяца. Средний возраст введения прикорма — (5,5±0,6) месяца. Промежуток времени между введением

прикорма и манифестацией заболевания объясняется тем, что все случаи целиакии имеют врожденную основу, а сроки манифестации зависят от степени выраженности основного дефекта и компенсаторных возможностей кишечника. У всех детей, находящихся на естественном вскармливании, заболевание начиналось постепенно — появлялась вялость, снижение аппетита, периодически возникала рвота, прогредиентно увеличивался объем фекалий, при неизменной частоте дефекаций. Из 9 детей, находящихся на искусственном вскармливании, заболевание развивалось исподволь у 7 больных, у 2 пациентов начало было острым: многократная рвота, полифекалия, потеря массы тела.

Отягощенная наследственность по заболеваниям желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) выявлена у 10 больных, по обменно-эндокринным нарушениям — у 4, аллергическим заболеваниям (кожные и респираторные проявления) — у 5 детей. Высокий удельный вес болезней ЖКТ у родственников больных целиакией, с одной стороны, объясняется общим эпидемиологическим неблагополучием по данной патологии среди населения нашего региона и Украины в целом, а с другой стороны, не исключает возможности латентного течения целиакии.

Всего двое детей поступали в Областную детскую клиническую больницу г. Харькова с диагнозом целиакии, 4 пациента — с хроническим панкреатитом, 4 больных — с синдромом мальабсорбции, 2 — с гипотрофией.

Все дети предъявляли жалобы на боли в животе, локализующиеся в околопупочной области, у 7 больных наблюдался кишечный синдром в виде частого жидкого, зловонного стула. У 11 детей отмечался сниженный аппетит, раздражительность, беспокойный сон. При физикальном обследовании больных выявлены: бледность кожных покровов у всех детей, отставание в физическом развитии — у 10 пациентов, приглушенность сердечных тонов — у 3, систолический шум — у 2, метеоризм — у 4, гепатоспленомегалия — у 7 обследованных.

При лабораторно-инструментальном исследовании зафиксированы: гипохромная анемия у 9 больных; у 5 пациентов значительные отклонения от нормы биохимических показателей (диспротеинемия, низкий уровень липидов, холестерина, транзиторная гиперферментемия с повышением уровня АлАТ, АсАТ). Ферментативная недостаточность поджелудочной железы по данным копрограммы в виде большого количества непереваримых мышечных волокон, непере-

варимой клетчатки, йодофильных бактерий, крахмала, нейтрального жира наблюдалась у всех больных. У половины детей зарегистрирован дисбактериоз кишечника. По данным УЗИ органов брюшной полости гепатоспленомегалия выявлена у 7 пациентов; патология поджелудочной железы в виде увеличения размеров, дилатации протоков, деформаций контуров — у 8 детей. Определен высокий удельный вес патологии слизистой оболочки пищеварительной системы у детей, по данным ЭГДС, в виде гастритов и гастродуоденитов (у 9 пациентов). У всех наблюдаемых нами детей получено повышение антиглиядиновых антител в 2–3 раза.

В лечении всем детям была назначена аглютеновая диета, ферментативные препараты (креон, мезим-форте, панзинорм); пробиотики (бификол, бифи-форм; линекс); гепатопротекторы (карсил, эссенциале-форте Н) витаминотерапия (мультитабс, триовит, биовиталь-гель); препараты железа (актиферрин, глоберон). После проведенного лечения улучшились характеристики стула у 7 детей, а у 5 отмечалась его нормализация; у 8 больных восстановились сон и аппетит, у 6 нормализовались показатели красной крови.

Выводы

1. У детей, находящихся на раннем искусственном вскармливании, целиакия манифестирует на первом году жизни через несколько недель после введения прикорма, содержащего глютен; у детей, находящихся на естественном вскармливании, — в более поздние сроки, на втором году жизни.

2. В группу риска по наличию целиакии следует относить детей с заболеваниями, сопровождающимися синдромом нарушенного кишечного всасывания, гипотрофией, в связи с чем данный контингент больных должен быть детально обследован методами, верифицирующими целиакию.

3. Отягощенный генеалогический анамнез по болезням ЖКТ у детей с диагнозом целиакии вызывает необходимость обследования родственников больных для исключения латентно текущей целиакии.

4. Маркерами возможного наличия целиакии являются отставание в физическом развитии, полифекалия со стеатореей, гипохромная анемия, ферментативная недостаточность поджелудочной железы.

5. Определение уровня антиглиядиновых антител — современный, достоверный, высокочувствительный метод, являющийся определяющим в постановке диагноза целиакии, позволяющий выявить латентно текущие формы данного заболевания.

Список литературы

1. Ревнова М.О. Целиакия у детей: учебно-методическое пособие для врачей и студентов медицинских факультетов. СПб.: Питер, 2001. 14 с.
2. Таболин В.А. Нарушенное кишечное всасывание у детей. М.: СДГ РГА, «РДКБ-ПРЕСС», «ИНТЭК ЛТД», 1999: 43–66.
3. Фролькис А.В. Заболевания желудочно-кишечного тракта и наследственность. СПб.: Питер, 1995: 28–30.
4. Лильин Е.Т., Богомазов Е.А. Генетика для врачей. М.: Медицина, 1990: 46–54.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ЦЕЛІАКІЇ У ДІТЕЙ ХАРКІВСЬКОГО РЕГІОНУ

О.В. Омельченко, Н.І. Макеева, А.С. Сенаторова, О.І. Чуб, М.М. Єрмолаєв, О.О. Ковалевська, М.С. Стародубцева, О.М. Карліна

Обстежено 12 дітей, яким верифіковано діагноз целіакії. Досліджено особливості перебігу целіакії у дітей на сучасному етапі. Вивчено маркери можливої целіакії. Встановлено взаємозв'язок між термінами маніфестації целіакії та характером вигодовування. З'ясовано необхідність обстеження родичів хворих з обтяженою спадковістю на хвороби шлунково-кишкового тракту для виключення целіакії, що перебігає латентно. Виділені групи ризику за наявністю целіакії.

Ключові слова: діти, целіакія, антигліадинові антитіла.

PECULIARITIES OF CELIAC DISEASE AT THE CHILDREN OF KHARKOV REGION

E.V. Omelchenko, N.I. Makeeva, A.S. Senatorova, E.I. Chub, M.N. Ermolaev, E.A. Kovalevskaya, M.S. Starodubsteva, O.N. Karlina

12 children, whom celiac disease was diagnosed, were examined. Course peculiarities of celiac disease in children during up to day stage were studied. The features of possible celiac disease were exposed. The connection between the term of celiac disease's manifestation and character of feeding was determined. Patients' relatives with digestive system's disease have been to investigate for eradicating latent celiac disease. Risk groups of celiac disease were distinguished.

Key words: children, celiac disease, antigliadin antibodies.

Поступила 03.11.04

К ВОПРОСУ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ИММУНОДИАГНОСТИКИ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ФАЗЫ АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ОТВЕТА В ПАТОГЕНЕЗЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ

В.Г. Чернуский

Харьковский государственный медицинский университет

Представлен иммунодиагностический подход, результаты которого с высокой диагностической точностью позволяют диагностировать раннюю и позднюю фазу аллергического ответа в патогенезе бронхиальной астмы у детей.

Ключевые слова: бронхиальная астма, иммунодиагностика, аутоантитела, гистамин, серотонин, гемолизат, гиалуронидаза, ранняя и поздняя фазы аллергического ответа.

Согласно международного консенсуса, бронхиальная астма (БА) у детей представляет собой хронический воспалительный процесс в бронхолегочной системе, основу которого определяют аллергические реакции немедленного и замедленного типа [1, 2].

Под влиянием полиэтиологического стимула у детей больных БА в крови из тучных клеток/базофилов, выделяются гранулы с широким набором биологически активных продуктов, включая медиаторы аллергии. Различают медиаторы гранул и мембран. К гранулярным медиаторам относятся гистамин; нейтральные протеазы (кал-

ликреиноподобная эндопептидаза, триптаза); протеогликаны, содержащие гепарин; кислые гидролазы (β -гексозаминидаза, β -глюкокоронидаза, β -D-галактозидаза, арилсульфатаза).

Гистамин — классический медиатор атопической формы БА. Он образуется при декарбоксилировании аминокислоты гистидина. Через H_1 -рецепторы гистамин провоцирует комплекс симптомов БА и других атопий, включая спазм гладкой мускулатуры бронхиол, повышение проницаемости микрососудов, плазморрагию и отек. Раздражая чувствительные нервы кожи, он вы-

зывает зуд; раздражает афферентные окончания блуждающих нервов в легких, обрывает вдох и затрудняет выдох, т.е. провоцирует дыхательные расстройства, характерные для БА у детей. Гистамин способен модулировать специфические реакции иммунитета, избирательно подавляя пролиферацию Т-супрессоров и выработку ими фактора торможения HSF (hisnamine-induced suppressor factor), в том числе при БА.

Из фосфолипидов биомембран тучных клеток/базофилов образуются такие мощные молекулярные эффекторы бронхоспазма, как простагландины (PG) D_2 и F_{α} , лейкотриены $C_4/D_4/E_4$ (SRS — A) и фактор активации тромбоцитов (ФАТ).

Дегранулирующую активность тучных клеток/базофилов запускают специфические и неспецифические стимулы. К первым относятся специфические антигены, способные взаимодействовать с особыми рецепторами тучных клеток/базофилов, отличающиеся высоким сродством к иммуноглобулинам E их F_c -фрагменту. К неспецифическим стимулам относят белки грамположительной микрофлоры (*S. aureus*, *S. ruogenes* и др.), способные реагировать с F_{ab} -фрагментом IgE в мембране клетки. Другие стимулы — это компоненты системы комплемента (C_{3a} и C_{5a}), а также нейропептиды, в том числе вещество P, являющееся пусковым механизмом так называемого нейrogenного воспаления. Следует также отметить, что макрофаги, лимфоциты и тромбоциты служат источником цитокинов, провоцирующих выделение гистамина и других медиаторов из тучных клеток/базофилов.

На современном этапе развития проблемы БА у детей не проведена разработка иммунодиагностикумов, позволяющих с высокой точностью проводить дифференциацию ранней и поздней фазы аллергической реакции при БА у детей [3, 4].

Целью настоящего исследования явилось изучение разработанного иммунодиагностикума, позволяющего дифференциально определять раннюю и позднюю фазу аллергического ответа в патогенезе БА у детей.

Материал и методы. Комплексное клинико-иммунологическое обследование проведено у 97 детей, больных БА, в возрасте от 3 до 14 лет в послеприступном периоде, находящихся в специализированном пульмонологическом отделении ДДКБ на ст. Харьков. Из них с легким течением было 30 детей, со среднетяжелым — 32, тяжелым — 35 детей. С острым обструктивным бронхитом — 20 детей. Контрольную группу составили 15 здоровых детей.

Всем детям проводилось количественное определение аутоантител в сыворотке крови к гистамину, серотонину, гемолизату, гиалуронидазе, а также к клеточно-тканевым структурам трахеи, бронхов и легочной ткани по методу В.В. Квирикадзе (1984) [4].

Результаты и их обсуждение. Согласно современным представлениям патогенез БА протекает как двухфазный патологический процесс, первая фаза которого характеризуется как ранний аллергический ответ, реализуемый через тучные клетки/базофилы и выработкой ими медиаторов гистамина, серотонина, тканевых протеаз, гепарина, эозинофильного и нейтрофильного хемотаксического фактора и др.

Поэтому на этапе следующих исследований нами проведено количественное определение аутоантител к основным медиаторам, определяющим раннюю фазу аллергического ответа при БА у детей (табл. 1). Как видно из данных табл. 1, отмечается повышенный уровень выработки аутоантител к медиаторам гистамину и серотонину в сыворотке крови у детей с легким течением БА, что определяет их ведущую роль на данной стадии развития патогенеза и снижение антительного контроля данных медиаторов при нарастании степени тяжести течения заболевания, что может указывать на снижение роли этих медиаторов при среднетяжелой и тяжелой степенях тяжести течения БА у детей. При среднетяжелом и тяжелом течении БА кроме тучных клеток и базофилов в патологический процесс вовлекаются нейтрофилы, эозинофилы, тромбоциты, Т- и В-клетки, мононуклеарные фагоциты (моноциты/макрофаги), синтезирующие липидные медиаторы LTC_4 , LTD_4 , LTE_4 , ФАТ, тромбоксаны, цитокины ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13, TNF_2 , GM-CSF, обладающие бронхоконстрикторным и цитотоксическим действием на клеточно-тканевые структуры бронхолегочной системы, таким образом реализуя вторую фазу позднего аллергического ответа. При этом обращает на себя внимание параллельное нарастание аутоиммунного статуса у данного контингента детей (табл. 2).

Поэтому мы сочли целесообразным провести дальнейшее изучение диагностической ценности показателей, характеризующих БА у детей как иммунопатологический процесс.

В качестве таковых мы, прежде всего, использовали определение аутоантител к гемолизату и гиалуронидазе, характеризующих выраженность аутоиммунного статуса. Нами в диагностический комплекс

Таблица 1. Данные количественного определения аутоантител к медиаторам в крови детей в зависимости от степени тяжести течения БА у детей ($X \pm Sx$), ед. опт. плот.

Степень тяжести течения БА	Гистамин	Серотонин	Гемолизат	Гиалуронидаза
Лёгкое течение (n=30)	0,356±0,040	0,339±0,045	0,174±0,023	0,142±0,020
Среднетяжёлое течение (n=32)	0,287±0,032	0,241±0,034	0,267±0,036	0,184±0,031
Тяжёлое течение (n=35)	0,196±0,027	0,182±0,023	0,384±0,042	0,289±0,036
Острый обструктив. бронхит (n=20)	0,185±0,036	0,147±0,031	0,061±0,017	0,054±0,012
Здоровые дети (n=15)	0,058±0,013	0,048±0,011	0,037±0,010	0,022±0,005

Примечания: 1. $p < 0,01$.

2. Здесь и в табл. 2 $Q_p = 0,0004-0,1016$ — отрицательная реакция; $Q_p = 0,1634-0,6411$ — положительная реакция; $Q_p = 0,1017-0,1633$ — слабо положительная реакция; $Q_p = 0,6412-1,4248$ — резко положительная реакция.

был включен гиалуронидазный тест, характеризующий ответные серологические реакции на гиалуронидазу детей, больных БА. БА у детей протекает как хронический продуктивный воспалительный процесс, характеризующий заместительной пролиферацией соединительнотканых элементов бронхолегочных структур. Гиалуронидаза, с одной стороны, контролирует репаративную активность соединительнотканых структур бронхолегочной системы, с другой стороны, участвует в патогенезе БА за счет дезорганизации ее избыточного развития. Установлено, что нарастающий серологический контроль гиалуронидазы соответствует тяжелому течению БА у детей, эти показатели коррелируют и с нарастанием аутоантител к бронхолегочным антигенам. Наиболее низкий серологический контроль гиалуронидазы отмечается у детей с легким те-

чением БА, что согласуется с отрицательными показателями аутоантител к липополисахаридным антигенам трахеи, бронхов и слабо положительными значениями на антиген легких (табл. 1 и 2).

Проведенные диагностические исследования показали, что легкое течение БА у детей протекает на фоне патогенетически определяющей роли медиаторов раннего аллергического ответа, реализующих свой потенциал на клеточно-тканевых структурах слизистой бронхов и отрицательными значениями аутоиммунного контроля антигенов трахеи, бронхов и слабо положительными — на антиген легких. При среднетяжелом и тяжелом течении заболевания наряду с патологическим влиянием медиаторов позднего аллергического ответа патогенез заболевания определяют и аутоиммунные реакции на антигены бронхолегочной сис-

Таблица 2. Данные активности бронхолегочных антигенов в реакциях количественного определения аутоантител в сыворотке крови детей, больных БА в периоде обострения ($M \pm m$), ед. опт. плот.

Вид бронхолегочных антигенов	Клинические формы БА				
	здоровые дети (n=15)	неатопическая форма (n=35)	смешанная форма (n=30)	атопическая форма (n=32)	острый обструк. бронхит (n=20)
Белковые антигены из клеточных структур слизистой бронхов					
супернатанты	0,032±0,006	0,067±0,026	0,092±0,023	0,069±0,019	0,054±0,012
микросомы	0,025±0,004	0,032±0,007	0,028±0,008	0,032±0,007	0,034±0,009
ядра	0,027±0,002	0,033±0,010	0,030±0,005	0,031±0,009	0,034±0,010
митохондрии	0,048±0,009	0,059±0,014	0,061±0,010	0,067±0,018	0,052±0,006
Липополисахаридные антигены					
трахеи	0,030±0,007	0,110±0,021	0,233±0,036	0,096±0,012	0,098±0,013
бронхов	0,028±0,003	0,271±0,038	0,303±0,047	0,197±0,016	0,127±0,015
легких	0,043±0,006	0,306±0,042	0,280±0,039	0,305±0,043	0,072±0,008

Примечание. $p < 0,05$.

темы, на что указывает повышенный уровень аутоантител к разработанным диагностическим антигенам: гемолизату, гиалуронидазе и липополисахаридным антигенам трахеи, бронхов и легких (табл. 1 и 2).

Таким образом, нами в общий комплекс методов серологической диагностики БА и ее дифференциации от детей, больных ООБ, и здоровых детей контрольной группы в качестве базовых показателей положены результаты фотометрического определения иммунных агрегатов к липополисахаридным антигенам трахеи, бронхов, легочной ткани и уточненных по общей выраженности аутоаллергии, учитываемой результатами на гемолизат, общим показателем дезорганизации соединительной ткани бронхолегочной системы в тесте на гиалуронидазу.

В группе детей, больных ООБ, отмечались слабо-положительные значения аутоантител к антигену бронхов, к антигенам трахеи, легочной ткани, гемолизату и гиалуронидазе. У здоровых детей контрольной группы эти показатели были отрицательными.

Список литературы

1. Отчет о международном соглашении по диагностике и лечению бронхиальной астмы. Национальный институт кардиологии, пульмонологии и гематологии. Национальный институт здравоохранения. Бетесда. Мериленд. 2.08.92, Публикация. Март, 1992; 92–3091.
2. Беклемешев Н.Д. Иммунология и иммунорегуляция. М.: Медицина, 1986. 256 с.
3. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. М.: Медицина, 1991. 271 с.
4. Количественное определение антител в крови: Метод. рекоменд. МЗ СССР, ГНСС им. Тарасевича. Сост. В.В. Квирикадзе, Ю.Л. Захарин, Т.В. Каландадзе и др. М., 1984: 1–9.

ДО ПИТАННЯ ДИФЕРЕНЦІЙНОЇ ІМУНОДІАГНОСТИКИ РАННЬОЇ ТА ПІЗНЬОЇ ФАЗИ АЛЕРГІЧНОЇ ВІДПОВІДІ В ПАТОГЕНЕЗІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ У ДІТЕЙ

В.Г. Чернуський

Представлено імунодіагностичний підхід, результати якого з високою діагностичною точністю дозволяють діагностувати ранню та пізню фазу алергічної відповіді в патогенезі бронхіальної астми у дітей.

Ключові слова: бронхіальна астма, імунодіагностика, аутоантитіла, гістамін, серотонін, гемолизат, гіалуронидаза, рання та пізня фази алергічної відповіді.

ON THE ASPECT OF DIFFERENTIAL IMMUNODIAGNOSIS OF THE EARLY AND LATE PHASES OF THE ALLERGIC RESPONSE IN THE PATHOGENESIS OF BRONCHIAL ASTHMA IN CHILDREN

V.G. Chernusky

The article describes an immunodiagnostic approach whose results with a high diagnostic reliability make it possible to diagnose the early and late phases of the allergic response in the pathogenesis of bronchial asthma in children.

Key words: bronchial asthma, immunodiagnosis, autoantibodies, histamine, serotonin, hemolysate, hyaluronidase, early and late phases of allergic response.

Поступила 19.05.04

КЛИНИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПУЗЫРНО-МОЧЕТОЧНИКОВОГО РЕФЛЮКСА ВЫСОКИХ СТЕПЕНЕЙ У ДЕТЕЙ

Д.А. Хоружевский, А.С. Сенаторова, Н.И. Макеева, Т.Ф. Колибаева

*Харьковский государственный медицинский университет
Областная детская клиническая больница, г. Харьков*

Изучены частота и структура жалоб больных с пузырно-мочеточниковым рефлюксом у детей, основные клинические проявления, данные лабораторных и дополнительных методов исследования, варианты и течение заболевания. Выявлены наиболее часто встречаемые экоскопические критерии пузырно-мочеточникового рефлюкса, маркеры возможного развития рефлюкс-нефропатии.

Ключевые слова: *пузырно-мочеточниковый рефлюкс, рефлюкс-нефропатия, дети.*

Пузырно-мочеточниковый рефлюкс (ПМР) у детей является одной из актуальных проблем нефрологии и урологии. ПМР принадлежит важная роль в формировании и хронизации обструктивного пиелонефрита, а также он может приводить к деструкции и сморщиванию паренхимы почки с формированием хронической почечной недостаточности, вследствие развития рефлюкс-нефропатии (РН) [1–4]. Первые клинические симптомы ПМР регистрируются, как правило, при обнаружении признаков инфекции мочевыводящих путей (ИМВП) [2, 3]. С возрастом отмечается тенденция к уменьшению частоты ПМР, что можно объяснить удлинением интрамурального отдела мочеточника и снижением чувствительности подслизистого туннеля к воздействию инфекции [3, 5–7]. Частота регрессии ПМР находится в обратнопропорциональной связи со степенью рефлюкса. Так, при ПМР III–IV степени регрессия отмечается лишь в 40 %, а развитие РН с последующим формированием хронической почечной недостаточности (ХПН) в 20 % случаев [1, 3–5, 8]. Поэтому изучение и выделение критериев ранней диагностики ПМР остается актуальной на сегодняшний день. Целью данной работы было изучить варианты, манифестации и особенности течения ПМР высоких степеней (III–IV) у детей.

Материал и методы. Было обследовано 48 детей в возрасте от 1 мес до 14 лет, находившихся на стационарном лечении в нефрологическом отделении харьковской областной детской клинической больницы с диагнозом пмр III–IV степени. Применялись общеклинические методы, а также исследования по нефрологической программе,

включающие: клинический анализ мочи, анализ мочи по нечипоренко, бактериологическое исследование мочи. Функциональное состояние почек оценивали на основании пробы зимницкого, геморенальных проб, а также показателей ацидоаммонигенеза (экскреция титруемых кислот, аммиака, рН мочи). Для морфо-функциональной оценки характеристики уродинамики использовались данные ультразвукового исследования (узи), микционной цистографии. Распределение обследованных детей по возрасту и полу представлено в табл. 1.

Результаты и их обсуждение. Среди обследованных детей преобладали девочки (42 ребенка). У 9 детей манифестация заболевания имела место в возрасте от 1 до 6 мес, у 8 — от 6 до 12 мес, у 24 — от 1 до 4 лет. Из чего следует, что у 41 (85,4 %) ребенка первые клинические симптомы ПМР были зарегистрированы уже в раннем возрасте. Проанализировав структуру первичных диагнозов направивших учреждений, отмечено, что 27 детей поступали в стационар с диагнозом пиелонефрит, инфекция мочевыводящих путей, 18 — аномалия органов мочевыделительной системы (ОМВС) и по одному случаю с диагнозами: поликистоз почки, дисметаболическая нефропатия, нейрогенный мочевой пузырь.

Больные наиболее часто предъявляли жалобы на: изменения в мочевом осадке — 42 (82,5 %) ребенка, дизурический синдром в виде поллакиурии, никтурии и энуреза — у 11 (23 %) пациентов, болевой синдром — у 6 (12,5 %), симптомы интоксикации (беспричинные подъемы температуры, слабость, адинамия, снижение аппетита, рвота) — у 19 (39,4 %) обследованных.

Таблица 1. Распределение детей по возрасту и полу

Возраст	Пол				Итого	
	девочки		мальчики			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1–6 месяцев	8	16,6	1	2,1	9	18,8
0,5–1,0 год	6	12,5	2	4,2	8	16,6
1–4 лет	22	45,8	2	4,2	24	50,0
4–7 лет	5	10,4	0	0	5	10,4
Старше 7 лет	1	2,1	1	2,1	2	4,2
Итого	42	87,5	6	12,5	48	100

Анализ структуры жалоб и клинических симптомов позволил выявить особенности течения ПМР в возрастном аспекте. Так, у детей в возрасте 1 года жизни в клинической картине ведущую роль играли симптомы интоксикации (повышение температуры тела, рвота, частые срыгивания, адинамия и др.). У детей старше 1 года чаще встречаются и более выражены болевой и дизурический синдромы.

Изменения в клиническом анализе мочи носили следующий характер: лейкоцитурия — практически у всех детей (87,2 %), из них лейкоцитурия в сочетании с протеинурией — у 14 (29,2 %), изолированная протеинурия — у 3 (6,3 %) пациентов, микрогематурия — у 2 детей (4,2 %).

Изолированный асимптоматический мочевого синдром наблюдался у 22 (45,8 %) детей.

Достоверная бактериурия установлена у 18 (37,5 %) обследованных. Микробный пейзаж при бактериологическом исследовании мочи во всех случаях представлен грамотрицательными возбудителями: *E. coli* — в 29,2 % случаев, *Klebsiella* — в 6,25 %, *Pr. mirabilis* — в 2,1 %.

По результатам ультразвукового исследования почек патологические изменения были выявлены у всех детей. Наиболее часто отмечались следующие эхоскопические признаки: эктазия и деформация полостных систем (97,8 %), увеличение эхогенности паренхимы почек (94,3 %), деформация

контуров (68,7 %), удвоение ЧЛС (12,5 %), уменьшение размеров почки (4,2 %), другие аномалии (10,4 %).

Выделенные ультразвуковые симптомы отражают текущий воспалительный процесс, наличие морфофункциональных изменений, являясь косвенными признаками ПМР у детей. УЗИ почек нами использовалось для отбора пациентов с целью проведения достоверного метода констатации нарушений уродинамики — микционной цистографии. Всем пациентам обследованной группы была проведена микционная цистография. Структура и виды ПМР по данным микционной цистографии представлены в табл. 2.

Как видно из табл. 2, ПМР III ст. имело место у 33 детей, а IV — у 15. Очевиден тот факт, что с повышением степени ПМР возрастает выраженность степени активности рефлюкса. Так, сочетание активного и пассивного рефлюкса регистрировалось у 33 (69,7 %) детей с ПМР III степени и у всех детей с ПМР IV степени.

Оперативное лечение было показано половине детей обследованной группы, однако, хирургическая коррекция проведена лишь четверти из них спустя 1–5 лет ($3,125 \pm 1,25$) с момента манифестации заболевания. У 8 (16,6 %) детей зафиксировано формирование рефлюкс-нефропатии (РН).

Было установлено, что с возрастанием степени ПМР, увеличивается риск развития рефлюкс нефропатии; так, РН при ПМР степени формировалась у 1 ребенка, при

Таблица 2. Структура и виды ПМР у детей обследованной группы

Степень ПМР	Вид ПМР				Итого	
	активный		активно-пассивный			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
III-одностор.	8	16,7	12	25,0	33	68,75
III-двустор.	2	4,3	11	22,9		
IV-одностор.	—		6	12,5	15	31,25
IV-двустор.	—		9	18,5		

ПМР III степені — у 4, IV степені — у 3 пацієнтів з активно-пасивним рефлюксом. У всіх дітей отмечено впливання ряду інших аномалій ОМВС на ризик розвитку РН, таких як: неполное удвоение почки, несостоятельность лоханочно-мочеточникового сегмента, гидронефроз, тогда, как у детей с ПМР без признаков РН врожденные аномалии ОМВС встречались у четверти пациентов. У 4 пациентов РН имела развитие несмотря на проведение антирефлюксной операции. К возможным причинам данного исхода можно отнести позднюю хирургическую коррекцию, высокую степень и активно-пассивный характер рефлюкса, частые атаки пиелонефрита, сочетание ПМР с другими аномалиями ОМВС.

Выводы

1. ПМР является одной из основных причин развития пиелонефритов у детей раннего возраста.

2. Клиническая картина ПМР неспецифична и в большинстве случаев инфекция мочевыводящих путей является единственным проявлением заболевания.

3. Группу высокого риска по наличию ПМР составляют дети с рецидивирующим

течением пиелонефрита, пороками развития почек и мочевыводящих путей.

4. Выявленные ультразвуковые изменения, такие как эктазия и деформация полостных систем, увеличение экзогенности паренхимы почек, деформация контуров и др., являются косвенными признаками ПМР и служат для отбора детей с целью проведения микционной цистографии.

5. Учитывая высокую частоту пиелонефрита при ПМР, все дети раннего возраста с проявлением микробно-воспалительного поражения мочевых путей нуждаются в проведении достоверных методов констатации нарушений уродинамики.

6. К маркерами возможного развития рефлюкс-нефропатии у детей относятся: ПМР высоких степеней, его активно-пассивный характер, рецидивирующее течение пиелонефрита, сочетание ПМР с другими аномалиями органов мочевыделительной системы, поздняя хирургическая коррекция.

7. Большой удельный вес формирования РН у детей с ПМР высоких степеней, вызывает необходимость пересмотреть врачебную тактику в вопросах выбора методов и сроков лечения в сторону более активного вмешательства.

Список литературы

1. Аксенова М.Е., Турпытко О.Ю., Игнатова М.С. и др. Роль инфекции мочевой системы в формировании рефлюкс-нефропатии у детей. Российский педиатрич. журн. 2002; 3: 34–39.
2. Дергачев Д.А., Портнягина Э.В., Таненков В.В. и др. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей. Сб. трудов Красноярского университета 1997; т. 3.
3. Яцык П.К. Пузырно-мочеточниковый рефлюкс у детей. М., Медицина, 1990. 183 с.
4. Паунова С.С. Рефлюкс-нефропатия у детей. Педиатрия 1991;4: 101–105.
5. Трапезников М.Ф. Ультразвуковая диагностика ПМР. Урология и нефрология 5: 24–27.
6. Головачева Е.И., Афуков И.В., Мирошниченко А.Г. и др. Ранняя диагностика рефлюкс-нефропатии у детей. Российский педиатрич. журн. 2003; 2: 61–64.
7. Garin E.H., Campos A., Garcia V. Primary vesicoureteral reflux; review of current concepts. *Peditr. Nephrol.* 1998; 12, 2: 249–256.
8. Bailey R.R. Vesico-ureteric reflux nephropathy. *Kidney Int.* 1993; 44, (Suppl. 42): S80–S85.

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ МІХУРОВО-СЕЧОВИВІДНОГО РЕФЛЮКСА ВИСОКИХ СТУПЕНІВ У ДІТЕЙ

Д.А. Хоружевський, Г.С. Сенаторова, Н.І. Макеева, Т.Ф. Колібаєва

Вивчено частоту та структуру скарг дітей, хворих на міхурово-сечовивідний рефлюкс, основні клінічні прояви, данні лабораторних та додаткових методів дослідження, варіанти маніфестування та перебіг захворювання. Виявлені ехоскопічні критерії міхурово-сечовивідного рефлюкса, що частіше зустрічаються, маркери можливого розвитку рефлюкс-нефропатії.

Ключові слова: міхурово-сечовивідний рефлюкс, рефлюкс-нефропатія, діти.

CLINICAL IMPORTANCE OF VESICoureTERAL REFLUX OF HIGH DEGREE IN CHILDREN

D.A. Khoruzhevskyy, A.S. Senatorova, N.I. Makeeva, T.F. Kolibaeva

The frequency and structure of complaints, the main clinical, laboratory features, variants of course disease at children with vesicoureteral reflux have been investigated. We found out the most frequent ultrasonic criterions of vesicoureteral reflux, markers of possible development of reflux nephropathy.

Keys words: children, vesicoureteral reflux, reflux nephropathy.

Поступила 29.11.04

РОЛЬ НАРУШЕНИЯ РЕГУЛЯТОРНЫХ СИСТЕМ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОРАЖЕНИЙ ЦНС ПРИ ДЕТСКОМ ЦЕРЕБРАЛЬНОМ ПАРАЛИЧЕ

*Б.А. Насибуллин, И.В. Галина, О.В. Горша,
В.Е. Михайленко, С.В. Прус*

Украинский НИИ медицинской реабилитации и курортологии, г. Одесса

Проведенные исследования цитохимического определения содержания катехоламинов в эритроцитах обследованных детей с ДЦП показали существенное их повышение. Эти нарушения коррелируют с клиническими особенностями течения заболевания. Констатировали также усиление синтеза и депонирования и, соответственно, снижение выведения продуктов цикла азота из организма детей с ДЦП, что рассматривали как компенсаторную реакцию.

Ключевые слова: детский церебральный паралич, суммарные катехоламины, цикл оксида азота.

Детский церебральный паралич (ДЦП) — заболевание, занимающее устойчивое положение в структуре детской неврологической заболеваемости. Полифакторность этиологии и патогенеза этого страдания обуславливают тяжесть данной патологии и незначительную эффективность лечения [1–5]. На сегодняшний день ведущими патогенетическими факторами ДЦП считают внутриутробную гипоксию, травму в родах, нарушения некоторых сторон метаболизма [1–3, 6–8]. В частности, в исследованиях И.В. Галиной приводятся сведения о нарушениях обмена катехоламинов у детей с ДЦП [6].

Вместе с тем, вопрос о состоянии регуляторных систем в организме детей с ДЦП остается недостаточно изученным в настоящее время.

Целью работы было изучить состояние показателей некоторых регуляторных систем у детей с ДЦП.

Работа выполнена по результатам обследования 36 детей, проходящих курс реабилитации в Одесском областном центре реабилитации детей инвалидов «Будущее» и в санатории «Хаджибей».

У детей натощак брали 5,0 мл крови в гепаринизированную посуду и первую утреннюю порцию мочи. Кровь центрифугировали. В надосадочной жидкости методом спектрофотометрии определяли содержание NO_2^- и NO_3^- [9]. Из осадка изготавливали мазки, на которых цитохимически определяли содержание суммарных катехоламинов по методу Коломийца [9–10]. В моче определяли содержание NO_2^- и NO_3^- .

Оценку содержания суммарных катехоламинов проводили, учитывая количество

гранул, отложившихся в эритроцитах. Использовали следующую шкалу:

- 0 — отсутствуют,
- 1–2 гранулы — низкое содержание,
- 3–5 — умеренное содержание,
- 6–9 — высокое,
- >10 — очень высокое.

Подсчет гранул проводили в 100 эритроцитах каждого мазка. Исследование проводилось на трех мазках, полученных от каждого обследованного ребенка.

Содержание NO_2^- и NO_3^- в плазме крови и моче определяли методом спектрофотометрии с использованием спектрофотометра «СФ-46». Результаты исследований подвергали стандартной статистической обработке.

Результаты и их обсуждение. Результаты первого этапа наших исследований — цитохимического определения содержания суммарных катехоламинов в эритроцитах обследованных детей с ДЦП показали существенное их повышение. У здоровых детей в возрасте 4–11 лет содержание суммарных катехоламинов в эритроцитах колеблется в пределах 0,8–1,1 у.е. Среди обследованных детей с ДЦП разных клинических форм среднее арифметическое содержание суммарных катехоламинов составляло $(1,84 \pm 0,1)$ у.е. При этом обращал внимание тот факт, что по уровню подъема содержания катехоламинов среди обследованных детей можно выделить три субпопуляции. У 41,66 % детей подъем содержания катехоламинов превышал рубеж 2,0 у.е.; у 33,33 % детей этот подъем был меньше 1,69 у.е. Только 25 % детей имели подъем в интервале 1,70–2,0 у.е.

Наличие трех вариантов изменений содержания суммарных катехоламинов коррелирует

лировало с особенностями клинического течения ДЦП. Среди больных с максимальным содержанием катехоламинов в крови (выше 2,0 у.е.) и с подъемом в интервале 1,7–2,0 у.е. преобладали пациенты с конечной хронической резидуальной стадией заболевания (66,6 %). При этом в клинической картине болезни детей выделенных групп у 71,4 % больных наличествовал эпи-синдром. Можно также отметить, что 57,1 % данных пациентов имели грубую задержку психоречевого развития. Обращал внимание тот факт, что среди детей с подъемом содержания суммарных катехоламинов 1,7 у.е. и выше, пациентов младшей возрастной группы — 3–5 лет, была диагностирована атонически-атаксическая форма заболевания.

Согласно данным, приведенным в работах И.В. Галиной [6], у детей с ДЦП наблюдается снижение содержания метаболитов обмена катехоламинов в моче.

Наблюдаемое повышение содержания суммарных катехоламинов в эритроцитах, при одновременном снижении их метаболитов в моче, свидетельствует о серьезных нарушениях обмена катехоламинов. Как минимум должно нарушаться их расщепление при, вероятно, усилении синтеза. Патологическим следствием такого феномена должна быть склонность к спастическим и возбудимым реакциям, а также к поддержанию состояния функциональной гипоксии.

На втором этапе нашего исследования мы оценивали состояние системы, противоположной по своему физиологическому действию системе катехоламин. Это цикл оксида азота. Оценку осуществляли по содержанию NO_2^- и NO_3^- в плазме крови и моче.

У здоровых детей содержание NO_2^- в плазме крови составляет 4,6 мкмоль/л; и NO_3^- 7,3 мкмоль/л соответственно. В моче содержание NO_2^- колеблется от 1,5 мкмоль/л до 4,0 мкмоль/л, для NO_3^- — 47,2 мкмоль/л.

Определение содержания NO_2^- в плазме, в среднем по группе обследованных, было значительно выше контроля и составляло (6,30±0,56) мкмоль/л. Содержание NO_3^- также увеличивалось и оценивалось в (14,20±1,35) мкмоль/л.

При этом следует отметить, что имел место достаточно широкий спектр индивидуальных значений этого показателя. У 25 % обследованных детей содержание NO_2^- было нормальным или несколько ниже нормы. У остальных значение этого показателя превышало данные контроля. В одинаковой мере встречались дети с превышением этого показателя на величину до 50 % исходной нормы и свыше 50 % от этой же нормы.

Такой же разброс отмечался и в содержании NO_3^- в плазме. У 12,5 % обследованных детей содержание NO_3^- в плазме было нормальным или несколько ниже его. В то же время у 87,5 % детей этот показатель в той или иной мере превышал данные контроля.

Рассматривая содержание NO_2^- в моче обследованных детей мы установили его достоверное снижение в среднем по группе. Оно составляло (0,59±0,098) мкмоль/л — т. е. было почти вдвое меньше показателей нижней границы контроля. Следует отметить, что только в одном случае этот показатель сохранялся в пределах нормы, во всех остальных — имело место достоверное снижение этого показателя. Содержание метаболитов NO в моче было существенно повышено у детей с ДЦП по сравнению со здоровыми детьми. В среднем по группе это превышение было более чем двукратным и составляло (156,4±5,48) мкмоль/л, а в двух случаях даже семикратным.

В целом можно говорить об усилении синтеза и депонирования и, соответственно, снижении выведения продуктов цикла азота из организма детей с ДЦП. Очевидно, такая стимуляция цикла оксида азота является компенсаторной реакцией. Однако депонирование нитратов и нитритов может иметь и токсический эффект.

Таким образом, проведенные исследования показали, что ДЦП сопровождается нарушением обмена катехоламинов. Эти нарушения коррелируют с клиническими особенностями течения этого заболевания. Повышение содержания катехоламинов признается фактором, обуславливающим вторичную гипоксию, следовательно — обнаруженный феномен можно рассматривать как фактор патогенеза ДЦП.

Определяемую интенсификацию цикла оксида азота следует рассматривать как фактор компенсации, поскольку оксид азота, являясь эндотелийрелаксирующим фактором способствует улучшению кислород-субстратного обеспечения ткани мозга. Это в определенной степени нивелирует неблагоприятное влияние избытка катехоламинов и, следовательно — состояние цикла NO может рассматриваться как прогностический признак течения ДЦП.

Продолжение изучения механизмов регуляторных систем у детей с ДЦП представляется перспективным направлением, что позволит разработать диагностические и прогностические критерии в протекании данного страдания, а также оптимизировать некоторые вопросы восстановительного лечения.

Список литературы

1. Бадалян Л.О., Журба Л.Т., Тимонина О.В. Детские церебральные параличи. К.: Здоровья, 1988. 328 с.
2. Fletcher N.A., Marsden C.D. Comment in: Dev Med Child Neurol. 1996; 38: 871–872.
3. Мельник Э.В., Мельник О.В. Нейрофизиологический подход к рационализации применения санитарио-курортных факторов у детей с ДЦП. Вестник физиотер. и курортол. 2003; 3: 61–63.
4. Семенова К.А. Восстановительное лечение больных с резидуальной стадией детского церебрального паралича. М.: Антидор, 1999: 3–5.
5. Peacock W.J. Selective posterior rhizotomy for reflex of spasticity in cerebral palsy. S. Afr. Med. J. 1982; 62: 119–124.
6. Грязелечение больных детским церебральным параличом в свете современных представлений о ведущих звеньях патогенеза этого заболевания: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1985. 48 с.
7. Andrews T.M. Biochemical aspects of Human disease eds. Oxford: Elkeles R.S., Tavill A.S., 1983: 157–216.
8. Riond J.-L., Kocabagli N., Spichiger U.E., Wanner M. Bone and Mineral. 1994; 25, 1: S68.
9. Марков Х.М. Роль оксида азота в патогенезе заболеваний детского возраста. Рос. вестн. перинатол. и педиатрии 2000; 4: 43–47.
10. Сучасна діагностика та корекція порушень метаболічної, гемокоугуляційної ланок гомеостазу та морфо-функціонального стану еритроцитів при патології внутрішніх органів у хворих різного віку: Метод. рекомендації. Буковинська держ. мед. академія. Уклад. М.Ю. Коломиєць, О.І. Федів, О.В. Андрусак та ін. Чернівці, 2000. 27 с.

РОЛЬ ПОРУШЕНЬ РЕГУЛЯТОРНИХ СИСТЕМ У ПАТОГЕНЕЗІ ПОРАЗОК ЦНС ПРИ ДИТЯЧОМУ ЦЕРЕБРАЛЬНОМУ ПАРАЛІЧІ

Б.А. Насибуллін, І.В. Галіна, О.В. Горша, В.Є. Михайленко, С.В. Прус

Проведені дослідження цитохімічного визначення вмісту катехоламінів у еритроцитах обстежених дітей з ДЦП показали суттєве їх зростання. Дані порушення корелюють із клінічними особливостями перебігу захворювання. Констатували також підвищення синтезу та депонування і, відповідно, зниження виведення продуктів циклу азоту із організму дітей, хворих на ДЦП, що розглядали як компенсаторну реакцію.

Ключові слова: дитячий церебральний параліч, сумарні катехоламіни, цикл оксиду азоту.

ROLE OF REGULATORY SYSTEMS DISTURBANCE IN PATHOGENESIS OF CENTRAL NERVOUS SYSTEM UNDER THE CHILDREN CEREBRUM PARALYSIS

B.A. Nasibullin, I.V. Galina, O.V. Gorsha, V.E. Michailenko, S.V. Prus

Conducted investigations of citochemical determination of catecholamins presents in eritrocits of researched children with children cerebrum paralysis showed their high arising. These breaches are correlated with clinical features of disease flow. It was stated also the forcing of synthesis accumulation and, in accordance with this, the lowing of nitrogen from children cerebrum paralysis children organisms, what was considered like the compensatory reaction.

Key words: children cerebrum paralysis, summary catecholamins, nitrogen oxide cycle.

Поступила 27.09.04

УЧАСТЬ ПРОЛАКТИНУ І КОРТИЗОЛУ У ФОРМУВАННІ ЗАТРИМКИ СТАТЕВОГО РОЗВИТКУ У ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ ІЗ СІМЕЙ СОЦІАЛЬНОГО РИЗИКУ

В.В. Перевозчиков

Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМН України, м. Харків

При вивченні вмісту в сироватці крові пролактину і кортизолу у дівчат-підлітків із ЗСР центрального генезу, які виховуються в різних мікросоціальних умовах, встановлено, що патогенетичні механізми формування цієї патології не однакові. Отримані результати дослідження свідчать про виснаження компенсаторних механізмів адаптації організму у хворих із сімей соціального ризику. Своєчасне ураження знайдених особливостей при проведенні лікувальних заходів є запорукою зниження розладів менструальної функції у пацієток із ЗСР в майбутньому.

Ключові слова: затримка статевого розвитку, дівчата-підлітки, пролактин, кортизол, сім'ї соціального ризику.

Затримка статевого розвитку спостерігається у 2–11 % дівчаток-підлітків та складає, за даними різних авторів, 33–78 % від усіх порушень статевого розвитку [1–3]. Встановлено, що порушення статевого дозрівання і менструальної функції частіше реєструються у дівчат, які виховуються в сім'ях соціального ризику, причому ЗСР складає майже половину усіх гінекологічних захворювань, які виявляються у них [4]. Дівчата-підлітки, які виховуються в неповних або деструктивних сім'ях, мають більш низьку психологічну витривалість і опір до стресу, що характерно для стану хронічного психоемоційного перенавантаження [5]. Відомо, що стресові впливи викликають зміну активності функціонування гіпофізарно-гонадної та гіпофізарно-надниркової систем. До стрес-реалізуючих чинників, між інших, відносять пролактин (ПРЛ) і кортизол (К) котрі, крім того, відіграють важливу роль в регуляції функції жіночої статевої системи [6–9].

Метою проведеного дослідження було вивчення ролі ПРЛ і К в патогенезі ЗСР у дівчаток-підлітків, які виховуються в різних типах сімей.

Матеріал і методи. Обстежено 168 хворих 13–17 років із ЗСР центрального генезу, в тому числі 82 із повних благополучних сімей (І група) і 86 підлітків із сімей соціального ризику (ІІ група). Усім пацієнткам при первинному зверненні визначали вміст в сироватці крові пролактину і кортизолу радіоімунологічним методом. Контрольну групу склали 48 дівчат того ж віку із своєчасним настанням пубертату та регулярним менструальним циклом. Достовірність розбіж-

ностей в порівнюваних групах за частотою різних рівней гормонів визначались за критерієм кутового перетворення Фішера (Ф).

Результати та їх обговорення. Як показали результати дослідження, у хворих 13–14 років І групи достовірно частіше, ніж у їх одноліток із ІІ групи, реєструвались нормальні значення ПРЛ (64 і 37,5 % відповідно; $p < 0,04$). У групі хворих із сімей соціального ризику в 2,5 рази частіше, ніж в І групі, визначався знижений (100 мМЕ/л і нижче) рівень ПРЛ (43,7 і 16,0 % відповідно; $p < 0,02$). Частота реєстрації зниженого рівня ПРЛ в обох групах з віком не змінювався і к 17 рокам низькі значення ПРЛ також частіше зустрічались у пацієток ІІ групи (54,5 проти 12,9 % в І групі; $p < 0,001$).

Частота зустрічальності помірної гіперпролактинемії (400 мМЕ/л і вище) у хворих І групи знижалася з 20 % в 13–14 років до 3,8 %, в 15–16 років ($p < 0,02$). В ІІ групі помірна гіперпролактинемія зустрічалась з однаковою частотою в обох вікових групах (12,1–18,8 %).

При аналізі вмісту в крові кортизолу у хворих із різних типів сімей виявлено, що помірна гіперкортизолемія (550 нмоль/л і вище) в 2,5 рази частіше спостерігалась у пацієток 13–14 років із сімей соціального ризику, ніж у їх одноліток із благополучних сімей (60 і 22,2 % відповідно; $p < 0,02$). Однак до 15 років у дівчат-підлітків із ІІ групи частота помірної гіпокортизолемії (220 нмоль і нижче) знижувалась і відмічалась вже тільки у 15,8 % спостережень ($p < 0,01$). У І групі частота помірної гіперкортизолемії не залежала від віку обстежених. У хворих ІІ групи частота зустрічаль-

ності помірної гіперкортизолемії з віком зростала майже втричі — з 10 % в 13–14 років до 31,6 % в 15 років ($p < 0,05$), а у пацієнток I групи, навпаки, до 15–16 років її частота зменшувалась практично в 5 разів (з 27,8 % в 13 років до 5,3 % в 16 років; $p < 0,02$).

Висновки

1. Отримані результати можуть свідчити про виснаження компенсаторних механізмів адаптації організму у дівчат-підлітків із

ЗСР, які виховуються в сім'ях соціального ризику.

2. Виявлені зміни вмісту ПРЛ і К в крові у обстежених хворих дозволяють припустити важливу роль цих гормонів в патогенезі ЗСР у дівчат-підлітків, які виховуються в несприятливих мікросоціальних умовах.

3. Виявлені особливості необхідно враховувати при проведенні лікувально-оздоровчих заходів в групі хворих із ЗСР із сімей соціального ризику.

Список літератури

1. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. М.: МИА, 2000. 332 с.
2. Левенец С.А. Задержка полового развития у девочек (Клинико-патогенетические варианты, принципы лечения и профилактики): Автореф. дис. ... докт. мед. наук. Харьков, 1991. 44 с.
3. Ямпольская Ю.А. Динамика уровня полового созревания девушек Москвы. Гигиена и санитария 1997; 3: 29–30.
4. Динник В.О., Левенец С.О. Роль медико-социальных факторов у формуванні патології репродуктивної системи у дівчаток-підлітків. IV Конгрес СФУЛТ: Тез. доп. Одеса, 1996: 66.
5. Беляева Е.Э., Первозчиков В.В. Психологические особенности подростков с задержкой полового развития, воспитывающихся в различных микросоциальных условиях. Буковинський мед. вісник 2000; 2–3: 28–29.
6. Шевчик Н.В., Зуев В.М., Леонова А.Б., Чубаровский В.В. Влияние нервно-психологического напряжения на репродуктивную функцию женщин молодого возраста. Акушерство и гинекология 2002; 4: 27–30.
7. Акмаев И.Г., Волкова О.В., Гриневиц В.В., Ресненко А.Б. Эволюционные аспекты стрессовой реакции. Вестн. Рос. Академии мед. наук 2002; 6: 24–27.
8. Chrousos G.P., Gold P.W. The concepts of stress and stress system disorders. Overview of physical and behavioral homeostasis. JAMA 1992; 267: 1244–1252.
9. Bromberger J.T., Matthews K.A., Kuller L.H. Prospective study of the determinants of age at menopause. Am. J. Epidemiol. 1997; 145: 124–133.

УЧАСТИЕ ПРОЛАКТИНА И КОРТИЗОЛА В ФОРМИРОВАНИИ ЗАДЕРЖКИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ У ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ ИЗ СЕМЕЙ СОЦИАЛЬНОГО РИСКА

В.В. Первозчиков

При изучении содержания в сыворотке крови пролактина и кортизола у девочек-подростков с ЗПР центрального генеза, которые воспитываются в разных микросоциальных условиях, установлено, что патогенетические механизмы этой патологии не одинаковы. Полученные результаты исследования свидетельствуют об истощении компенсаторных механизмов адаптации организма у больных из семей социального риска. Своевременный учет найденных особенностей при проведении лечебных мероприятий является гарантом снижения нарушений менструальной функции у пациенток с ЗПР в будущем.

Ключевые слова: задержка полового развития, девочки-подростки, пролактин, кортизол, семьи социального риска.

PARTICIPATION OF PROLACTIN AND CORTISOL IN FORMATION OF SEXUAL DEVELOPMENT DELAY IN TEEN-AGE GIRLS FROM FAMILIES OF SOCIAL RISK

V.V. Perevozchikov

The study of blood serum prolactin and cortisol levels in sexual development delay (SDD) of central genesis in adolescent girls, which are brought up under different microsocial conditions, has been revealed that pathogenetic mechanisms of the pathology formation are not the same. The results obtained testify to exhaustion of the mechanisms of adaptation in the organism of the patients from social risk families. Timely taking into consideration the peculiarities revealed in the treatment course ensure subsequent decrease in menstrual function disorders in the patients with SDD.

Key words: sexual development delay, adolescent girls, prolactin, cortisol, families of social risk.

Поступила 15.12.04

ОСОБЕННОСТИ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ У ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

А.Д. Морозова

Харьковский государственный медицинский университет

Представлены результаты изучения содержания малонового диальдегида в плазме крови и эритроцитах и параметров индуцированной перекисью водорода биофлюоресценции сыворотки крови и суточной мочи у 106 детей больных атопической бронхиальной астмой (АБА). Установлена роль активации свободнорадикального окисления липидов и снижения резервов антиоксидантной системы в обострении и тяжести течения АБА у детей. Полученные результаты исследований являются теоретическим обоснованием для изучения влияния антиоксидантной терапии на ослабление мембрано-рецепторных нарушений у больных АБА.

Ключевые слова: дети, атопическая бронхиальная астма, свободнорадикальное окисление липидов, патогенез, обоснование терапии.

Бронхиальная астма, занимая ведущее место в структуре аллергической патологии детского возраста, является на сегодняшний день серьезной медико-социальной проблемой в связи с ростом ее распространенности, тяжелых и осложненных форм заболевания [1, 2]. Поэтому поиск новых патогенетически обоснованных методов лечения данного заболевания остается актуальным на сегодняшний день.

По современным представлениям в патогенезе атопической бронхиальной астмы (АБА) важная роль отводится нарушениям в липидном обмене цитоплазматических мембран тучных клеток, макрофагов, форменных элементов крови. Выявлены качественные и количественные сдвиги в составе мембранных фосфолипидов и полиненасыщенных жирных кислот [3], которые в процессе аллергического воспаления являются основным субстратом свободнорадикального окисления липидов (СРОЛ) [4–6]. С участием последнего осуществляется изменение биофизических свойств клеточных мембран и функций мембранных рецепторов [7–9]. Выдвинута концепция, согласно которой АБА рассматривается как патология мембрано-рецепторного комплекса [3, 10]. Исследования, посвященные изучению СРОЛ при АБА у детей, показывают значительную противоречивость и неоднозначность полученных данных и касаются в основном исследования промежуточных и конечных продуктов СРОЛ [5, 11, 12]. Недостаточно изучено значение начальных радикальных факторов в разворачивании каскадных реакций СРОЛ, а также роль наруше-

ний СРОЛ в развитии обострений и тяжести течения АБА у детей.

Целью настоящего исследования явилось изучение особенностей СРОЛ у детей больных АБА в зависимости от периода и тяжести течения заболевания.

Материал и методы. Под наблюдением находилось 106 детей в возрасте от 6 до 13 лет, больных АБА. У 62,3 % обследованных выявлена наследственная отягощенность аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, отек Квинке, крапивница, нейродермит и др.). Атопический характер астмы подтвержден клинико-anamnestическими данными и результатами аллергологического обследования детей (положительные результаты кожных проб с аллергенами и повышение уровня IgE в плазме крови, установленное с помощью иммуноферментной тест-системы). У всех обследованных обнаружена специфическая гиперчувствительность к бытовым, пылевым, эпидермальным или пищевым аллергенам, у 68,7 % — поливалентная сенсibilизация. Среди наблюдавшихся больных у 26 детей (24,5 %) диагностирована легкая форма заболевания (АБАЛТ), у 61 (57,5 %) — среднетяжелая (АБАСТ) и у 19 (18 %) — тяжелая (АБАТТ). Больные обследовались в периоде обострения заболевания, когда отмечались разные по тяжести, частоте и продолжительности приступы удушья, снижение показателей специфических тестов бронхиальной проходимости (ОФВ₁, индекса Тиффно, ПОС_{выд.}), на рентгенограммах определялось вздутие легочной ткани, усиление сосудистого рисунка в прикорневых отделах и в периоде ремиссии, ко-

гда бронхоспастические явления отсутствовали, но часто обнаруживались при исследовании функции внешнего дыхания, особенно у больных АБАТТ и АБАСТ. Контрольную группу (КГ) составил 31 здоровый ребенок того же возраста. Для регистрации СРОЛ в работе использовали адекватный биохимический метод — определение концентрации малонового диальдегида (МДА) в плазме крови и эритроцитах (ЭР) с помощью тиобарбитуровой кислоты спектрофотометрически по методу Asakawa (1980) и метод регистрации индуцированной перекисью водорода биохимиллюминесценции (БХЛ) сыворотки крови и суточной мочи по методу А.И. Журавлева и А.И. Журавлевой (1978). Измерение БХЛ проводилось на хемилуминометре с фотоумножителем ФЭУ-130, работающем в одноэлектронном режиме. При статистическом анализе БХЛ учитывались три параметра: значение максимума первой вспышки ($I_{\text{макс}}$), значение светосуммы за 4 минуты (Σ_4^1), конечное значение ($I_{\text{кон}}$).

Полученные данные исследований обработаны методом вариационной статистики с использованием критерия Фишера–Стьюдента.

Результаты и их обсуждение. При анализе содержания МДА в фазе обострения астмы отмечено достоверное его повышение по сравнению с контролем. При этом выявляется прямая корреляция увеличения МДА и тяжести заболевания: у больных АБАЛТ в 2,2 раза ($t = 6,98; p < 0,001$), при АБАСТ в 2,9 раза ($t = 7,99; p < 0,001$), при АБАТТ в 3,4 раза ($t = 9,73; p < 0,001$). В фазе ремиссии установлено достоверное снижение уровня МДА в плазме крови сравнительно с фазой обострения: у больных АБАЛТ на 20,8 % ($p < 0,05$), при АБАСТ на 25,5 % ($p < 0,05$) и при АБАТТ на 22,6 % ($p < 0,05$). Однако нормализация содержания МДА ни в одной из групп не отмечено. В фазе ремиссии также выявилась тесная прямая корреляция между повышением уровня плазменной МДА и тяжестью заболевания: у больных АБАЛТ в 1,7 раза ($t = 4,64; p < 0,001$), при АБАСТ в 2,1 раза ($t = 6,31; p < 0,001$), при АБАТТ в 2,7 раза ($t = 7,65; p < 0,001$) выше норматива. Аналогичная закономерность отмечалась и при анализе содержания МДА в ЭР. В фазе обострения астмы при АБАЛТ установлено повышение содержания МДА в 1,4 раза ($t = 3,17; p < 0,01$), при АБАСТ в 1,8 раза ($t = 5,76; p < 0,001$), при АБАТТ в 2,1 раза ($t = 7,14; p < 0,001$). В фазе ремиссии у больных АБАЛТ наблюдалась нормализация содержания МДА в ЭР ($t = 1,05; p > 0,05$). У больных АБАСТ он превышал норматив в 1,4 раза

($t = 3,26; p < 0,01$), а при АБАТТ — в 1,6 раза ($t = 4,97; p < 0,001$). По сравнению с фазой обострения в фазе ремиссии обнаружено снижение уровня МДА у больных АБАЛТ на 20,8 % ($p < 0,05$), при АБАСТ на 23,5 % ($p < 0,05$), при АБАТТ на 22,9 % ($p < 0,05$). В фазе ремиссии, как и фазе обострения, выявлялась тесная прямая зависимость повышения уровня МДА в ЭР от тяжести болезни. Так как степень тесноты указанной корреляции можно определить по кратности возрастания значений показателя у больных АБАТТ по сравнению с больными АБАЛТ, был проведен соответствующий анализ. При этом учитывалось не соотношение средних значений содержания МДА, а соотношение степени отклонения показателя от норматива (t -критерий). Установлено, что содержание МДА в плазме крови в обеих фазах болезни выявило меньшую степень корреляции от тяжести астмы, которая мало отличалась в рассматриваемых фазах болезни и составляла в фазе обострения 139 %, а в фазе ремиссии — 165 %. В отношении содержания МДА в ЭР установлена более тесная зависимость его повышения от тяжести астмы, особенно в фазе ремиссии. В этой фазе кратность возрастания содержания МДА при переходе от тяжелой астмы к легкой (473 %) была в два раза выше, чем в фазе обострения (225 %). Указанные результаты исследования вызывают вопрос: какая доля в повышении МДА у больных вызвана обострением болезни, а какая ее тяжестью. Для решения этой проблемы была использована методика А.Н. Зосимова, В.П. Голика [13]. Проведенный анализ показал, что обострение заболевания вызывает больший вклад в общесуммарное повышение МДА в плазме крови, чем тяжесть заболевания как в фазе обострения, так и в фазе ремиссии. Так, в фазе обострения степень влияния обострения на повышение МДА составила 71,6 %, тяжести астмы — всего 28,4 %. В фазе ремиссии влияние фактора обострения несколько снижается (до 60,9 %), однако остается доминирующим по сравнению с фактором тяжести заболевания (39,1 %). Иная закономерность была отмечена для уровня МДА в ЭР. Даже в фазе обострения роль фактора тяжести болезни доминировала над процессом обострения (55,6 % и 44,4 % соответственно). В фазе ремиссии влияние фактора обострения болезни было минимальным и составило всего 20,9 % против 79,1 % фактора тяжести заболевания.

Выявленные структурные различия повышения МДА в плазме крови и ЭР можно

объяснить тем, что проявление острой гипоксии, связанное с обострением заболевания, способствует активации СРОЛ мембран множества клеточных ассоциаций, включающихся в этот процесс поэтапно и тем самым пролонгируется во времени. ЭР же, выполняя специфическую функцию во внутреннем дыхании, обладают более высокой чувствительностью в отношении проявлений как острой, так и хронической гипоксии. Поэтому по мере устранения явлений острой гипоксии (обострения заболевания) ведущим фактором активизации СРОЛ является хроническая гипоксия, которая тесно связана с тяжестью заболевания.

Очень важным вопросом для терапевтической тактики является определение тех значений показателя, которые отражают компенсаторный норматив. Для этого предлагается использовать прогностический подход [14]. Результаты исследования свидетельствуют, что верхним порогом компенсаторного норматива для МДА плазмы крови является его содержание 12,85 нмоль/мг белка и для МДА ЭР — 13,36 нмоль/мг белка. Превышение этих пороговых показателей содержания МДА приобретает патогенетический характер и требует антиоксидантной терапии.

Анализируя данные исследований индуцированной перекисью водорода БХЛ сыворотки крови, следует указать, что у больных АБА существенно увеличивается генерация в организме активных форм кислорода. Это подтверждается достоверным повышением $I_{\text{макс}}$ в фазе обострения АБА, коррелирующим с тяжестью заболевания: у больных АБАЛТ в 2,7 раза ($t=10,31$; $p<0,001$), при АБАСТ в 3,2 раза ($t=11,83$; $p<0,001$) и при АБАТТ в 3,3 раза ($t=14,09$; $p<0,001$) по сравнению с нормативом. В фазе ремиссии обнаружено высокозначимое снижение этого показателя по сравнению с фазой обострения: у больных АБАЛТ на 35,4 % ($p<0,001$), при АБАСТ на 32,2 % ($p<0,001$) и при АБАТТ на 26,6 % ($p<0,001$) без достижения стационарного уровня перекисных радикалов. В этой фазе заболевания, как и в фазе обострения, установлена прямая зависимость увеличения $I_{\text{макс}}$ БХЛ сыворотки крови от тяжести заболевания. Так, у больных АБАЛТ значение показателя превышало норматив в 1,7 раза ($p<0,001$), при АБАСТ в 2,2 раза ($p<0,001$) и при АБАТТ в 2,5 раза ($p<0,001$).

Указанные данные свидетельствуют об активном образовании вторичных перекисных радикалов в процессе быстрого разложения перекиси водорода под воздействи-

ем ионов Fe^{2+} и ненасыщенных жирных кислот, количество которых резко возрастает при активации аллергического воспаления. Эти радикалы дают начало новым цепям окисления и, таким образом, реакция цепного окисления становится разветвленной, а ее скорость многократно возрастает.

Отмеченная закономерность имела место и при анализе особенностей Σ_4^1 БХЛ сыворотки крови, однако характер корреляционной зависимости имел обратный знак. В фазе обострения АБАЛТ выявлено наивысшее увеличение этого показателя в 3,7 раза ($t = 16,49$; $p<0,001$) по сравнению с нормативом, при АБАСТ — в 2,2 раза ($t = 5,22$; $p<0,001$) и при АБАТТ — в 2,1 раза ($t = 4,81$; $p<0,001$). Обратная зависимость повышения показателя Σ_4^1 БХЛ сыворотки крови от тяжести заболевания, связана с тем, что этот показатель интегрирует в своей сущности как окислительные, так и антиоксидантные механизмы. Активность последних прогрессирующе снижается по мере нарастания тяжести болезни.

По сравнению с фазой обострения в фазе ремиссии отмечается достоверное снижение значений этого параметра у больных с АБАЛТ на 37,4 % ($p<0,001$), при АБАСТ — на 32,3 % ($p<0,01$) и при АБАТТ — на 33,2 % ($p<0,05$). Однако, несмотря на значимую динамику нормализации показателя ни в одной из групп не было достигнуто. В группе с АБАЛТ значение Σ_4^1 БХЛ сыворотки крови превышало норматив в 2,3 раза ($t=8,02$; $p<0,001$), у больных АБАСТ — в 1,5 раза ($t=3,06$; $p<0,001$), а у больных АБАТТ — в 1,4 раза ($t=2,84$; $p<0,001$).

Отмечена и различная степень изменения показателей $I_{\text{кон}}$ БХЛ сыворотки крови. Так, в периоде обострения у больных АБАЛТ наблюдалась тенденция к его снижению ($t = 1,04$; $p>0,05$), при АБАСТ — достоверное снижение в 2,1 раза ($t = 2,86$; $p<0,01$), при АБАТТ — в 2,7 раза ($t = 3,72$; $p<0,001$) в сравнении с нормативом. В периоде ремиссии отмечена тенденция к повышению $I_{\text{кон}}$ БХЛ сыворотки крови, но ни в одной из групп больных она не была достоверной ($p > 0,05$). В эту фазу заболевания $I_{\text{кон}}$ БХЛ сыворотки крови у больных АБАЛТ достоверно не отличалось от норматива ($t = 0,26$; $p>0,05$). У больных АБАСТ отмечено его снижение в 1,6 раза ($t = 2,02$; $p<0,05$), у больных с АБАТТ — в 2 раза ($t = 2,87$; $p<0,01$) относительно показателя КГ.

Таким образом, в фазе обострения и ремиссии заболевания, имеет место обратная корреляция величины $I_{\text{кон}}$ БХЛ сыворотки крови и тяжести болезни. Проведенный ана-

лиз $I_{\text{кон}}$ БХЛ сыворотки крови свидетельствует о существенном снижении резервов антиоксидантной системы у больных АБАТТ и АБАСТ.

При сопоставлении степени прироста или снижения показателей БХЛ сыворотки крови от тяжести болезни установлено, что $I_{\text{макс}}$ БХЛ в обеих фазах болезни обнаружил меньшую степень корреляции от тяжести болезни, чем показатель Σ_4^1 и $I_{\text{кон}}$ БХЛ. Кратность возрастания значений $I_{\text{макс}}$ БХЛ сыворотки крови в фазе обострения составила 137 %, в фазе ремиссии значительно увеличилась до 202 %. В отношении значений Σ_4^1 БХЛ установлена более сильная, но обратная корреляция их снижения от тяжести болезни, особенно в фазе обострения. В этой фазе кратность снижения величины Σ_4^1 БХЛ при переходе от АБАТТ к АБАЛТ (342 %) была почти в 1,5 раза выше, чем в фазе ремиссии (282 %). $I_{\text{кон}}$ БХЛ сыворотки крови обнаружило еще более сильную обратную корреляцию его снижения от тяжести болезни, чем предыдущий показатель, причем кратность снижения величины $I_{\text{кон}}$ БХЛ в фазе ремиссии была в 3 раза выше (1104 %), чем в фазе обострения (358 %). Это указывает на значимую роль дефицита антиоксидантов в прогрессировании тяжести АБА у детей.

Изучение роли вклада обострения и тяжести болезни в патологическое отклонение трех параметров БХЛ сыворотки крови установило, что фактор обострения заболевания вносит большую долю (73,2 %) вклада в общесуммарное повышение $I_{\text{макс}}$ БХЛ, чем тяжесть болезни (26,8 %). В фазе ремиссии роль этих факторов в активации СРОЛ сравнивается и составляет для фактора тяжести заболевания 50,7 %, а для фактора обострения — 49,3 %.

В отношении Σ_4^1 БХЛ сыворотки крови роль фактора тяжести становится доминирующей. В фазе обострения на его долю приходится 77,8 %, а в фазе ремиссии — 64,6 %. Роль фактора обострения болезни для этого показателя становится подчиненной и составляет соответственно 22,2 % и 35,4 %.

Аналогичная закономерность установлена и в отношении изменений $I_{\text{кон}}$ БХЛ сы-

воротки крови, для которого доля фактора тяжести заболевания составляла 72 % в фазе обострения и 90,9 % в фазе ремиссии заболевания, а доля фактора обострения — соответственно 28 % и 9,1 %.

Более значимая роль фактора тяжести заболевания в активации аллергического воспаления на проявление оксидативного стресса у больных АБА, установленная с помощью показателей Σ_4^1 и $I_{\text{кон}}$ БХЛ сыворотки крови по сравнению с $I_{\text{макс}}$ позволяет сделать вывод о том, что снижение резервов активности антиоксидантной системы играет важную роль в прогрессировании тяжести АБА.

Факт повышения образования вторичных перекисных радикалов подтверждается и результатами исследования индуцированной перекисью водорода БХЛ суточной мочи. Анализ изменения показателей БХЛ суточной мочи подтверждает указанное выше предположение о важной роли нарушений СРОЛ в обострении и тяжести течения АБА у детей. Проведенные исследования позволяют рекомендовать регистрацию индуцированной перекисью водорода БХЛ сыворотки крови и суточной мочи в качестве надежного биофизического метода интегральной оценки состояния оксидантной системы у детей, больных АБА.

Выводы

Результаты исследований свидетельствуют о достоверном повышении содержания МДА в плазме крови и ЭР, $I_{\text{макс}}$, Σ_4^1 индуцированной перекисью водорода БХЛ сыворотки крови и суточной мочи у больных АБА, что указывает на активацию процессов перекисидации в крови, на уровне клеточной мембраны, в моче. Изменения СРОЛ максимально выражены в периоде обострения заболевания и объективно отражают тяжесть течения АБА у детей. Активация процессов СРОЛ сопровождается значительным потреблением эндогенных антиоксидантов, что подтверждается достоверным снижением $I_{\text{кон}}$ БХЛ сыворотки крови и суточной мочи у больных АБАТТ и АБАСТ. Вышеуказанное является теоретическим обоснованием для изучения влияния антиоксидантной терапии на ослабление мембрано-рецепторных нарушений у больных АБА.

Список литературы

1. Акоюн А.З. Распространенность аллергических заболеваний у детей. Укр. пульмон. журн. 2000; 1: 65–70.
2. Мачарадзе Д.Ш., Сепиашвили Р.И. Эпидемиология бронхиальной астмы у детей по данным литературы и программы ISAAC. Астма 2000; Т. 1, 1: 44–51
3. Лизенко М.В., Петровский В.И., Регеранд Т.И., Бахирев А.М., Давыдов С.А. Нарушение структурных липидов в патогенезе бронхиальной астмы. Пульмонология 2004; 4: .
4. Владимиров Ю.А. Свободные радикалы и антиоксиданты. Вестн. РАМН 1998; 7: 43–51.

5. Вишневский А.А., Яковлев В.М., Тупеев И.Р., Тойчиева Ф.М., Захаров Г.А., Горохова Г.И. Маркеры структурных нарушений эритроцитарных мембран при бронхиальной астме у детей. Педиатрия 2000; 2: 9–11.

6. Фофанова О.В., Юрцева А.П., Лотовська Т.В. Метаболічні порушення при бронхіальній астмі в дітей та шляхи їх корекції. Буковинський мед. вісник 2004; 8, 3: 56–59.

7. Баканов М.И., Балаболкин И.И., Бершова Т.В., Гордеева Г.Ф., Филиппов И.К., Герасимова Ю.В. Изменения структурно-функциональных свойств цитомембран, процессов регуляции клеточной активности и возможные пути их коррекции при аллергических болезнях у детей. Педиатрия 1997; 2: 67–70.

8. Афонина Г.Б., Русин Е.В., Брюзгина Т.С. Изменения липидного комплекса мембран и функция лимфоцитов у больных бронхиальной астмой. Иммунология та алергологія 1998; 4: 50–55.

9. Прахин Е.И., Терещенко С.Ю. Липиды плазматических мембран и липидные медиаторы воспаления у детей с atopическими заболеваниями — роль в патогенезе и возможные пути коррекции. Педиатрия 2000; 2: 82–87.

10. Минеев В.Н. Особенности мембранно-рецепторных нарушений в патогенезе аллергических заболеваний. Общая алергологія Под ред. Г.Б. Федосеева. СПб.: Нордмед-Издат., 2001; Т. 1: 504–517.

11. Святкина О.Б. Патогенетическое значение структурно-функциональных изменений мембран иммунокомпетентных клеток и возможности их коррекции при atopической бронхиальной астме у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 1987. 40 с.

12. Джунелов А.Б., Балаболкин И.И., Гордеева Г.Ф., Филиппов И.К., Бондарь В.И. Состояние метаболизма липидов мембран лимфоцитов при поллинозах у детей. Вопросы охраны материнства и детства 1990; 35, 9: 27–31.

13. Зосимов А.М., Голік В.П. Дисертаційні помилки. Харків: ВД «ІНЖЕК», 2004. 216 с.

14. Зосимов А.Н., Ходзицкая В.К., Черкасов С.А. Принципы терапии органов дыхания у детей. Ростов-на-Дону: ЭКСМО, 2005. 648 с.

ОСОБЛИВОСТІ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕННЯ ЛІПІДІВ У ДІТЕЙ, ХВОРИХ НА АТОПІЧНУ БРОНХІАЛЬНУ АСТМУ

Г.Д. Морозова

Представлені результати вивчення вмісту малонового діальдегіда в плазмі крові та еритроцитах і показників індукованої перекисом водню біохемілюмінесценції сироватки крові та добової сечі в 106 дітей, хворих на atopічну бронхіальну астму (АБА). Установлена роль активації вільнорадикального окислення ліпідів та зниження резервів антиоксидантної системи у загостренні та тяжкості перебігу АБА в дітей. Отримані результати дослідження є теоретичним обґрунтуванням для вивчення впливу антиоксидантної терапії на ослаблення мембрано-рецепторних порушень у хворих на АБА.

Ключові слова: діти, atopічна бронхіальна астма, вільнорадикальне окислення ліпідів, патогенез, обґрунтування терапії.

THE LIPID FREERADICAL OXIDATION FEATURES IN CHILDREN WITH ATOPICAL BRONCHIAL ASTHMA

A.D. Morozova

Summary. The Results of studying the maintenance of malonyldialdehyde in the blood plasma and in the erythrocytes and the parameters of induced by peroxide hydrogen biochemiluminescence of blood serum and of 24 hours urine in 106 children with atopical bronchial asthma (ABA) are submitted. The activation role of freeradical oxidation of lipids and a decrease in reserve of antioxidant system in an aggravation and weight of current of ABA in children is established. The received results of the research are a theoretical substantiation for studying an influence of antioxidant therapy on a weakening of membrane-receptor infringements in children with ABA.

Key words: children, atopical bronchial asthma, freeradical oxidation of lipids, pathogenesis, therapy basis.

Поступила 22.11.04

ХІРУРГІЯ

ДИАГНОСТИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ
ИММУНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ У БОЛЬНЫХ
С МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫМИ ИЗМЕНЕНИЯМИ ТИМУСА
НА ФОНЕ МИАСТЕНИИ И БЕЗ СИНАПТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

В.В. Бойко, Е.М. Климова*, А.Н. Кудревич, Л.А. Дроздова*

*Харьковский государственный медицинский университет
Институт общей и неотложной хирургии АМНУ, г. Харьков

Определен диагностический алгоритм для индивидуальной оценки характера морфофункциональных нарушений тимуса и формирования иммунопатологических состояний у больных с опухолевыми заболеваниями переднего средостения на фоне миастении и без изменений синаптической проводимости. Выделены диагностические маркеры, которые позволяют дифференциально выявить наличие гиперплазии или неоплазии тимуса и могут быть использованы для выбора тактики оперативного вмешательства.

Ключевые слова: *тимус, тимома, миастения, дифференцировочные рецепторы, лейкоцитарные антигены HLA-DR, диагностические маркеры.*

Структурно-функциональная организация центрального иммунокомпетентного органа — тимуса зависит от взаимодействия регуляторных систем, обеспечивающих физиологический гомеостаз. По мнению многих авторов, поражение тимуса является звеном последовательных каскадных реакций с развивающимся аутоиммунным компонентом. Клинический фенотип пациентов, у которых развиваются гиперплазии и злокачественные опухоли тимуса, характеризуется выраженной гетерогенностью. Многие из них страдают миастеническим синдромом или генерализованной миастенией [1–3]. Изучение различных типов иммунопатологических реакций у больных с тимоматами и гиперплазией вилочковой железы, сопровождающейся миастенией и без миастенических проявлений, позволит оценить возможные механизмы нарушения иммунологической резистентности и использовать эти знания в диагностике и оптимизации лечения больных с морфофункциональными нарушениями вилочковой железы.

В настоящее время методом выбора лечебной тактики при опухолевом поражении вилочковой железы на фоне миастении является тимомтимэктомия. Однако клиническая эффективность неудовлетворительна, а рецидивы, при которых, органами мише-

нями в последующем является щитовидная железа и паращитовидные железы, наблюдается в большом количестве случаев.

Тип необратимых патологических реакций, приводящих к опухолевому поражению тимуса, может зависеть от развития альтернативных вариантов различных метаболических путей, исследование которых играет важную роль в выборе стратегии лечения больных с опухолевыми поражениями тимуса. Оценка индивидуальных иммунофизиологических вариантов сложна из-за большого количества используемых диагностических критериев. Для оптимизации оценки всей совокупности исследуемых иммунологических показателей выбраны так называемые ведущие и значимые параметры иммунореактивности [1–4].

Целью исследования была оценка различных звеньев неспецифической резистентности, иммунного ответа и полиморфизма лейкоцитарных антигенов II класса при различных типах поражения вилочковой железы, протекающего у пациентов с нарушением синаптической передачи и у больных, не страдающих миастенией, но имеющих опухоли тимуса и средостения.

Для достижения цели были сформулированы следующие задачи: оценка фагоцитоза гранулоцитарных нейтрофилов; иссле-

дование гуморальных реакций по синтезу иммуноглобулиновых антител А, М, G; исследование дифференцировочных рецепторов CD3, CD4, CD8, CD16, CD19; оценка полиморфизма лейкоцитарных антигенов HLA-DR.

Материал и методы. Было обследовано 85 больных с различными типами поражения вилочковой железы, протекающего у пациентов с нарушением синаптической передачи и у больных, не страдающих миастенией, но имеющих опухоли тимуса и средостения.

Оценку фагоцитарной активности гранулоцитарных нейтрофилов проводили по их поглотительной и переваривающей способности штамма дрожжей. Для определения концентрации сывороточных иммуноглобулинов (Ig) А, М, G использовали стандартный набор моноспецифических антисывороток к Ig каждого класса и контрольную сыворотку с известным содержанием Ig. Измерения проводили на иммуноферментном анализаторе «АИФ» (Россия). Уровень субпопуляций лимфоцитов CD3, CD4, CD8, CD16, CD19 оценивали иммунофлуоресцентным методом с использованием моноклональных антител и FITC — окраски. Оценка различных HLA-DR фенотипов проводили методом комплементзависимой цитотоксичности с помощью панели типизирующих сывороток DR1, DR2, DR3, DR5, DR7, DR52 (ЗАО Международный центр иммуногенетики и гистотипизирующих реагентов «Гисанс», С.-Петербург).

Результаты. В работе, для оценки иммунопатологических реакций, выбраны наиболее диагностически значимые параметры показателей неспецифических факторов резистентности, гуморального и клеточного иммунитета и частота встречаемости антигенов HLA-DR при нарушениях вилочковой железы, протекающей на фоне нарушения синаптической передачи.

Результаты исследований фагоцитарной активности нейтрофилов в трех клинических группах больных миастенией с по-

ражением тимуса оценивали по показателям, характеризующим свойства нейтрофилов — фагоцитарный индекс, фагоцитарное число и индекс завершенности фагоцитоза. Наибольшее угнетение фагоцитарного индекса выявлено у пациентов с миастенией, протекающей на фоне тимомы — (32,4±2,6) при (82,4±7,2) в контроле. Фагоцитарное число при миастении без поражения тимуса и при тимомах ниже уровня этого показателя в контрольной группе и составляет соответственно (1,9±0,3) и (2,1±0,5). В группе больных миастенией с гиперплазией тимуса фагоцитарный индекс достоверно не отличается от контроля (79,4±6,9) и (82,4±7,2) соответственно, фагоцитарное число в несколько раз превосходило контрольные величины и составляло (12,4±4,7) при (3,70±0,12) в контроле.

Изучение содержания сывороточных иммуноглобулинов А, М, G показало, что наиболее выраженное снижение содержания IgA и IgG по сравнению с контрольной группой (1,12±0,18) и (5,11±0,32) г/л соответственно наблюдается у больных с тимомой на фоне миастении (табл. 1).

В табл. 2 представлены результаты исследования экспрессии CD-рецепторов лимфоцитов у больных миастенией с морфофункциональными изменениями тимуса.

У больных с миастенией и гиперплазией тимуса уровень CD3-лимфоцитов составляет (56,2±11,9) %, что не отличается от уровня данного показателя в контрольной группе, субпопуляция CD4⁺-хелперов повышена по сравнению с референтными величинами и в среднем составляет (44,0±20,5) %, уровень Т-супрессоров CD8⁺ значительно снижен — (7,2±6,4) % (табл. 2).

У больных с тимомой наблюдается снижение уровня субпопуляций общих CD3⁺-лимфоцитов до (26,2±9,4) %, CD4⁺ Т-хелперов до (21,7±9,1) % и CD8⁺ Т-супрессоров, нарушен иммунорегуляторный индекс. Повышен уровень CD16⁺ и CD19⁺ субпопуляций, что свидетельствует об активации цитотоксичности и антителообразования (табл. 2).

Таблица 1. Изменение концентрации иммуноглобулиновых антител при миастении и морфологических изменениях тимуса

Исследуемая группа	n	Показатели, г/л		
		IgA	IgM	IgG
Контрольная	98	4,60±0,20	1,70±0,22	14,90±2,13
Миастения без поражения тимуса	28	1,20±0,32	1,23±0,12	7,10±0,85*
Миастения на фоне гиперплазии тимуса	52	1,15±0,20	1,28±0,08	6,19±0,38*
Тимома	29	1,12±0,18	1,31±0,27	5,11±0,32*

* p≤0,05.

Таблиця 2. Експресія рецепторів Т- і В-лімфоцитів при миастенії і морфологічних порушеннях тимуса

Исследуемая группа	Дифференцировочные рецепторы, %				
	CD3	CD4	CD8	CD16	CD19
Контрольные величины	52,0±11,4	39,0±7,8	28,0±2,6	8,0±4,3	15,0±4,8
Миастения без поражения тимуса	29,6±8,1*	19,2±6,2*	7,1±2,3*	13,6±2,1	20,2±8,1
Миастения на фоне гиперплазии тимуса	56,2±11,9	44,0±20,5	7,2±6,4*	19,0±6,1*	8,0±1,0*
Тимомы	26,2±9,4*	21,7±9,1*	14,2±7,2*	19,0±9,1*	31,1±15,1*

* p<0,05.

Известна взаємозв'язь поліморфізму різних генів, визначають багатоступінчастий алелізм лейкоцитарних антигенів гистосовместимости с аутоімунними захворюваннями і в частині с миастенією і онкологічними захворюваннями. Формування аутоімунних реакцій може залежати від експресії антигенів головного комплексу гистосовместимости. Антигени HLA представлені на макрофагах і лімфоцитах [5].

Результати дослідження зустрічальності алелів HLA-DR у обстежених пацієнтів з миастенією і морфологічними порушеннями тимуса показали, що з найбільшою частотою при миастенії і змінах морфології тимуса зустрічається антиген HLA DR5. В досліджуваній вибірці даний фенотип виявлений в 37,3 % випадків. В наших дослідженнях підтверджена висока частота DR3 в групі хворих з обширними злоякісними опухольми середостення і локально-розповсюдженими тимомами — 87,5 %. При тимомах найбільша

частота зустрічальності виявлена для алелю DR7 — 66 %.

Висновки

1. У хворих з локально-розповсюдженими тимомами і обширними опухольми середостення угнетена функція фагоцитоза, значально знижені концентрація IgG і кількість CD3⁺ і CD4⁺ Т-лімфоцитів, а рівень CD19⁺ значально підвищений.

2. У пацієнтів з миастенією і гиперплазією тимуса виявили значальне підвищення CD4-хелперів і зниження Т-супресорів CD8⁺.

3. Фенотипи HLA-DR7 і HLA-DR5 зустрічаються з більшою частотою в гомозиготному і гетерозиготному стані при тимомах. При обширних опухольх середостення з більшою частотою — до 87 % зустрічається фенотип DR3.

4. Виділені діагностичні маркери, дозволяють диференціально виявити наявність гиперплазії або неоплазії тимуса, які можуть бути використані для вибору тактики оперативного втручання.

Список літератури

1. Харченко В.П., Саркисов Д.С., Ветшев П.С., Галил-Оглы Г.А., Зайратьянц О.В. Болізни вилочкової залози. М.: Триада-Х, 1998.
2. Кузин М.И., Гехт Б.М. Миастения. М.: Медицина, 1996. 221 с.
3. Клімова Е.М. Ультроструктурні зміни клітин вилочкової залози у хворих міастенією при різному характері імунологічних порушень. Фізіологічн. журн., 2002: 134–135.
4. Зайратьянц О.В., Ветшев П.С., Попова И.В. и др. Кортикостероидные тимоми с преобладанием клеток «нянек» у больных миастенією. Арх. патологии 1991; 53, 1: 15–20.
5. Гехт Б.М., Поздняков О.М., Бабакова Л.Л. Роль генетических факторов в развитии миастенією и миастенических синдромов. Вопр. клинической нейрогенетики М., 1973: 231–239.

ДІАГНОСТИЧНО ЗНАЧИМІ ПОКАЗНИКИ ІМУНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ У ХВОРИХ З МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ЗМІНАМИ ТИМУСУ НА ТЛІ МІАСТЕНІЇ І БЕЗ СІНАПТИЧНИХ ПОРУШЕНЬ

В.В. Бойко, О.М. Клімова, О.М. Кудрєвич, Л.А. Дроздова

Визначений діагностичний алгоритм для індивідуальної оцінки характеру морфофункціональних порушень тимусу та формування імунопатологічного стану у хворих з пухлинними захворюваннями переднього середостіння на тлі міастенії та без змін синаптичної провідності. Виділені діагностичні маркери, які дозволяють диференціально виявляти наявність гиперплазії або неоплазії тимусу та можуть бути використані для вибору тактики оперативного втручання.

Ключові слова: тимус, тимома, міастенія, диференцировочні рецептори, лейкоцитарні антигени HLA-DR, діагностичні маркери.

DIAGNOSTICALLY VALUABLE PARAMETERS OF HOST IMMUNITY IN PATIENTS WITH MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF THYMUS IN PATIENTS WITH MYASTHENIA WITHOUT SYNAPTIC DISORDERS**V.V. Boyko, E.M. Klimova, A.N. Kudrevich, L.A. Drozdova**

Diagnostic algorithm for individual evaluation of character of morphofunctional changes of thymus and formation of immune pathological conditions in patients with tumors of anterior mediastinum and myasthenia without changes of synaptic passage. Diagnostic markers for differentiation of hyperplasia and neoplasia of thymus were defined and could be used for the choice of intervention.

Key words: *thymus, thymoma, myasthenia, differential receptors, leucocyte antigens HLA-DR, diagnostic markers.*

Поступила 01.12.04

**РЕГИОНАРНАЯ АНЕСТЕЗИЯ У ПОЖИЛЫХ ПАЦИЕНТОВ
С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ****А.А. Хижняк, А.А. Павлов***Харьковский государственный медицинский университет*

Проведен анализ использования регионарной анестезии у пациентов пожилого возраста. Приведены особенности физиологического состояния пациентов этого возраста. Детализированы рациональные методики для проведения регионарной анестезии.

Ключевые слова: *регионарная анестезия, урология, пожилые пациенты.*

Заболевания мочеполовой системы у мужчин и женщин, как правило, встречаются в зрелом и пожилом возрасте. По определению ВОЗ пожилыми считаются мужчины и женщины, достигшие возраста свыше 65 лет. В 1980 г. в Европе около 16 % населения было старше этого возраста. Ожидается, что к 2030 году уже более 30 % населения Европы перешагнет рубеж 65-летнего возраста [1].

Целью исследования явилось определение факторов риска у пациентов пожилого возраста с заболеваниями мочеполовой системы.

Следует помнить о том, что между паспортным и физиологическим возрастом часто существует несоответствие, которое в каждом случае имеет индивидуальный характер [2]. Реально многие пациенты оказываются старше своего возраста, но большинство пожилых людей, соблюдающих требования здорового образа жизни, имеют показатели здоровья лучше, чем диктует паспортный возраст.

Задачами исследования явилось определение дозы лекарственного препарата для проведения регионарной анестезии, определение факторов влияющих на течение регионарной анестезии у пожилых пациентов, определение возникновения возможных осложнений в ходе анестезиологического пособия.

Среди физиологических изменений особую важность для анестезиолога имеют

обусловленные возрастом изменения основного обмена, снижение компенсаторных возможностей сердечно-легочной системы, а также функции печени и почек. Важными особенностями, характерными для пожилого возраста, являются снижение общего содержания воды в организме в среднем на 20 %, приводящее к клеточной дегидратации, снижение мышечной массы и ее перерождение в жировую ткань [3]. Поэтому обоснованным является проведение предоперационной инфузионной терапии, направленной на повышение уровня волемии и предотвращения гипотензии связанной с действием местных анестетиков.

После 30 летнего возраста физиологические функции уменьшаются в среднем на 1 % в год и, следовательно, к 70 годам основной обмен составляет 60 % от нормы, что означает замедление метаболизма и экскреции анестетиков [4].

Потеря эластичности артериальной системы вызвана усилением склеротических изменений. Кровяное давление повышается, напряжение пульса падает. Сердечный индекс повышен, сердечный выброс 75-летнего пациента составляет лишь 60 % от показателей 30-летнего [5]. Перфузия всех органов с возрастом снижается.

Отмечается усиление фармакодинамического эффекта за счет повышения уровня активного препарата в плазме и в ткани мозга. С возрастом снижается уровень необходимого воздействия, при котором достига-

ется эффект анестезии, уменьшается объем первоначального распределения, замедляется выведение препарата из организма [6]. Время полувыведения обычно увеличивается. Как следствие увеличивается длительность, глубина и распространенность анестезии при выполнении регионарных методов обезболивания.

Korasz et al. (1989) показали в своей работе влияние возраста на эффект спинальной анестезии бупивакаином (Маркаин Спинал Хэви) в дозе 15 мг. При этом анестезия развивалась быстрее, в зону действия захватывалось большее количество дерматомов и удлинялось время действия как для растворов с гипербарической концентрацией (0,5 %), так и для растворов с изобарической концентрацией (0,375 %) [7].

Необходимо отметить, что среди сопутствующих заболеваний отмечаются заболевания сердечно-сосудистой системы, которые являются наиболее существенной проблемой и встречаются в 65 % случаев. У больных без симптоматики сердечной патологии в 20 % случаев обнаруживается тяжелая коронарная патология или гипертрофия левого желудочка. На втором месте по частоте распространения находятся заболевания легких — ХНЗЛ и эмфизема легких (35,6 %). Заболевания ЦНС (16,4 %) — инсульты, диабетическая нейропатия, спутанность сознания находятся на третьем месте [8]. Нарушение функции почек и водно-электролитные расстройства встречаются несколько реже, примерно в 15 % случаев (Filzwieser et al., 1983). В других же исследованиях (Steven, 1984) почечная патология встречалась гораздо чаще, до 31,4 % [9].

Наиболее часто встречающимися осложнениями как после общей, так и после регионарной анестезии есть осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы. Бронхолегочные осложнения находятся на втором месте. К 3–5-му дню значительно ухудшается функция почек у больных, где до операции показатель креатинина был выше 0,12 ммоль/л (Roll et al., 1987) [10]. Смертность от анестезии небольшая, но госпитальная летальность составляет 3,4 % вследствие сердечной и почечной недостаточности [11].

Все вышесказанное обосновывает более широкое применение регионарных методов анестезии у пациентов старшего возраста. Среди преимуществ выделяют:

- *интраоперационные*: минимальная стресс-реакция, сниженная кровопотеря. Функция мозга мониторируется постоянно

за счет прямого контакта с находящимся в сознании больным;

- *послеоперационные*: исследования показали уменьшение числа нарушений мозговой деятельности, тромбоэмболических осложнений за счет более ранней активизации больных [12];

- *ограничения*: могут быть проведены только периферические и операции на нижнем этаже брюшной полости, причем больные с коагулопатией, сепсисом и расстройствами мозгового кровообращения должны быть исключены. Если используется дополнительная седация, то теряется преимущество постоянного контроля над функцией мозга.

К опасностям при анестезии у пожилых больных относят при использовании опиоидов и центральных депрессантов нужно помнить о том, что у пожилых больных необходимо избегать избыточной премедикации. Колебания гемодинамических показателей (АД, ЧСС) не должны превышать 25 % от исходных значений [13]. Продленная гипоксия приводит к церебральной вазоконстрикции и, следовательно, гипоксии мозга. У больных с эмфиземой необходимо избегать повышенного внутригрудного давления. Все вышесказанное требует уменьшения дозы премедикации, более широкого применения вазопрессоров при проведении регионарных методов обезболивания и щадящего положения пациента на операционном столе. Как свидетельствует более чем 30-летний опыт, доза премедикации должна быть снижена на 1/3. Рационально внутримышечное применение вазопрессоров до момента проведения регионарной анестезии, что позволит сохранить стабильность артериального давления и избежать резких ее перепадов [14]. Во время проведения одномоментной аденомэктомии хирурги — урологи требуют создать положение Тренделенбурга. Принимая во внимание необходимость такого положения с одной стороны, и возможные осложнения с другой, рекомендуется положение на спине с опущенными ногами, а голова и туловище оставить в горизонтальном положении.

Перспективы применения регионарной анестезии у больных и выводы. Физиологические и фармакокинетические изменения, обусловленные уменьшением воды в организме и снижением массы тела, приводят к повышенной чувствительности по отношению к препаратам и поэтому необходимо крайне осторожно их титровать до получения необходимого действия [15]. Сниженный метаболизм и тканевая перфузия при-

входят к уменьшению элиминации и, следовательно, более длительному действию препаратов. Наличие сопутствующей преоперационной патологии означает повышенный риск осложнений тем больший, чем старше возраст и градация ASA [16]. Нет общепринятых рекомендаций в отношении того, какая анестезия предпочтительнее, общая или регионарная, хотя в случае периферических вмешательств, которые наиболее распространены в урологических клиниках, более выгодна регионарная анестезия [15, 16]. У пожилых больных необходимо избегать избыточной премедикации, крайних положений, грубых гемодинамических колебаний, а также гипервентиляции. В послеоперационном периоде важно помнить об опасности гипоксии, гипотермии и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Осложнения со стороны почек и сердца, развивающиеся на 1-й и 3-5-й дни послеоперационного периода, могут усугубиться и привести к почечной или сердечной недостаточности и смерти.

зия [15, 16]. У пожилых больных необходимо избегать избыточной премедикации, крайних положений, грубых гемодинамических колебаний, а также гипервентиляции. В послеоперационном периоде важно помнить об опасности гипоксии, гипотермии и осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Осложнения со стороны почек и сердца, развивающиеся на 1-й и 3-5-й дни послеоперационного периода, могут усугубиться и привести к почечной или сердечной недостаточности и смерти.

Список литературы

1. Bell G.D., Spickett G.P., Reeve P.A. et al. Intravenous midazolam for upper gastrointestinal gas-troscopy. *J. Clin. Pharmacology* 1987; 23: 241–245.
2. Crul J., Hulstijn W., Burger I.C. Influrane the type of anesthesia on postoperative subject physical well-being mental function in elderly patients. *A. Anaesth. Scand.* 1992; 36: 615–620.
3. Dahaba A.A., Rehak P.H., List W.F. A comparisyoungand elderly adult patients. *Euro. J. Anaesthesia* 1999; 13: 43–48.
4. Farrow S.C., Fowkes G.R., Lunn J.N. et al. Epidemiology in anaesthesia: II factors affecting mortality in hospital. *Brit. J. Anaesth.* 1999; 54: 811–817.
5. Filzwieser G., List W.F. Morbidity and mortality in elective geriatric surgery In: *Mortality in Anaesthesia*. Vickers M.D., Nunn J.N. Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York, 1983: 75–82.
6. Kopacz D.J., Nickel P. Regional anesthesia in the elderly patient. *Problem. Anesthesia* 1990; 3: 602–619.
7. Kroll W., List W.F. Wie aussagekräftig ist die perioperative Verlaufskontrolle des Serum-Kreatininwertes Hinblick auf postoperative renal Komplikationen beim Risikopatienten? *Anaesthesist.* 1999; 36: 577–581.
8. Kurz A., Sessler D., Lenhard R. et al. Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical wound infection and shorten hospitalization. *NEJM* 1998; 334: 1209–1214.
9. Mapleson W.W. Effect of age on MAC in humans: a meta-analysis. *Brit. J. Anaesth.* 2000; 76: 179–185.
10. Matteo R.S., Ornstein E., Schwartz A.G., Ostapkovich N., Stone J.G. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of rocuronium (Org. 9426) in elderly surgical patients. *Anesth. Analg.* 2003; 77:119–137.
11. Matteo R.S., Ornstein E., Young W.L. et al. Pharmacokinetics of sufentanil in the elderly. *Anesth. Analg.* 2001; 65: 94.
12. Metzler H. Hat das Alter Infuses auf die Wahl des Narkoseverfahrens? In: *Der geriatrische Patient in der Anästhesie*. Hrsgb. K. van Ackern, W.F. List, M. Albrecht. *Anaesthesiologie und Intensivmedtzm* 217, Springer-Verag., 2001: 45–52.
13. Metzler H., Mahla E., Rotman B., Rehak P., Potisk S., List W.F. Postoperative myocardial ischaemia inpatients with recent myocardial infarction. *Brit. J. Anaesth.* 2001; 67: 317–319.
14. Modig J., Borg T., Karlstrom G., Maripun E., Sahlstedt B. Thromboembolism after total hip replacement: Role of epidural and general anesthesia. *Anesth. Analg.* 2003; 62: 174–180.
15. Stephen C.R. The risk of anesthesia and surgery in the geriatric patient. In: Krechel S. (Ed.): *Anesthesia in geriatric patients*, Grune & Stratton. 1984: 235.
16. Sutcliffe A.J., Parker M. Mortality after spinal and general anaesthesia for surgical fixation of hip fractures. *Anesthesia* 2004; 49: 237–240.

РЕГІОНАЛЬНА АНЕСТЕЗІЯ У ХВОРИХ ПОХИЛОГО ВІКУ ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМ СЕЧОСТАТЕВОЇ СИСТЕМИ А.А. Хижняк, О.О. Павлов

Проведено аналіз використання регіональної анестезії у хворих похилого віку. Наведені особливості фізіологічного стану пацієнтів цього віку. Деталізовані раціональні методики для проведення регіональної анестезії.

Ключові слова: регіонарна анестезія, урологія, пацієнти похилого віку.

REGION OF ANESTHESIA AT THE ELDERLY PATIENTS WITH DISEASES UROLOGY OF SYSTEM

А.А. Hygnjak, А.А. Pavlov

The analysis of use anesthesia of region at the patients of elderly age is carried out. The features of a physiological condition of the patients of this age are given. The rational techniques for realization anesthesia of region are detailed.

Key words: anesthesia of region, urology, patients of elderly age.

Поступила 13.12.04

АКУШЕРСТВО І ГІНЕКОЛОГІЯ

НОВЫЕ ФИЗИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ В ЭТАПНОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ С ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ И ЮНЫХ БЕРЕМЕННЫХ С ЭКСТРАГЕНИТАЛЬНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

И.А. Тучкина

Харьковский государственный медицинский университет

Под наблюдением находилось 100 подростков женского пола 14–18 лет (25 юных беременных и 75 гинекологических больных). Клинико-лабораторное обследование выявило наличие у них соматической патологии. У юных беременных диагностированы различные осложнения периода гестации (угроза прерывания, гипоксия плода, ФПН, гестозы). Гинекологические больные имели различные формы нарушений полового развития, менструальной функции и воспалительные заболевания гениталий. Разработаны и апробированы новые физиотерапевтические методы лечения: гипербарическая оксигенация (эффективность у беременных — 80 %, у гинекологических больных — 80–84 % в зависимости от характера патологии); электрофорез раствора куриозина (эффективность у пациенток с воспалительными заболеваниями — 76 %). Лечение с использованием предложенных методик не сопровождалось побочными реакциями и осложнениями.

Ключевые слова: юные беременные, подростки с гинекологической патологией, физиотерапия.

Проблемы акушерства и гинекологии в детском и подростковом возрасте в последние годы в Украине весьма актуальны [1]. Для решения глобальной задачи повышения рождаемости в стране выполняется программа «Репродуктивное здоровье нации», где вопросам специализированной акушерско-гинекологической помощи уделяется большое внимание.

Это связано с ростом как гинекологической заболеваемости, так и значительным увеличением числа беременностей и родов у несовершеннолетних [2–4].

Учитывая, что лечение гинекологических расстройств у подростков часто малоэффективно, а беременность у юных в большинстве случаев протекает с осложнениями [5, 6], весьма актуальным является разработка и внедрение новых методов лечения этого контингента, обеспечивающих непрерывность лечебного процесса, его эффективность и безопасность с учетом физиологии пубертатного периода.

Работа является фрагментом НДР кафедры акушерства и гинекологии № 2 ХГМУ «Розробка комплексної поетапної реабілі-

тації дівчат-підлітків з ювенільними матковими кровотечами з урахуванням екстрагенітальної патології» № госрегистрации 0199U001774.

Целью работы явилась разработка, применение и оценка эффективности физиотерапевтических методов для лечения акушерско-гинекологической патологии в периоде полового созревания на фоне экстрагенитальной патологии.

Материал и методы. Работа проведена на кафедре акушерства и гинекологии № 2 ХГМУ (зав. каф. проф. Ю.С. Паращук), которая руководит Областным центром акушерства, гинекологии и полового воспитания детей и подростков при Харьковской областной клинической больнице.

Под наблюдением находилось 100 подростков женского пола 14–18 лет, которые были пролечены с применением новых физиотерапевтических методов: гипербарической оксигенации (ГБО) и электрофорезом раствора Куриозина (ЭК). Среди пациенток были 25 беременных и 75 гинекологических больных. Методика ГБО была применена всем 100 обследованным, методика лечения

ЭК использована при терапии больных с воспалением женских половых органов.

Показаниями для терапии ГБО явились нарушения оксидантной и антиоксидантной систем, лежащие в основе патогенеза большинства патологических состояний женской половой системы. При беременности у несовершеннолетних это были: угроза ее прерывания, гестозы, хроническая гипоксия плода, фетоплацентарная недостаточность (ФПН). У девочек-подростков с гинекологической патологией — эндокринологически зависимые нарушения полового развития и менструальной функции (задержка полового развития (ЗПР); гипоменструальный синдром (ГС); ювенильные маточные кровотечения (ЮМК); альгодисменорея (А), гиперандрогения (ГА)), воспалительные заболевания гениталий (ВЗ).

Методика ГБО проводилась всем подросткам в стандартной барокамере после консультации отоларинголога для исключения противопоказаний. ГБО осуществлялась в режиме подачи чистого кислорода под давлением 0,5–1,0 атмосферы при температуре +15+25 °С и влажности 60–80 % по 10–20–30 минут ежедневно, однократно. На курс лечения — 10 процедур.

Юные беременные получали ГБО в сочетании с лекарственной терапией (сохраняющей, общеукрепляющей, витаминотерапией, средствами, улучшающими маточно-плацентарный кровоток). Об эффективности лечения судили через 2–3 недели по клинико-лабораторным и эхографическим данным.

Гинекологические больные получали ГБО в сочетании с лечением, направленным на патогенетические аспекты эндокринологически зависимых состояний. Так, при лечении девочек с ЗПР, ГС, А, ГА применялась витаминотерапия; средства, нормализующие жировой, углеводный, белковый виды обмена; ростостимулирующая и общеукрепляющая терапия; антиандрогенное и обезболивающее лечение по показаниям в зависимости от характера патологии. При ЮМК использовалось лечение, направленное на достижение гемостаза. При лечении девочек-подростков с воспалительными заболеваниями гениталий ГБО применяли впервые в сочетании с электрофорезом раствора куриозина.

Куриозин (гедеон рихтер, венгрия) представляет собой оригинальный препарат, содержащий 20,5 мг гиалуроната цинка в 10 мл раствора. Предложен для лечения воспалительных заболеваний и трофических поражений кожи. Учитывая его свойства, как органотерапевтического вещества, сходного с макромолекулами организма, имеющего вы-

раженное противовоспалительное действие, основанное на содержащейся в нем цинковой соли гиалуроновой кислоты, мы разработали методику использования препарата методом электрофореза синусоидальными модулированными токами. Для этого в отделе молекулярной биологии и биотехнологии нии биологии харьковского национального университета им. В. Каразина проведено определение подвижности цинковой соли гиалуроновой кислоты (препарата «куриозин») в системе полиакриламидного геля (А.Б. Малышев). Установлено, что в слабощелочной среде молекулы гиалуроновой кислоты движутся от отрицательного полюса к положительному. Это явилось фактом, позволившим применить препарат в виде электрофореза, нанося его с отрицательного полюса. Применялся 3% -ный раствор куриозина, экспозиция 10–20 минут, на курс — 10 процедур. ЭК проводился в комплексе противовоспалительной, рассасывающей, общеукрепляющей терапии.

Данные об эффективности лечения сравнивались с результатами анализа терапии у подростков, получавших указанные выше лечебные комплексы без использования ГБО и ЭК.

Всем подросткам для постановки диагноза использовались современные клинико-лабораторные методы: сбор анамнеза с учетом данных о характере менструальной и репродуктивной функции, оценка физического и полового развития с подсчетом балла полового развития (БПР) и учетом менструального возраста. Поводилось специальное акушерское и гинекологическое исследование, рентгенологическое обследование гинекологических больных (рентгенограмма черепа и оценка костного возраста по рентгенограмме кисти, компьютерная и ЯМР-томография по показаниям), ультразвуковое сканирование фетоплацентарного комплекса и органов малого таза, оценка биофизического профиля плода (БПП), эхосонография внутренних органов, доплерография сосудов юной матери и плода. Определялось состояние соматического здоровья обследованных подростков, все они были консультированы смежными специалистами.

Результаты и их обсуждение. В процессе комплексного обследования установлено, что все обследованные подростки имели экстрагенитальную патологию. Чаще всего это были заболевания сердечно-сосудистой системы, мочевыделительной, гепато-билиарной, нервной, эндокринной систем, желудочно-кишечного тракта, органов зрения и опорно-двигательного аппарата. У 44 % об-

следованных выявлено 2 и более соматических заболевания.

Беременность у несовершеннолетних была, как правило, нежеланной, брак у 23 из 25 не был зарегистрирован. Средний срок беременности, установленный при взятии на диспансерный учет (21 ± 3) недели. У всех 25 юных женщин период гестации протекал с осложнениями. Чаще всего это была угроза прерывания беременности, ранние и поздние гестозы. Угроза прерывания беременности проявлялась наличием болей, с иррадиацией в поясничную область, ощущением напряжения внизу живота. Клиническая картина подтверждалась ультразвуковым динамическим обследованием. Выявлялись локальное утолщение миометрия, т.н. сегментарные сокращения миометрия, признаки фетоплацентарной недостаточности, отражающие наличие хронической гипоксии плода, что подтверждалось у большинства обследованных показателями биофизического профиля плода. Данные доплерографического картирования отмечали выраженные изменения кровотока исследуемых сосудов.

Анализ состояния гинекологических больных выявил значительные отклонения в течении периода полового созревания. Так, раннее менархе у девочек с ЮМК отмечалось в три раза чаще, чем в популяции, а позднее менархе превышало его популяционную частоту у пациенток с ГС. Клиническими проявлениями ЮМК были: маточное кровотечение, у трети больных с менархе, головокружение, слабость. У девочек с ГС, ГА и ЗПР отмечались первичная, вторичная аменорея, опсоменорея, чаще возникающие через 3–12 месяцев после менархе. При А отмечался выраженный болевой синдром, у большинства больных сопровождавшийся вазовегетативными нарушениями. При ГА клиническая картина характеризовалась наличием признаков дефеминизации, гирсутизма на фоне нарушений менструальной функции. Нарушения физического развития в сторону прибавки массы тела чаще выявлялись у больных с ГС и ГА, дефицит массы тела наблюдался при ЗПР на фоне отставания развития вторичных половых признаков. Больные с ВЗ гениталий предъявляли жалобы на боли внизу живота с иррадиацией в поясницу, нарушения менструальной функции, выделения из половых путей. Все они жили половой жизнью, средний возраст полового дебюта составил $15 \text{ лет} \pm 6 \text{ месяцев}$ (в результате комплексного обследования им был выставлен диагноз: хронический сальпингоофорит). Гинекологическое исследование у больных

с ЮМК выявляло, как правило, нормальные или превышающие возрастные размеры матки. У пациенток с ГС, ЗПР, ГА определялась гипоплазия матки разной степени выраженности (I–III степени). У больных с А и ВЗ размеры матки соответствовали популяционным, при ВЗ отмечались боли при исследовании придатков и их увеличение. Рентгенографически у 10 % больных с ГС и ГА установлено наличие эндокраниоза, сопоставление костного возраста с паспортным показало его опережение у больных с ГС, ГА и у части больных с ЮМК и отставание у больных с ЗПР. Ультразвуковая картина обследованных больных характеризовалась при ЮМК увеличением матки, гиперплазией эндометрия, мультифолликулярным строением яичников, часто выявлялось наличие персистирующего фолликула. При ГС, ГА, ЗПР матка чаще всего была уменьшена, гиперплазия эндометрия отсутствовала, яичники при ГС и ГА чаще всего были увеличены, при ГА структура их была изменена по типу склерокистозной, при ЗПР нередко отмечалось уменьшение размеров яичников. При ВЗ характерными УЗ маркерами служили: утолщение капсулы яичников, их увеличение, усиление экзогенности самих яичников и окружающих их тканей, нередко — наличие свободной жидкости в позадиматочном пространстве.

В результате применения разработанных методов ГБО и ЭЖ отмечено следующее. Беременность у всех пролеченных юных женщин была сохранена. Клинически отмечалось значительное улучшение общего состояния на фоне лечения ГБО: у 20 из 25 пациенток прекратились проявления угрозы прерывания и гестозов беременности. Через 3 недели от начала лечения установлено повышение уровня гемоглобина у беременных, имевших анемию I–II степени. Клиническое улучшение состояния здоровья обследованных сопровождалось положительной ультразвуковой динамикой исследования ФПН и ВПП. Эффективность использования ГБО у несовершеннолетних беременных с патологическим течением беременности составила 80 % (против 66 % в группе сравнения).

Оценка клинической эффективности ГБО у гинекологических больных основывалась на улучшении общего состояния здоровья, уменьшении или исчезновении симптомов заболевания, нормализации менструальной функции. Клиническое улучшение сопровождалось положительной динамикой УЗ исследований и лабораторных показателей (эффективность составила 80–

84 % в залежності від характеру гінекологічної патології). Найбільш ефективним ГБО оказалась у больових с ЮМК — 84 %, при цьому гемостаз настував на 2–3 дні раніше, ніж в групі порівняння на фоні традиційної симптоматичної терапії.

Використання ЕЖ в комплексному лікуванні запальних захворювань геніталій у підлітків мало позитивний клінічний ефект в 76 % випадків порівняно з 68 % в групі порівняння, без використання розробленої нами методики. Болюв синдром значно зменшався або повністю зник уже після 2–3 сеансів лікування, покращувалося загальне стану больових. Відзначалася позитивна динаміка гінекологічного статусу, при УЗ дослідженні після 10 сеансів нормалізувалася візуальна картина внутрішніх статевих органів.

Проведене дослідження показало, що розроблені нові фізіотерапевтичні методи при використанні у юних вагітних і дівчат-підлітків з гінекологічною патологією надають високий позитивний ефект, не супроводжуються побічними реакціями і ускладненнями.

Список літератури

1. *Парашук Ю.С.* Репродуктивне здоров'я дівчат-підлітків: Навчальний посібник. К.: Здоров'я, 2003. 112 с.
2. *Тучкіна І.А.* Реабілітація неважколітніх з екстрагенітальною патологією в час вагітності і після народження. Експерим. та клініч. медицина 2003; 2: 142–146.
3. *Тучкіна І.А.* Комплексний диференційований підхід до використання і оцінки ефективності етапної реабілітації гінекологічних больових дитячого і підліткового віку. Вестник фізіотерапії і курортології 2002; 3: 39–41.
4. *Тучкіна І.А.* Діагностика і гормональна корекція порушень менструальної функції у підлітків в процесі поетапної реабілітації. Репродуктивне здоров'я жінки 2002; 2 (11): 77–79.
5. *Тучкіна І.А.* Оптимізація лікувально-діагностичних заходів у підлітків з ендокринологічними порушеннями статевого розвитку і менструальної функції при наявності екстрагенітальної патології. Педіатрія, акушерство та гінекологія 2003; 3: 87–93.
6. *Парашук Ю.С., Тучкіна І.А.* Особливості перебігу вагітності і народження у неважколітніх на фоні залізодефіцитного стану в залежності від терміну вагітності і їх лікування. Медико-соціальні проблеми сім'ї 2002; 7, 3–4: 61–64.

НОВІ ФІЗИОТЕРАПЕВТИЧНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ В ЕТАПНІЙ РЕАБІЛІТАЦІЇ ДІВЧАТ-ПІДЛІТКІВ З ГІНЕКОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ТА ЮНИХ ВАГІТНИХ З ЕКСТРАГЕНІТАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ

І.О. Тучкіна

Під наглядом знаходилося 100 підлітків жіночої статі 14–18 років (25 юних вагітних та 75 гінекологічних больових). Клініко-лабораторне обстеження виявило наявність у них соматичної патології. У юних вагітних діагностовано різні ускладнення періоду вагітності (загроза переривання, гіпоксія плода, ФПН, гестози). Гінекологічні больові мали різні форми порушень статевого розвитку, менструальної функції та запальні захворювання геніталій). Розроблені та апробовані нові фізіотерапевтичні методи лікування — гіпербарична оксигенація (ефективність у вагітних — 80 %, у гінекологічних больових — 80–84 % в залежності від характеру патології); електрофорез розчину куріозіну (ефективність у больових із запальними захворюваннями — 76 %). Запропоновані методи при їх застосуванні не супроводжувалися ускладненнями та побічними діями.

Ключові слова: юні вагітні, підлітки з гінекологічною патологією, фізіотерапія.

Висновки

1. Осложнення гестаційного процесу у неважколітніх і патологія жіночої статевих систем у дівчат-підлітків потребують введення в лікувальні комплекси терапії, призначаються з урахуванням особливостей періоду статевих дозрівання і оцінки соматичного статусу больових.

2. Використання гіпербаричної оксигенації у юних вагітних з патологією вагітності і у гінекологічних больових підліткового віку є високо ефективною і патогенетично обґрунтованою.

3. Лікування гінекологічних больових підліткового віку з запальними захворюваннями геніталій з включенням електрофорезу Куріозіну надає високий терапевтичний ефект, супроводжується нормалізацією лабораторних і ехографічних показувачів.

4. Розроблені нові фізіотерапевтичні методи для лікування акушерсько-гінекологічної патології у підлітків (ГБО і ЕЖ) є високо ефективними і не супроводжуються побічними реакціями і ускладненнями.

NEW PHYSIOTHERAPEUTIC METHODS OF TREATMENT IN REHABILITATION OF ADOLESCENTS WITH GYNECOLOGICAL PATHOLOGY AND PREGNANT ADOLESCENTS WITH EXTRAGENITAL DISEASES

I.A. Tuchkina

The aim of this study has been to examine the effectiveness of new physiotherapeutic methods: — hyperbaric oxygination and electrophoresis of Kuriosin. 100 female adolescents were treated (25 — pregnant girls and 75 — girls with gynecological diseases). High effectiveness of application of this methods was established.

Key words: *pregnant adolescents, girls with gynecological pathology, physiotherapy.*

Поступила 01.12.04

ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА И АЛГОРИТМ ОБСЛЕДОВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ВНУТРИУТРОБНОЙ ГЕРПЕСВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Н.Г. Попова

*Институт микробиологии и иммунологии им. И.И. Мечникова
АМН Украины, г. Харьков*

Представлены результаты лабораторной диагностики на герпесвирусы (HSV и CMV) беременных женщин и алгоритмы оптимизации их обследования с целью снижения репродуктивных потерь.

Ключевые слова: *вирус простого герпеса (HSV), цитомегаловирус (CMV), внутриутробная инфекция (ВУИ), алгоритм обследования беременных женщин.*

С конца 80-х годов прошлого века во всем мире, в том числе и на Украине, отмечается неуклонный рост герпесвирусных инфекций (ГВИ), заболеваемость которыми приобрела черты эпидемии [1–3].

Возрастание роли герпесвирусов в структуре инфекционной патологии в последние годы связано в значительной мере с резким ухудшением окружающей среды, широким употреблением иммуносупрессивных и других препаратов с иммуносупрессивным действием, ростом стрессовых ситуаций и т. д. Немаловажная роль принадлежит и особенностям вируса, способного к латенции и персистенции в организме на протяжении всей жизни с периодической реактивацией под воздействием различных экзо- и эндогенных факторов [4, 5].

В условиях углубляющейся кризисной демографической ситуации в Украине, обусловленной превышением уровня смертности над рождаемостью и угрозой существования генофонда страны, приоритетным направлением медицинской науки и практического здравоохранения является охрана материнства и детства [6]. Многими отечественными и зарубежными исследователями установлено неблагоприятное влияние герпесвирусов (вируса простого герпеса, цитомегаловируса и др.) на течение беременности, ро-

дов, состояния плода и новорожденного [7–10]. Известно, что здоровье новорожденного ребенка формируется во время его внутриутробного развития и зависит в значительной степени от характера материнско-плодовых отношений. Наличие клинически манифестной или скрытой ГВИ во время беременности и родов у матери является фактором риска для нормального развития плода и состояния здоровья ребенка после рождения [11–13].

Поэтому для предупреждения возникновения внутриутробной и неонатальной ГВИ имеет важное значение своевременное выявление больных среди беременных женщин и родильниц. Актуальным также является разработка алгоритма клинико-лабораторного обследования на герпесвирусы супружеских пар для своевременного выявления у них инфекционных заболеваний и принятия необходимых лечебных и профилактических мер.

Целью работы являлась лабораторная диагностика герпесвирусной инфекции (HSV, CMV) у беременных женщин и разработка алгоритмов комплексного клинико-лабораторного обследования на герпесвирусы супружеских пар репродуктивного возраста, прогнозирования последствий внутриутробного инфицирования плода и новорожденных детей.

Материал и методы. Материалом для вирусологического исследования были: кровь, слюна и моча беременных женщин с разными сроками беременности. Исследуемый материал был получен из роддома № 6 г. Харькова, а также из акушерского отделения областной клинической больницы г. Харькова.

Для специфического выявления цитомегаловируса (CMV) в осадках слюны и мочи использовали цитоморфологический метод. Препараты окрашивали по методу Романовского–Гимза. Регистрировали типичные цитомегаловирусные клетки (ЦМК), которые похожи на «совиный глаз» вследствие резкой конденсации хроматина в ядрах. Кроме того, определяли специфические IgM и IgG к ЦМВ.

Для выявления герпетических маркеров (антигенов HSV и антител к ним) использовали иммуноферментный метод (ИФА) с тест-системами биотехнологических компаний «НИАРМЕДИК» (детекция антигенов) и «БИОСЕРВИС» (детекция антител класса IgG), Москва. Тестирование проводили на спектрофотометре: определяли количественные показатели оптической плотности на волне 492 нм с учетом показателей контрольных образцов (положительного и отрицательного). К положительным относили образцы с интенсивностью окраски, которая превышала показатели контроля (ОП > 0,2 о. ед.). Были исследованы с помощью ИФА также органы антенатально погибших плодов, полученных от беременных женщин с отягощенным акушерским анамнезом. Материал был доставлен для исследования из роддома № 5 г. Харькова. Детекцию герпесвирусного антигена проводили в 10% -ной эмульсии соответствующего органа.

Результаты и их обсуждение. Нами были обследованы 147 беременных женщин с признаками внутриутробного инфицирования (ВУИ), выявленном при ультразвуковом исследовании. В контрольную группу вошли 109 беременных женщин с нормальными эхографическими показателями.

Результаты вирусологического скрининга на герпесвирусы представлены в табл. 1.

Как видно из представленных в табл. 1. данных, отмечена более высокая инфицированность герпесвирусами среди беременных женщин с признаками ВУИ (79,6 и 48,3 % в отношении HSV и CMV соответственно) по сравнению с беременными женщинами, у которых при ультразвуковом исследовании эхографические показатели были в пределах нормы (43,1 и 34,8 % соответственно). Эти данные позволили отнести беременных женщин к группе высокого риска развития ГВИ и наметить меры по их более глубокому и всестороннему обследованию и дальнейшему наблюдению.

Следует отметить, что в 31,2 % случаев у беременных с ВУИ нами были выявлены одновременно маркеры цитомегаловируса и вируса простого герпеса. Этот факт, по-видимому, можно с определенной долей вероятности объяснить наличием антигенного родства между вирусами, входящими в одно семейство Herpesviridae.

Результаты проведенных исследований показали, что у наблюдаемых нами беременных женщин с лабораторно установленным HSV или CMV инфицированием клинических проявлений отмечено не было и большинство женщин считали себя здоровыми. Это факт дает основание думать о латентном течении заболевания в момент обследования, т. к. некоторые из беременных женщин отмечали в прошлом наличие типичных симптомов герпесвирусного заболевания (пузырьковые высыпания на коже и слизистых оболочках различной локализации — Herpes labialis et nasalis, Herpes genitalis и т. д.), что дает основание думать о хронической рецидивирующей ГВИ.

Важно отметить, что не всегда существует параллелизм между тяжестью инфекционного процесса у матери и у плода. Описаны случаи, когда легкая, мало- или даже бессимптомная инфекция у беременной была причиной тяжелого поражения плода, вплоть до его инвалидизации или даже ги-

Таблица 1. Частота выявления маркеров герпесвирусов (HSV, CMV) у беременных женщин с признаками и без признаков ВУИ

Контингент обследуемых	Кол-во обследованных	Инфицированность герпесвирусами					
		HSV		CMV		одновременно HSV+CMV	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
Беременные женщины:							
с ВУИ	147	117	79,6	71	48,3	46	31,2
без ВУИ	109	47	43,1	38	34,8	—	—
Всего	256	164	64,0	109	42,5	46	17,9

бели [14]. Такой исход для плода можно объяснить высоким тропизмом герпесвирусов к клеткам эмбриона и плода вследствие их высокого уровня метаболизма, способствующего повышенной репликации вируса и его диссеминации в организме.

Одним из тяжелых осложнений беременности является внутриутробная гибель плода в результате герпесвирусной инфекции. Нами установлена роль HSV в развитии внутриутробной инфекции у 10 из 12 антенатально погибших плодов. При вирусологическом исследовании выявлено накопление вируса в различных органах (в головном мозге, легких, печени и почках), табл. 2. Наличие вирусемии было отмечено в 4 случаях. Виру-

Таблица 2. Общие данные детекции HSV в крови и органах антенатально погибших плодов та плаценты родильниц

Кровь и органы мертворожденных плодов	Кол-во исследованных образцов	Выявленный антиген герпесвируса	
		абс. ч.	%
Головной мозг	10	4	40,0
Легкие	11	5	45,5
Печень	12	7	58,3
Почки	11	5	45,5
Плацента	7	6	85,7
Кровь плодов	5	4	80,0
Всего	56	31	55,4



Рис. 1. Алгоритм комплексного клиничко-лабораторного обследования супружеских пар до зачатия ребенка для верификации HSV и CMV инфекций (ИА — индекс avidности антител)

сологические находки при исследовании крови из пуповины позволили установить генерализованную HSV инфекцию у антенатально погибших плодов, а выявление HSV в плаценте 6 из 7 родильниц подтверждают трансплацентарный путь передачи вируса от матери плоду.

В дальнейшем вирусологические исследования органов антенатально погибших плодов были дополнены проведением морфологических исследований плаценты с установлением морфофункциональных изменений в плаценте женщин-родильниц, наблюдаемых в зачаточной и материнской частях с тенденцией к распространению вследствие развития герпесвирусного плацентита.

С учетом роли герпесвирусов в развитии внутриутробной инфекции нами предложен алгоритм комплексного обследования супружеских пар на герпесвирусы до зачатия ребенка, а также обследования женщин в период беременности для своевременного выявления среди них особ с высоким риском передачи инфекции плоду (рис. 1, 2).

Разработана также схема прогнозирования последствий внутриутробного инфицирования герпес-вирусами плодов и новорожденных (рис. 3).

Выводы

1. У беременных женщин с предполагаемой на основании данных ультразвукового обследования материнско-плодовой инфекцией выявлена высокая инфицированность герпесвирусами (HSV — 79,6 % и CMV — 48,3 %), что подтверждает необходимость проведения более широких скрининговых исследований по выявлению лиц с высоким риском развития внутриутробных герпесвирусных заболеваний.

2. В момент клинико-лабораторного обследования у беременных установлена латентная форма течения герпесвирусной инфекции. Результаты проведенных исследований свидетельствуют об отсутствии параллелизма между тяжестью заболевания и возможностью развития внутриутробной инфекции с летальным исходом.

3. Внутриутробная герпесвирусная инфекция обнаружена у 10 из 12 антенаталь-



Рис. 2. Алгоритм обследования беременных женщин на герпесвирусы по данным (ИФА)

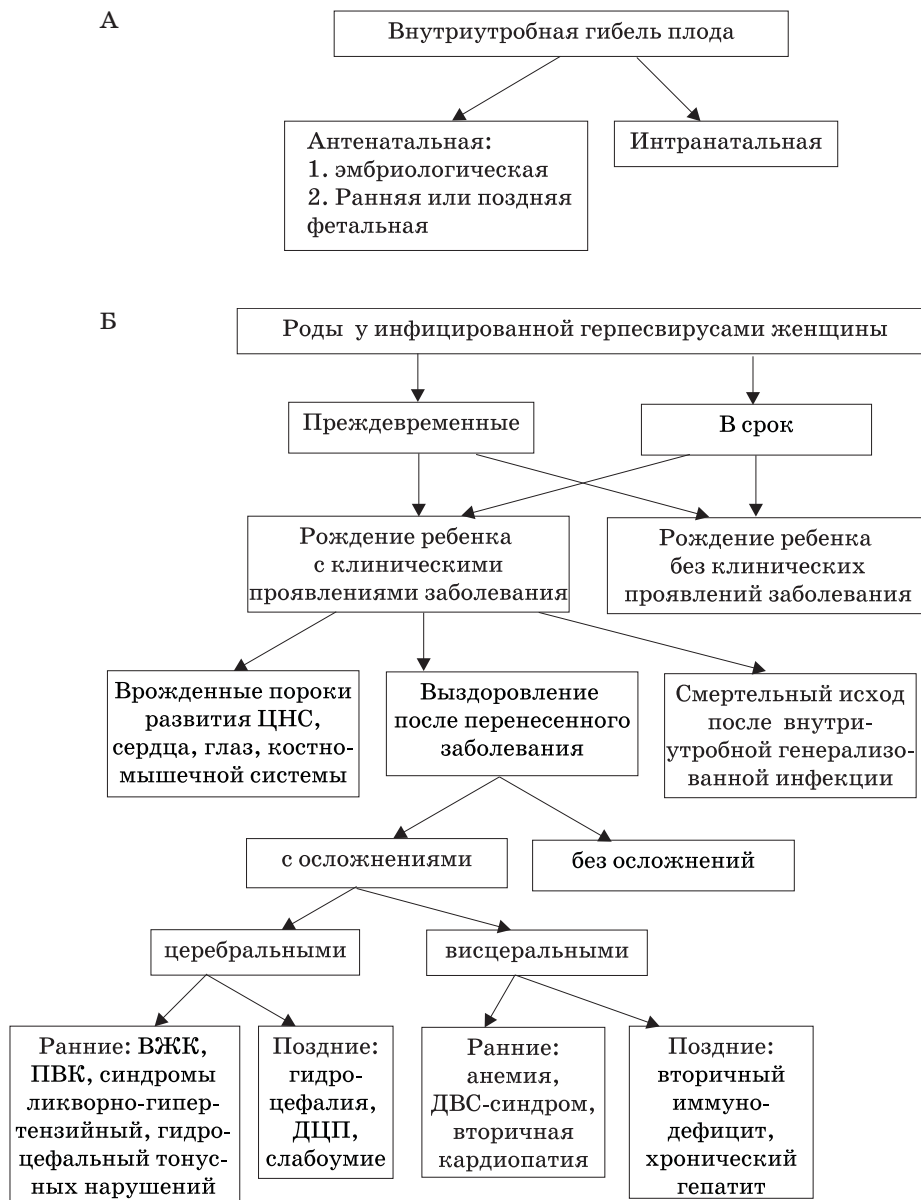


Рис. 3. Схема прогнозирования последствий внутриутробного инфицирования плода (А) и новорожденных герпесвирусами (Б) (ВЖК — внутрижелудочное кровоизлияние, ДВС — диссеминированное внутрисосудистое свертывание, ДЦП — детский церебральный паралич, ПВК — перивентрикулярное кровоизлияние)

но погибших плодов путем определения герпесвируса в различных органах (головном мозгу, легких, печени, почках).

4. Разработанные алгоритмы комплексного клинико-лабораторного обследования

супружеских пар до зачатия ребенка и беременных женщин будут служить снижению репродуктивных потерь и тяжелых перинатальных последствий внутриутробных HSV и CMV-инфекций.

Список литературы

1. Диагностика герпесвирусных инфекций человека: Меморандум совещания ВОЗ. Бюл. ВОЗ 1991; 69, 3: 11–19.
2. Mindel A. Genital herpes — «the forgotten epidemic». Herpes 1994; 1, 2: 39–48.
3. Неизвестная эпидемия. Сб. работ. Смоленск: Из-во Фармаграфикс. 1997. 105 с.
4. Miller J.A. Diseases for our future. Global ecology and emerging viruses. Bio. Science 1989; 39, 8: 509–517.

5. *Исаков В.А., Борисова В.В., Исаков Д.В.* Герпес: патогенез и лабораторная диагностика. Руководство для врачей. СПб.: Из-во «Лань», 1999. 192 с.
6. *Лукьянова Е.М.* Перинатальная охрана плода на современном этапе. Задачи и перспективы. *Doctor* 2001; 3, 7: 8–9.
7. *Ярославский В.К., Михайлова Л.Е., Выдумкина С.П. и др.* Влияние герпетической инфекции на исход беременности и родов для матери и плода. В сб. Герпес (этиология, диагностика, клинико-анатомические проявления). Сб. науч. труд. Под ред. А.В. Цинзерлинга. Л., 1988. 154 с.
8. *Ismail M.A.* Material-Fetal Infections In: Chin-Chy Lin, Marion S. et al. The High-Risk fetus, 1992: 535–567.
9. *Богатырева Р.В., Жадан И.А.* Материнско-плодовая инфекция. TORCH-синдром. Ультразвуковая перинатальная диагностика 1995; 6–7: 132–139.
10. *Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И.* Влияние герпетической инфекции на течение и исход беременности. Иммуитет и генитальный герпес. Н. Новгород–Москва, 1997. 221 с.
11. *Malkin J.E., Veimont M.G.* Herpes simplex virus in pregnancy. *Herpes* 1999; 6, 2: 50–54.
12. *Толкач С.Н., Писарева С.П., Курищук К.* Вплив цитомегаловірусної та герпесвірусної інфекції на перебіг вагітності, пологів, стан плоду та новонародженого (Огляд літератури). *Ліки України* 2001; 9: 34–36.
13. *Kimberlin D.* Neonatal HSV infections: the global picture. *Herpes* 2004; 11, 2: 31–32.
14. *Орджоникидзе Н.В., Тютюнник В.Л.* Алгоритм обследования беременных с высоким инфекционным риском. *РМЖ* 2001; 9, 6: 1–6.

ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА ТА АЛГОРИТМ ОБСТЕЖЕННЯ ВАГІТНИХ ЖІНОК З ВИСОКИМ РИЗИКОМ РОЗВИТКУ ВНУТРІШНЬОУТРОБНОЇ ГЕРПЕСВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Н.Г. Попова

Представлені результати лабораторної діагностики на герпесвіруси (HSV та CMV) вагітних жінок та алгоритми оптимізації їх обстеження з ціллю зниження репродуктивних втрат.

Ключові слова: вірус простого герпесу (HSV), цитомегаловірус (CMV), внутрішньоутробна інфекція (ВУІ), алгоритм обстеження вагітних жінок.

LABORATORY DIAGNOSTIC AND ALGORITHM OF INVESTIGATION THE PREGNANT WOMEN WITH HIGH RISK OF DEVELOPMENT THE INTRAUTERINO HERPESVIRUS INFECTION

N.G. Popova

Results of laboratory diagnostic on herpesviruses (HSV and CMV) the pregnant women and algorithm of optimization their investigation with purpose of reduction of reproductive loss are presented in the work.

Key words: Herpes simplex virus (HSV), cytomegalovirus (CMV), algorithm of inspection of the pregnant women inspection

Поступила 15.12.04

НАУКОВЕ ОБГРУНТУВАННЯ ВИКОРИСТАННЯ ІМУНОМОДУЛЮЮЧОЇ ТЕРАПІЇ В ПРОФІЛАКТИЦІ ТА ЛІКУВАННІ ПРЕЕКЛАМПСІЇ ВАГІТНИХ

Н.В. Лісіцина

Харківська медична академія післядипломної освіти

Системний аналіз імунного статусу вагітних дозволив зробити висновок, що ведучим типом імунних реакцій у вагітних з ПЕ є аутоімунний в поєднанні з імунокомплексним. Механізм дії препарату КСПЛ пов'язаний з адекватною перебудовою імунної системи, з підвищенням імунореактивності та зниженням аутоагресії, що знайшло своє відображення в зростанні клінічної ефективності профілактики і лікування, забезпечуючи зниження рівня перинатальної патології плода.

Ключові слова: прееклампсія, прееклампсія вагітних, криоконсервована суспензія плаценти людини, імунний статус.

В Україні в структурі материнської та перинатальної захворюваності і смертності прееклампсія (ПЕ) вагітних на протязі багатьох років займає провідні позиції [1].

Вирішальне значення в патогенезі аутоімунних проявів ПЕ вагітних відіграє пору-

шення регуляторної функції Т-кліткової системи імунітету, що зумовлює зрив толерантності В-лімфоцитів до аутоантигенів і гіперпродукцію антитіл, фіксація яких на клітинах-мішенях приводить до руйнування останніх шляхом фагоцитозу [2, 3].

У відповідності до існуючих уявлень про здатність продуктів фетоплацентарного комплексу, а саме кріоконсервованої суспензії плаценти людини (КСПЛ), виступати в ролі модуляторів стану імунної системи, з'явилась можливість, за рахунок активації супресорних елементів в пулі екзогенних імунокомпетентних клітин, що вводяться в організм, знижувати активність реакції «хазяїн проти транспланта». Таким чином, спираючись на сучасні наукові досягнення, незалежно від причинно-наслідкових зв'язків в патогенезі ПЕ, використання імуномодуючої терапії є патогенетично обґрунтованим [4, 5].

Мета роботи — уточнити і доповнити новими патогенетичними відомостями імунологічну концепцію ПЕ вагітних, а також розробити науково обґрунтовані підходи до використання КСПЛ як неспецифічного імунокоректора для підвищення ефективності профілактики і комплексної терапії ПЕ.

Матеріал і методи. Для досягнення поставленої мети обстежено 125 вагітних в термінах гестації 24–40 тижнів. І клінічна група (основна) була розділена на дві частини. В І А групу увійшли 25 пацієнток з прегестозом, які отримували препарат КСПЛ в якості монотерапевтичного профілактичного засобу. І Б група складала 25 вагітних з ПЕ легкого ступеня, яким була призначена комплексна терапія, що включала КСПЛ. ІІ клінічна група (група порівняння) складалась із двох частин. В ІІ А групу увійшли 25 пацієнток з прегестозом, які отримували засоби традиційної профілактики ПЕ вагітних. ІІ Б група складала 25 вагітних з ПЕ легкого ступеня, які знаходились на традиційній медикаментозній терапії. До ІІІ клінічної групи (контрольної) було віднесено 25 практично здорових жінок.

В клінічній практиці КСПЛ була використана на основі дозволу Координаційного центру трансплантації органів, тканин і клітин МОЗ України і Центру імунологічних препаратів Держдепартаменту по контролю за якістю, безпечністю і виробництвом лікарняних засобів і продуктів медичного призначення при МОЗ України. Суспензію вводили ректально в мікроклізмах об'ємом 50 мл. Курс лікування складав 7 днів, препарат призначався 1 раз на день.

Під час призначення КСПЛ вагітних обстежували до, і, як правило, через два тижні після застосування препарату.

Стан імунітету вагітних оцінювали на основі показників, що характеризують якісні і кількісні параметри основних субстратів імунної системи. Клітинну ланку

імунітету досліджували за допомогою непрямого імунофлюоресцентного тесту з використанням моноклональних антитіл (МАТ) («Сорбент-ЛТД», Росія) до фенотипових маркерів популяцій і субпопуляцій Т-, В-клітин (СД3⁺, СД4⁺, СД8⁺, СД20⁺) і природних клітин-кілерів (ПКК) (СД16⁺). Визначали імунорегуляторний індекс (ІРІ) — співвідношення Т-хелперів (СД4⁺-клітин) до Т-супресорів (СД8⁺-клітин); О-клітини — кількість клітин, що недостають до 100 % після сумування СД3⁺-клітин, СД16⁺-клітин і СД20⁺-клітин. Для характеристики гуморальної ланки імунітету в сироватці крові визначали вміст Іg класів А, М, G. Рівень імуноглобулінів досліджували за допомогою тест-системи «А-8612. ІgА, ІgМ, ІgG-ИФА-БЕСТ-стрип» (Росія) твердофазним методом імуноферментного аналізу з використанням МАТ. Досліджували імуноглобуліновий індекс (ІІ) — співвідношення концентрації ІgG до ІgМ. Аутоімунні лімфотоксичні антитіла (АІА), що свідчать про аутосенсibiliзацію лімфоцитів, визначали за допомогою лімфотоксичного тесту E. Ivaskova et al. (1968), модифікованого Л.В. Антипенською і співавт. (1988). Титр С3-компонента комплементу визначали при 100 % гемолізі еритроцитів барана за методом Л.С. Резнікова (1967). Рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали по Н.А. Константиновій (1985) антигенспецифічним методом преципітації ЦІК в розчині поліетиленгліколю з молекулярною масою 6000 Д. Крім того, була проведена оцінка показників фагоцитарної активності нейтрофілів, що характеризує неспецифічну резистентність організму, яку визначали методом закінченого фагоцитозу в прямій візуальній реакції відновлення нітросиній тетразоліа з використанням стафілококу (штам С-52) за А.І. Кудрявицьким (1985).

Для оцінки ефективності проведених лікувально-профілактичних заходів вивчали строк і спосіб розродження, а також медикаментозні і оперативні втручання при пологах. Проводили обчислення показників, які відображають частоту вивчаємих характеристик. Результати оцінювали методом порівняльного аналізу.

Статистична обробка результатів спостережень проводилася з використанням параметричних (критерій Стьюдента) методів аналізу за допомогою стандартних програм статистичного аналізу Microsoft Excel 2003.

Результати. Дані, які отримані в результаті клініко-імунологічного аналізу, дозволили уточнити і доповнити новими відомостями імунологічну концепцію ПЕ вагітних,

а також виділити ряд вельми інформативних показників, що дають змогу прогнозувати виникнення гестозу. Нами встановлено, що ведучим типом імунних реакцій у вагітних з ПЕ є аутоімунний у поєднанні з імунокомплексним. При цьому відбувається зниження імунореактивності, на користь якої свідчить загальна Т-лімфопенія зі зменшенням функціональної активності Т-супресорів і збільшенням присутності О-клітин. Дані зміни супроводжуються підвищенням рівня ЦІК за рахунок переважного включення в імунні комплекси IgG поряд із активацією аутосенсibiliзації з підвищенням продукції АЛА. Паралельно відбувається пригнічення функціональної активності фагоцитуючих нейтрофілів, що беруть участь в елімінації комплексів антиген-антитіло.

Аналіз проведених досліджень показав, що доказом підвищення процесів аутоагресії у вагітних з прегестозом і з ПЕ легкого ступеня є наступні результати: висока літична активність ПКК (на стадії прегестозу в нашому дослідженні спостерігалось значне збільшення активності ПКК ($14,31 \pm 1,23$) % в порівнянні з аналогічним показником в III триместрі неускладненої вагітності ($15,73 \pm 1,18$) %); при ПЕ відбувалось подальше достовірне підвищення активності ПКК — ($19,30 \pm 1,80$) %, $p < 0,05$; підвищення рівня АЛА вище 15 % пропорційно клінічному варіанту вивчаємої патології; підвищена концентрація ЦІК, яка корелює зі ступенем вираженості клінічних проявів (в сировотці крові пацієток з прегестозом — ($117,23 \pm 11,06$) умов. од. опт. густини і достовірно більш виражене збільшення, практично в 1,9 рази, даного показника у жінок з ПЕ легкого ступеня — ($136,86 \pm 12,17$) ум. од. опт. густини в порівнянні з їх рівнем у практично здорових вагітних ($p < 0,05$); прогресуюче зростання рівня IgM в сировотці крові [у вагітних з прегестозом даний показник становив ($1,42 \pm 0,11$) г/л, тоді як при ПЕ легкого ступеня — ($1,57 \pm 0,09$) г/л] він є свідомством підвищеного утворення аутоантитіл внаслідок зменшення концентрації Т-супресорів і активації сенсibiliзації лімфоцитів. Діагностуємо порушення в імунній системі виникають за 1–2 тижні до клінічно визначаємої симптоматики ПЕ, на стадії прегестозу.

Судячи з отриманих результатів, терапія аутоімунного стану традиційними методами (група порівняння) сприяє пригніченню гіперактивності В-клітинної ланки, але не призводить до суттєвої корекції Т-клітинної системи імунітету. Найбільш несприятливим результатом застосування загально-

прийнятих методів медикаментозного впливу при ПЕ в прогностичному плані є відносна стабільність підвищеного вмісту ЦІК і літичної активності ПКК, що реалізують імунну агресію. Таким чином, під час комплексної загальноприйнятої терапії ПЕ, навіть при отриманні позитивного клінічного ефекту, нам не вдалося досягти одночасної нормалізації імунологічних показників. Приведені вище відомості дозволили нам зробити висновки про те, що традиційна терапія ПЕ вагітних носить симптоматичний характер і не володіє імуотропною активністю.

Наведені обставини визначили необхідність оптимізації терапії ПЕ вагітних з використанням препарату КСПЛ, особливістю якого є безпечне для організму співвідношення компонентів і можливість надати адаптивний неспецифічний імуномодулюючий ефект.

Відомо, що високий ризик виникнення ПЕ вагітних зумовлений не тільки вираженим пригніченням супресорної ланки імунітету, але й відносною хелперною активністю. Загальновідомі методи імунокорекції ПЕ ґрунтовані, насамперед, на стимуляції Т-супресорів надмірною кількістю проникаючих в організм антигенних субстанцій. Препарат КСПЛ, володіючи допоміжним антигенним матеріалом і біологічно активними речовинами, здатний не тільки активувати Т-супресорну ланку імунітету, але й в визначній мірі пригнічувати Т-хелперну активність. Вміст Т-хелперів (CD4⁺-клітин), який становив до лікування ($35,80 \pm 1,89$) %, після застосування КСПЛ в основній групі знижувався до ($26,33 \pm 1,80$) %, а в групі порівняння був визначений як ($23,70 \pm 1,90$) % ($p < 0,05$). До початку терапії у всіх пацієток з ПЕ легкого ступеня виявлене значне зниження рівня Т-супресорів (CD8⁺-клітин) — ($19,70 \pm 1,60$) %. Проведені лікувальні заходи в основній групі спостереження сприяли підвищенню вмісту Т-супресорів — ($23,71 \pm 1,52$) %, ($p < 0,05$) у переважній більшості вагітних (84 %). Остання обставина є визначальним моментом в нормалізації ІРІ — ($1,11 \pm 0,08$) % ($1,10 \pm 0,09$) % при фізіологічній вагітності, ($p < 0,05$). Рівня нормативних значень досягав вміст В-лімфоцитів (CD20⁺-клітин). Зниження вмісту недиференційованих О-лімфоцитів є результатом підвищення рівня зрілих форм Т-клітин і відображає здібність препарату КСПЛ проявляти імуномодулюючу активність. Відомо, що ступінь імунологічної агресії в визначній мірі пов'язана з активністю ПКК, про що свідчить підвищення їх вмісту до лікування — ($19,30 \pm 1,80$) %. Традиційні ме-

тоди терапії, які проводились в групі порівняння, супроводжувались зниженням кількості ПКК до $(15,92 \pm 1,02) \%$, але не до рівня контрольних величин — $(15,73 \pm 1,18) \%$. Застосування препарату КСПЛ в основній групі спостереження сприяло зниженню активності ПКК — $(15,79 \pm 1,77) \%$ ($p < 0,05$). В цілому відбувається нормалізація показників гуморального імунітету. Особливої уваги при цьому заслуговує падіння рівня АЛА і зниження концентрації ЦІК в сировотці крові в основній групі спостереження. Близько 56 % жінок мали ІПІ вище середніх значень, причому в деяких випадках він наближався до контрольного рівня, що свідчить про позитивний вплив препарату КСПЛ на концентраційні взаємовідношення імунoglobulinів різноманітних класів. Стимулюючий вплив препарату КСПЛ відмічався по відношенню до перетравлюючої здатності нейтрофілів. Так, індекс завершеності фагоцитозу підвищувався з $(0,77 \pm 0,04)$ ум. од. до лікування до $(0,97 \pm 0,02)$ ум. од. після лікування в групі порівняння і в ще більшій мірі в основній групі — до $(1,06 \pm 0,02)$ ум. од., причому у 40 % жінок він був рівний, а у деяких (20 %) навіть перевищував контрольні величини ($p < 0,05$). Таким чином, відбувається адекватна перебудова імунної системи з підвищенням, у порівнянні з вихідною до лікування, імунореактивності і зниженням аутоагресії.

Цікавим моментом, на наш погляд, є той факт, що проникаючі в організм пацієнтки в складі тканинного препарату КСПЛ імуномодулюючі субстанції проявляють не односторонню активність по відношенню до моносубпопуляції імунокомпетентних клітин, а виступають в ролі поліфункціональних імунокоригуючих структур. Таким чином, механізм дії КСПЛ реалізується одночасно в декількох напрямках. В результаті, у відповідності до закону вихідного рівня Вільдера, відбувається відновлення недостатньої і зниження перебільшеної активності імунокомпетентних клітин [6].

Відомо, що прегестоз часто ускладнюється розвитком ПЕ. У жінок з прегестозом, які отримували засоби традиційної профілактики, в 64 % випадків розвинулась ПЕ. Превентивна терапія препаратом КСПЛ дозволила перервати розвиток клінічної маніфестації ПЕ у 68 % вагітних з прегестозом. При наявності факторів високого ризику по виникненню ПЕ, превентивну терапію препаратом КСПЛ доцільно проводити неодноразово на протязі вагітності в оптимальні строки — 24–27; 28–31; 32–35 тижнів для профілактики даного ускладнення. Клініч-

на ефективність проведеного нами лікування після 7 днів (повного курсу) призначення КСПЛ в основних групах набула 79,4 %, тоді як в групах порівняння (традиційні засоби) — тільки 26 %. Успішна імунокоригуюча дія препарату КВПЧ забезпечує можливість зменшення дозування і частоти прийому гіпотензивних засобів, навіть до повної їх відміни.

Для оцінки ефективності проведеного лікування досліджували також строк і спосіб пологів, медикаментозні та оперативні втручання під час пологів. У вагітних, які отримували КСПЛ в якості лікувально-профілактичного засобу, спостерігалось більш сприятливий перебіг пологового акту, що приводило до зниження рівня його ускладнень. Післяпологовий період у даної групи пацієнток був відносно гладким і займав 5,5–8,5 ліжок/днів.

Аналіз перинатальних наслідків свідчить, що тканинна терапія у вагітних з прегестозом і з ПЕ легкого ступеня сприяє покращенню компенсаторно-приспосувальних можливостей системи МПП, стану новонароджених, показників фізичного розвитку і перебігу періоду адаптації зі зниженням перинатальної патології плода в 2,8 рази (на 36 %) порівняно з дітьми, що були народжені від матерів з аналогічними ускладненнями гестаційного процесу, які отримували традиційне лікування

В кінці слід відмітити, що запропонований нами метод профілактики і лікування ПЕ сприяє корекції порушень імунного гомеостазу і може бути рекомендованим для клінічного застосування у хворих з аутоімунними станами. Принципи і методи імунокорекції ПЕ вагітних потребують подальшого ретельного вивчення, а позитивний досвід застосування препарату КСПЛ в якості неспецифічного імунокоригуючого засобу заслуговує на широке впровадження в акушерську практику.

Висновки

1. Ведучим типом імунних реакцій у вагітних з ПЕ є аутоімунний в поєднанні з імунокомплексним. Відмічено зниження імунореактивності, на користь якої свідчить загальна Т-лімфопенія зі зменшенням функціональної активності Т-супресорів і збільшенням присутності недиференційованих О-клітин. Дані зміни супроводжуються підвищенням рівня ЦІК за рахунок переважного включення до складу імунних комплексів IgG, активацією аутосенсibiliзації з прогресуючим зростанням рівня IgM, підвищенням літичної активності ПКК і продукції АЛА. Паралельно до цих процесів

відбувається пригнічення функціональної активності фагоцитуючих нейтрофілів, які беруть участь в елімінації комплексів антиген-антитіло. Діагностуемі порушення в імунній системі виникають за 1–2 тижні до клінічно визначеної симптоматики ПЕ.

2. Використання КСПЛ як профілактичного засобу у пацієнок групи ризику по виникненню ПЕ знижує вірогідність розвитку даного ускладнення гестації практично

в 2 рази. Даний факт знайшов своє відображення в підвищенні клінічної ефективності лікування, що зумовило більший процент фізіологічних пологів і забезпечило гладкий перебіг післяпологового періоду.

3. Тканинна терапія сприяє покращенню стану новонароджених, показників фізичного розвитку і перебігу періоду адаптації зі зниженням перинатальної патології плода в 2,8 рази (на 36 %).

Список літератури

1. Коломийцева А.Г. Поздние гестозы беременных. Вісник Асоціації акушерів-гінекологів України 1999; 3: 79–89.
2. Li D.H., Yang M.G. Relation between placenta and pathogenesis of pregnancy-induced hypertension. Chung-Hua Fu Chan Ko Tsa Chin. Chinese J. Obstet. and Gynec. 2002; 29, 11: 687–689.
3. Vinatier D., Monnier J.C. Preeclampsia: physiology and immunological aspects. Eur. J. Obstet., Gynaec. and Reprod. Biology 2003; 61, 2: 85–97.
4. Гольцев А.Н. Возможные причины развития аутоиммунной патологии и поиск путей ее лечения. Проблемы медичної науки та освіти 1999; 1: 22–37.
5. Грищенко В.И., Суббота Н.П. Аспекты создания новых криобиологических технологий и перспективы их реализации в Украине. Журн. Национальной академии наук 2000; 4: 25–28.
6. Васильев Н.В., Коляда Т.И. Закон исходного уровня Вильдера и влияние иммуномодуляторов на иммунитет. II Международный симпозиум «Реабилитация иммунной системы»: Тезисы докладов. Цхалтубо, 1990: 15.

НАУЧНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ИММУНОМОДУЛИРУЮЩЕЙ ТЕРАПИИ В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ ПРЕЭКЛАМПСИИ БЕРЕМЕННЫХ

Н.В. Лисицина

Системный анализ иммунного статуса беременных позволил заключить, что ведущим типом иммунных реакций у беременных с ПЭ является аутоиммунный в сочетании с иммунокомплексным. Механизм действия препарата КВПЧ связан с адекватной перестройкой иммунной системы с повышением иммунореактивности и снижением аутоагрессии, что нашло свое отражение в повышении клинической эффективности профилактики и лечения, обеспечивая снижение уровня перинатальной патологии плода.

Ключевые слова: *прегестоз, преэклампсия беременных, криоконсервированная взвесь плаценты человека, иммунный статус.*

SCIENTIFIC BASIS FOR USING IMMUNOMODULATION THERAPY IN PREVENTIVE MAINTENANCE AND TREATMENT

N.V. Lisitsina

The system analysis of the immune status of pregnant women has allowed to conclude, that conducting type of immune reactions at pregnant women with PE is autoimmune in a combination with autocomplex types. The mechanism of action of preparation CHPS is connected to adequate reorganization of immune system with increase of immunoreactivity and decrease of autoaggression that has found the reflection in increase of clinical efficiency of preventive maintenance and treatment, providing reduction in a level of prenatal fetus pathology.

Key words: *pregestosis, preeclampsia (PE), cryoconserved human placenta suspension (CHPS), immune status.*

Поступила 15.11.04

ЕПІДЕМІОЛОГІЯ

КОРЬ: ПОПУЛЯЦИОННЫЙ ИММУНИТЕТ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ

Т.А. Чумаченко, О.Б. Колоколова, Н.Н. Герасюта**,
Л.Г. Верезуб*, Т.А. Карлова***

*Харьковский государственный медицинский университет
*Институт иммунологии и микробиологии им. И.И. Мечникова
АМН Украины, г. Харьков*

***Харьковская областная санитарно-эпидемиологическая станция*

Проведен анализ состояния популяционного иммунитета в Харьковской области за период с 1994 по 2004 гг. и его взаимосвязи с заболеваемости корью в этом регионе. Представлены данные инцидентности кори в различных возрастных группах. Показано, что формирование новых коллективов играет существенную роль в поддержании эпидемического процесса кори. Своевременные коррективы в работе по проведению иммунопрофилактики обеспечивают поддержание популяционного иммунитета на должном уровне.

Ключевые слова: *корь, популяционный иммунитет, эпидемический процесс, заболеваемость, иммунопрофилактика.*

В настоящее время корь остается актуальной проблемой здравоохранения, поскольку занимает лидирующее положение среди инфекций, контролируемых иммунопрофилактикой как ведущая причина детской смертности, ежегодно в мире регистрируется более 31 млн случаев кори и 777 тыс. смертей от этой болезни [1–3]. Глобальный стратегический план ВОЗ в отношении кори предусматривает элиминацию этой инфекции в Европейском регионе к 2007 г. Важнейшим условием достижения этой цели является постоянное осуществление эпидемиологического надзора, и максимальный охват прививками против кори населения [1–4].

В Украине была разработана Национальная программа, в которой основное внимание уделяется поддержанию высокого уровня противокоревой иммунитетом путем охвата 95–98 % населения прививками против кори [5–8].

Контроль за уровнем популяционного иммунитета к инфекциям, контролируемым иммунопрофилактикой, у населения Восточно-Южного региона Украины осуществляет Харьковским опорным пунктом Украинского центра государственного санитарно-эпидемиологического надзора с 1985 г.

Целью данной работы явилась оценка состояния популяционного иммунитета в

Харьковской обл. и его влияние на заболеваемость корью в этом регионе за последнее десятилетие.

Материал и методы. Состояние популяционного противокоревой иммунитетом оценивали по данным Харьковского опорного пункта по слежению за популяционным иммунитетом при инфекциях, контролируемых средствами специфической профилактики за 1994–2004 гг., и данным кафедры эпидемиологии ХГМУ по изучению противокоревой иммунитетом среди детского населения.

Уровни противокоревых антител в сыворотках крови обследованных лиц определяли в реакции пассивной гемагглютинации (РПГА) с использованием коммерческого коревого эритроцитарного диагностикума. Постановка РПГА, определение уровня антител и интерпретация результатов серологических исследований осуществлялись согласно «Наставлению по применению эритроцитарных диагностикумов». В 2003–2004 гг. для оценки противокоревой иммунитетом дополнительно применяли метод иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем «ВектоКорь-IgG-стрип».

Проявления эпидемического процесса коревой инфекции изучали на основании данных официальных отчетов Харьковской

областной санитарно-эпидемиологической станции и материалам официальной статистики МЗ Украины.

Результаты и их обсуждение. Анализ данных о заболеваемости корью показал, что динамика эпидемического процесса в Украине и Харьковской области сходна и характеризуется периодическими снижениями и подъемами заболеваемости через 2–3 года (рис. 1).

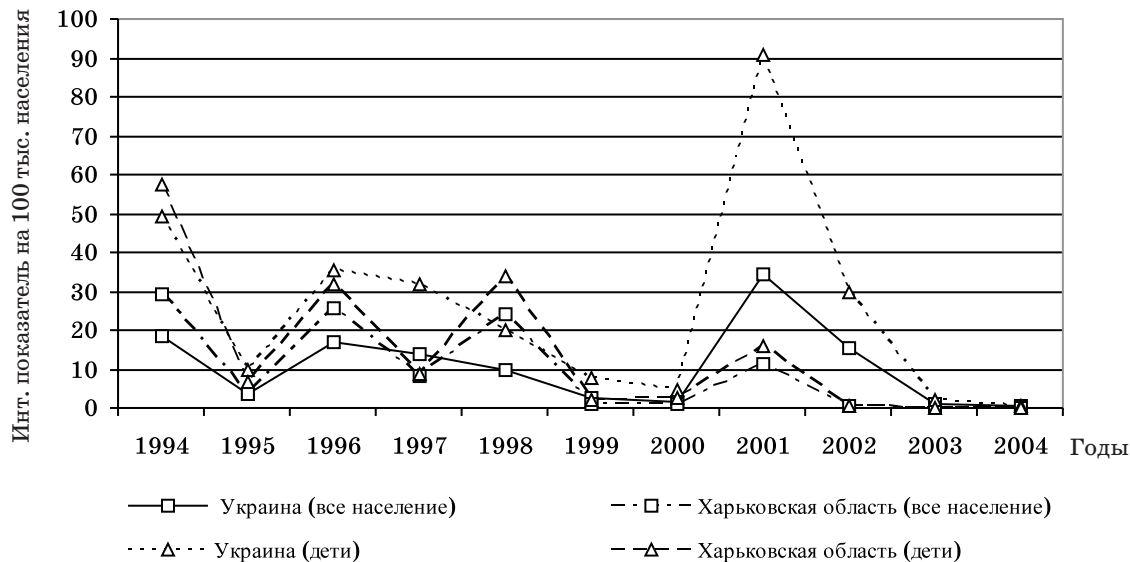


Рис. 1. Динамика заболеваемости корью населения Украины и Харьковской области

При этом заболеваемость корью населения Харьковской области превышала показатели по Украине, однако, в 2001–2003 гг. интенсивные показатели заболеваемости были ниже среднеукраинских. Максимальный уровень заболеваемости регистрировался в 1994, 1996, 1998, 2001 гг., а минимальный — в 1995, 1999, 2000, 2003, 2004 гг.

Сохранение цикличности в эпидемическом процессе коревой инфекции в период иммунопрофилактики связано с накоплением в течение 2–3 лет такого количества неиммунных к кори лиц, которое обуславливает очередной подъем заболеваемости. Это положение находит подтверждение при анализе данных об уровне напряженности коллективного иммунитета у жителей Харьковской области. В годы, предшествующие эпидемическому подъему, наблюдалось увеличение доли серонегативных лиц в имунноструктуре населения. Так, в 1993, 1995, 1997, 2000 гг. прослойка незащищенных от кори составляла 15,3; 28,6; 25,2 и 20,8 % соответственно. А в годы эпидемического подъема количество незащищенных достигало соответственно 19,2; 32,6 и 25,8 %.

Кроме того, следует отметить, что в пре-эпидемические годы удельный вес лиц с

высокими титрами противокоревых антител значительно уменьшился (в среднем удельный вес их составлял 10 %), а в годы эпидемических подъемов (1996, 1998 гг.) был минимальным, но увеличивался процент лиц с титром 1:40 — 1:160. Таким образом, низкий уровень иммунитета и отсутствие наличия такового у 10–15 % населения обуславливало периодичность эпидемических подъемов заболеваемости корью.

Анализ возрастной структуры заболеваемости корью в Харьковской обл. свидетельствует о ведущей роли детского населения в развитии эпидемического процесса. Так, во все годы изучаемого периода заболеваемость детского населения превышала показатели заболеваемости всего населения региона. Наиболее поражаемой возрастной группой населения были дети до 14 лет, однако в разные годы преимущество составляли дети разного возраста. Так, в годы подъема заболеваемости наиболее поражаемой группой населения были дети 0–2 лет, интенсивный показатель колебался от 42,0 на 100 тыс. детей данного возраста в 1998 г. до 20,9 на 100 тыс. в 2001 г. В годы снижения заболеваемости максимальные показатели инцидентности регистрировались среди детей 7–14 лет (1995, 1997, 2000, 2003 гг.) и среди детей 3–6 лет (1999 г.).

Высокая заболеваемость детей 0–2 лет, в частности детей до 1 года, по-видимому, связана с отсутствием у них напряженного пассивного иммунитета в виде материнских антител, что согласуется с данными других авторов [9–10]. Учитывая тот факт, что женщины детородного возраста в свое время не получили ревакцинирующую прививку

ку против кори, следует предположить, что искусственный иммунитет, сформированный после однократной прививки живой коревой вакциной (ЖКВ) в детстве, не мог обеспечить через многие годы защиту их детей в периоды эпидемического распространения инфекции, когда возбудитель характеризуется высокой вирулентностью.

Высокий уровень заболеваемости детей 3–6 лет (1999 г.), а затем и детей 7–14 лет объясняется отсутствием ревакцинации ЖКВ и утратой у части детей активного искусственного противокорьевого иммунитета с течением времени. В связи с этим произошло смещение заболеваемости корью в старшие возрастные группы. Однако, результаты серологических исследований показали, что доля серонегативных детей в возрастной группе 7–14 лет была небольшой и составила в среднем за годы наблюдения 2,5 %, а в возрастных группах 0–2 и 3–6 лет процент серонегативных лиц был в пределах 1,7–1,5 %.

Таким образом, несмотря на проводимую активную иммунизацию против кори, детское население продолжает играть существенную роль в развитии эпидемического процесса.

Изменение тактики иммунопрофилактики кори (введение ревакцинации) сказалось и на возрастной структуре заболеваемости (рис. 2). Во все годы наблюдаемого периода удельный вес взрослого населения среди заболевших корью преобладал и составил от 50 % в 2000 г. до 85 % в 2002 г.

В отдельные годы с 1995 по 1999 гг. количество незащищенных лиц в этой возрастной группе населения увеличилось и составило 7,0–7,6 %, что и обусловило подъемы заболеваемости корью в 1996–1999 гг. В последующие годы иммунная прослойка среди взрослого населения стала увеличиваться и процент защищенных от кори в Харьковской области в 2000 г. составил 91,0 %, а в 2004 г. — 94,1 %, что привело к снижению заболеваемости вплоть до ее отсутствия в 2004 г.

Следует отметить, что заболеваемость населения г. Харькова была выше, чем в целом по Харьковской области. Исключение составили 2000 и 2003 гг., когда заболеваемость была одинаковой, и 2004 г., когда заболеваемость отсутствовала вовсе. Учитывая этот факт, нами проведен детальный анализ возрастной структуры заболеваемости в г. Харькове. Установлено, что в 1994 г. треть больных составили взрослые (32,7 %), треть — школьники (31,0 %), пятую часть заболевших составили студенты (20,3 %), а остальные 16,0 % — дети дошкольного возраста; чаще болели дети, не посещающие детские дошкольные учреждения, что, по-видимому, связано с нарушениями прививочного календаря у них. Удельный вес заболевших взрослых, не отнесенных к организованным коллективам, колебался от 22,4 % в 1998 г. до 50 % в 2002 г. В 2003 г. в г. Харькове зарегистрирован один случай кори у студента, а в 2004 г. случаев кори не выявлено.

Известно, что в распространении инфекций с аэрозольным механизмом передачи

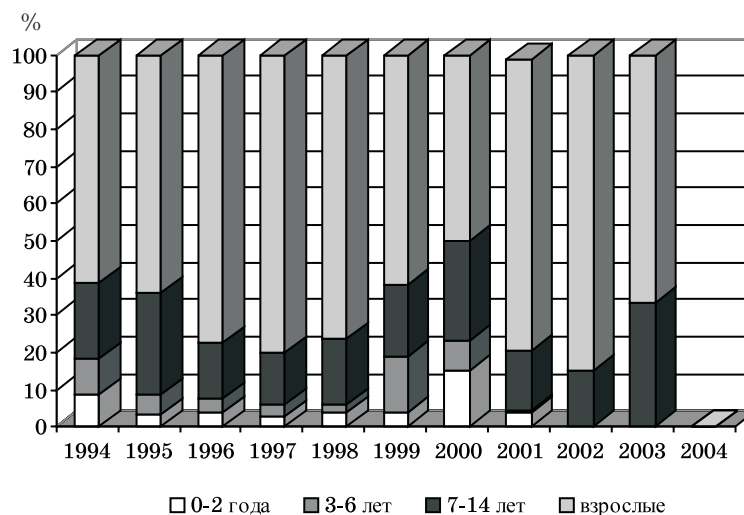


Рис. 2. Возрастная структура заболеваемости корью в Харьковской области

Противокоревой иммунитет у взрослого населения характеризовался наличием защитных титров у 99,0–92,4 % обследованных.

важную роль играет фактор «перемешивания» коллективов, поэтому нами проведено изучение роли студентов в эпидемическом процессе. Установлено, что в 1994–

1995 гг. удельный вес студентов среди заболевших корью не превышал одной трети, в 1996–1998 гг. их доля увеличилась и составляла более половины всех случаев кори. Так, в 1998 г. этот показатель составил 55 %. На основании полученных результатов эпидемиологического анализа в г. Харькове были проведены массовые серологические исследования напряженности противокорревого иммунитета у студентов первых курсов вузов, а также выборочная иммунизация студентов ЖКВ, что привело к снижению удельного веса заболевших из этой группы населения до 12,5 % в 1999 г. Однако в дальнейшем удельный вес студентов в общей структуре заболеваемости снова начал возрастать и составил 27,5 % в 2001 г. и 36,7 % в 2002 г. Таким образом, формирование новых коллективов играет существенную роль в поддержании эпидемического процесса кори.

Проведенное нами в период эпидемического подъема заболеваемости корью студентов выборочное серологическое обследование 827 первокурсников харьковских вузов с наиболее высокими показателями заболеваемости выявило 31,4 % серонегативных лиц. Анализ прививочного анамнеза обследованных показал, что почти все они были привиты: только вакцинированные составили 22,1 %, ревакцинированные — 77,9 %. Однако, среди вакцинированных лишь 28,8 % были привиты своевременно, 42,3 % — в 2–3 года, а 28,8 % вакцинированы только в 7–8 лет.

Таким образом, несоблюдение сроков вакцинации и ревакцинации обусловило формирование значительной прослойки неиммунного населения, что и привело к обострению эпидемической ситуации.

Сложившаяся ситуация продиктовала необходимость проведения ревакцинации студентов первых курсов против кори. Методом случайной выборки были отобраны 100 человек с разным иммунным фоном до ревакцинации (таблица).

Приведенные в таблице данные свидетельствуют, что у серонегативных лиц по-

сле ревакцинации средняя геометрическая титров (СГТ) гемагглютининов составила $4,4 \log_2$, в целом СГТ гемагглютининов увеличилась в 1,7 раза и составила $3,2 \log_2$ до ревакцинации и $5,6 \log_2$ после ревакцинации ЖКВ.

Полученные результаты серологических исследований свидетельствуют об иммунологической эффективности и целесообразности проведения дополнительных прививок против кори при обострении эпидемической ситуации.

Следует также отметить, что до 1996 г. уровень иммунной прослойки среди городского населения был выше, чем среди сельского. В последующие годы процент незащищенных от кори в сельской местности уменьшился, а в дальнейшем значимого различия в уровне иммунной прослойки среди городского и сельского населения не было. Вместе с тем, уровень незащищенности в различных возрастных группах существенно различался. Так, резко возросла доля незащищенных в 2002–2004 гг. в сельской местности в возрастной группе до 14 лет. Процент незащищенных в этой группе в 1,3–2,3–6,2 раза превышал таковой среди городского населения.

В целом при анализе иммуноструктуры населения Харьковской области к кори следует также отметить, что преобладающее количество лиц прививаемого возраста (50–60 %) имели низкие титры противокоревых антител (1:10–1:20), а около 10 % — были серонегативными, что, возможно, связано с недостаточной иммуногенностью из-за нарушений правил транспортировки и хранения применяемых для иммунизации противокоревых вакцин. В области, начиная с 2001 г., стали применяться комбинированные вакцины против кори, эпидемического паротита и краснухи (КПК). В 2003 г. была проведена массовая ревакцинация детей 11-летнего возраста против эпидемического паротита и краснухи трехкомпонентными вакцинами, таким образом, дети получили третью прививку против кори, что незамедлительно сказалось на показателях заболеваемости.

Уровень противокорревого иммунитета у студентов-первокурсников до и после дополнительной ревакцинации ЖКВ

Группы лиц с разным исходным уровнем противокорревого иммунитета	Количество обследованных	СГТ гемагглютининов (\log_2)	
		до ревакцинации	после ревакцинации
Серонегативные	19	0	4,40
С защитными титрами	53	5,7	5,28
С высокими титрами	28	7,7	6,92
Всего	100	3,2	5,60

Таким образом, для реализации программы ВОЗ по элиминации кори в Европейском регионе к 2007 г. необходимо уделять пристальное внимание проведению качественного эпидемиологического надзора за корью и в его рамках иммунологического мониторинга, который позволяет контролировать состояние популяционного иммунитета и своевременно вносить коррективы в работу по проведению иммунопрофилактики в регионах.

Выводы

1. Установлены региональные особенности иммуноструктуры населения Харьковской области в отношении коревой инфекции

в разных возрастных и социальных группах.

2. Прослежена взаимосвязь между состоянием популяционного иммунитета и уровнем заболеваемости корью в Харьковской области.

3. Показано, что формирование новых коллективов является фактором риска возникновения и распространения коревой инфекции. Это диктует необходимость изучения привитости и защищенности лиц в этих коллективах.

4. Установлено, что своевременная иммунокоррекция ЖКВ лиц из групп риска позволяет контролировать эпидемическую ситуацию по кори.

Список литературы

1. Measles. A strategic framework for the elimination of measles in the European Region. WHO, Copenhagen, 1999. 28 p.
2. WHO-UNICEF Joint Statement on Strategies to reduce measles mortality worldwide. WHO/UNICEF, 2001. 8 p.
3. Strategic plan for measles and congenital rubella infection in the European Region of WHO. WHO, 2003. 43 p.
4. Technical review on monitoring and evaluation protocol for communicable disease surveillance and response systems. Report of a WHO meeting. Geneva, Switzerland, 2004. 13 p.
5. Сельнікова О.П., Чудна Л.М., Красюк Л.С. Удосконалення епідеміологічного нагляду за кором в Україні в умовах її елімінації. Тези XII з'їзду мікробіологів, епідеміологів та паразитологів України. Полтава, 2004: 173.
6. Возианова Ж.И., Подолук О.А. Корь у взрослых. Сучасні інфекції 2004; 2: 42–46.
7. Крамарев С.О. Кір: сучасні уявлення. Сучасні інфекції 2003; 1: 109–115.
8. Попова В.С. Корь и коревая вакцина Л-16. М.: «Триада-Х», 2002. 192 с.
9. Оксіюк В.Г., Чудна Л.М., Брижата С.І., Красюк Л.С. Епідемічна ситуація з кору в Україні в період підйому захворюваності. Дитячі інфекції К., 2002; 29: 113–120.
10. Чудна Л.М., Красюк Л.С., Брижата С.І., Алаєва О.М. Епідемічна ситуація з кору в Україні. Тези XII з'їзду мікробіологів, епідеміологів та паразитологів України. Полтава, 2004: 174.

КІР: ПОПУЛЯЦІЙНИЙ ІМУНІТЕТ І ЗАХВОРЮВАНІСТЬ

Т.О. Чумаченко, О.В. Колоколова, Н.Н. Герасюта, Л.Г. Везуб, Т.О. Карлова

Проведено аналіз стану популяційного імунітету в Харківській області за період з 1994 по 2004 р. і його взаємозв'язок із захворюваністю на кір у цьому регіоні. Представлено дані інцидентності кору в різних вікових групах. Показано, що формування нових колективів відіграє істотну роль у підтримці епідемічного процесу кору. Своєчасні корективи в роботі із проведення імунізаційної профілактики забезпечують достатній рівень популяційного імунітету.

Ключові слова: кір, популяційний імунітет, епідемічний процес, захворюваність, імунізаційна профілактика.

MEASLES: POPULATIONARY IMMUNITY AND MORBIDITY

T.A. Chumachenko, O.V. Kolokolova, N.N. Gerasjuta, L.G. Verezub, T.A. Karlova

The analysis of the state of populationary immunity in Kharkov region for period from 1994 to 2004 years and the correlation of it with measles morbidity in this region is conducted. The data of the incidence of measles in different age group in measles morbidity are presented. It is showed that the formation of new collectives plays essential role in support of measles epidemic process. Timely correctives in immunoprophylactic work ensure the support of populationary immunity on proper level.

Key words: measles, populationary immunity, epidemic process, morbidity, immunoprophylaxy.

Поступила 30.12.04

СУЧАСНІ ПРОЯВИ ЕПІДЕМІЧНОГО ПРОЦЕСУ КОРУ В ДОНЕЦЬКІЙ ОБЛАСТІ

І.П. Колеснікова, Т.А. Романенко, Т.А. Біломеря, О.О. Демкович

*Харківський державний медичний університет
Донецький державний медичний університет ім. М. Горького
Донецька обласна санітарно-епідеміологічна станція*

Епідеміологічний аналіз кору в Донецькій області за 2000–2003 рр. показав зниження захворюваності в 4,8 рази порівняно з 1994–1999 рр., де ще більш виражене в сільській місцевості, високу інтенсивність ураження кором осіб 10–14 та 15–19 років, залучення до епідемічного процесу щеплених осіб в 54 % випадків. Це свідчить про необхідність впровадження чергової ревакцинації проти кору підлітків 15 років.

Ключові слова: епідемічний процес кору, групи ризику, ревакцинація.

Внаслідок впровадження розширеної програми імунізації ВООЗ досягнуто значних успіхів у боротьбі з кором. На 1990 р. рівень охоплення щепленнями проти кору в міжнародному масштабі досяг 80 %, а показник захворюваності зменшився на 78 %. На кінець 1995 р. приблизно у 2/3 країн-членів ВООЗ захворюваність знизилася на 90 % в порівнянні з 1990 р., і приблизно в половині країн світу смертність знизилася не менш ніж на 95 % [1]. Однорідність збудника кору, відсутність природного, окрім людини, резервуару інфекції, наявність ефективної вакцини дали наукові підстави для розробки програми ВООЗ з елімінації кору. Головним завданням програми є ліквідація місцевих випадків даної інфекції та відсутність її розповсюдження у випадку завезення з інших регіонів.

Багаторічний міжнародний досвід використання протикорової вакцини свідчить, що найбільш успішною стратегією боротьби з кором є поєднання планової імунізації з кампаніями масової імунізації. Тільки така стратегія дозволить перервати шляхи розповсюдження корової інфекції [2]. Для створення єдиних глобальних підходів щодо елімінації кору виникає необхідність розробки політики імунізації на національному рівні у відповідності з епідеміологічними особливостями корової інфекції на конкретній території.

В умовах низької захворюваності на кір значно зростає роль епідеміологічного нагляду за даною інфекцією з метою керованого стеження за епідемічним процесом. Співставлення всіх епідеміологічних проявів кору та факторів, що на них впливають, дасть змогу виділити чотири групи: час ризику, територію ризику, контингенти ризику та фактори ризику, для надання об'ек-

тивного прогнозу та своєчасного впровадження обґрунтованих заходів.

Метою даної роботи є проведення епідеміологічного аналізу кору в Донецькій області в 2000–2003 рр., виявлення груп ризику та визначення напрямків боротьби з кором.

Матеріал і методи. Методом епідеміологічного аналізу нами були оброблені статистичні звіти про інфекційну захворюваність (ф. 2) за 2000–2003 рр. та дані карт епідеміологічного обстеження 89 випадків кору, зареєстрованих в області у 2000–2003 рр.

Схема ретроспективного аналізу корового епідемічного процесу включала аналіз багаторічної та помісячної динаміки захворюваності у соціально-вікових групах, аналіз захворюваності в окремих колективах, аналіз виконання охоплення населення щепленнями [3].

При здійсненні ретроспективного епідеміологічного аналізу проведено статистичну обробку абсолютних величин з обчисленням інтенсивних та екстенсивних показників захворюваності, аналіз інтервальних динамічних рядів з розрахунком темпу росту (зниження), темпу приросту (спаду), середнього темпу приросту (спаду) захворюваності.

Результати. В Донецькій області останнім часом продовжується епідемічний спад корової інфекції (рис. 1). За період 1994–1999 рр. показник захворюваності коливався від 4,4 на 100 тис. населення у 1994 р. до 0,75 на 100 тис. населення у 1997 р. і в середньому складав 2,17. За період 2000–2003 рр. відбулося зниження захворюваності до рівнів 0,08–0,94 на 100 тис. населення (середньорічний показник 0,45), тобто в 4,8 разів. З 1994 р. по 2003 р. захворюваність на кір знизилася майже в 55 разів та реєструвалася в останні роки на спорадичному рівні: у 2000 р. — 5, 2001 р. — 34,

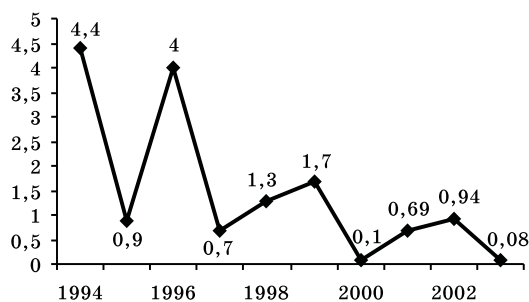


Рис. 1. Динаміка захворюваності на кір у Донецькій області в 1994–2003 рр. (в показниках на 100 тис. населення)

2002 р. — 46, 2003 р. — 4 випадки. В динаміці захворюваності на кір простежується періодичність з мікроциклами в 2–3 роки. Піки захворюваності припадали на 1994, 1996, 1999, 2002 роки, а спад інфекції — на 1995, 1997, 2000, 2003.

З 39 адміністративних територій Донецької області за чотири проаналізовані роки кір реєструвався на 19, у тому числі у 12 містах з 21 та у 7 сільських районах з 18. Тобто, до епідемічного процесу було залучено 57,1 % міських пунктів та 38,9 % сільських районів. Інтенсивний показник захворюваності жителів міст в середньому склав 0,58 (коливався від 0,1 до 1,4), а сільського населення — 0,4 (коливався від 0,1 до 0,8), що в 1,45 рази менше ніж міського. Два роки поспіль випадки захворювань на кір відмічалися в таких великих населених пунктах як Горлівка, Маріуполь, Єнакієво, Краматорськ, Сніжне. В Донецьку корова інфекція реєструвалася щорічно на рівні 0,1–0,2 на 100 тис. нас., а в 2002 р. він підвищився до 2,3 на 100 тис. населення за рахунок захворюваності студентів медичного університету.

Аналіз вікової структури захворілих по області показав, що у 2000 р. хворіли діти трьох вікових груп: 3–4 роки — 1 випадок (інтенсивний показник 1,4), 5–6 років — 3 випадки (інтенсивний показник 3,6), у тому числі 2 з них — в сільській місцевості, та 7–9 років — 1 випадок (інтенсивний показник 0,6). В наступні роки захворюваність змістилася на більш старші вікові групи. В 2001 р. найбільш ураженою групою були діти 10–14 років (інтенсивний показник 3,0) та підлітки 15–19 років (інтенсивний показник 2,6). Випадки реєструвалися і в місті, і на селі (73,7 та 26,3 % випадків відповідно).

У 2002 р. на кір хворіли представники 8 вікових груп з 11 (табл. 1). Один випадок хвороби у дитини віком менше 1 року та 3 випадки у групі 3–4-річних склали найвищі інтенсивні показники (3,4 та 4,3 відповідно). Наступними по частоті були вікові групи 15–19 та 20–29 років. Та й у віковій структурі захворювань на кір разом вони займали майже 70 % від всіх випадків, зареєстрованих за рік. У 2003 р. поодинокі випадки реєструвалися серед осіб 10–14 років, 20–29 років та 30–39 років.

Узагальнені середньорічні показники інтенсивності та питомої ваги захворілих на кір в різних вікових групах за 2001–2003 рр. представлені в табл. 1 в розрізі міст, сіл та взагалі по області.

Аналіз вікової структури захворілих на кір показав, що контингентами епідемічного ризику відносно кору сьогодні є особи 10–14 та 15–19 років, які хворіють у 2,6–3,2 рази частіше сукупного населення. Високі показники у віковій групі 20–29 років зумовлені захворюваністю студентів цього віку у 2002 р.

Таблиця 1. Віковий розподіл захворілих на кір в Донецькій області за 2001–2003 рр. (в середньорічних показниках)

Вікові групи, роки	Показник захворюваності на 100 тис. відповідного контингенту			Питома вага захворілих різного віку в віковій структурі захворювань, %		
	по області	в містах	в сільських р-нах	по області	в містах	в сільських р-нах
До 1	1,13	1,40	—	1,2	1,4	—
1–2	0,57	0,67	—	1,2	1,4	—
3–4	1,43	1,72	—	3,6	4,2	—
5–6	1,26	1,57	—	3,6	4,2	—
7–9	0,97	1,10	—	4,8	5,6	—
10–14	1,52	2,70	0,60	17,9	19,4	8,3
15–19	1,83	1,50	3,57	22,6	18,1	50,0
20–29	1,36	1,48	1,29	39,3	41,7	25,0
30–39	0,19	0,12	0,53	4,8	2,8	16,7
40–49	—	—	—	—	—	—
50 і старше	0,04	0,05	—	1,2	1,4	—
Всього	0,58	0,73	0,43	100	85,7	14,3

Вивчення стану щепленості захворілих на кір дозволило встановити, що особи, імунізовані проти кору за віком згідно з національним календарем щеплень, склали 43,8 % захворілих. Серед захворілих на кір 13,5 % не мали щеплень зовсім, 11,2 % не отримали другого щеплення, 31,5 % не мали відомостей про щеплення.

В різних вікових групах стан щепленості відрізнявся і мав свої особливості (табл. 2). Серед дітей, що захворіли у віці до 2 років, один був нещеплений, бо не досяг декретованого віку (проблема материнського захисту, який зумовлений імунітетом осіб дітонароджувального віку), а другий — по причині відмови від щеплення.

Хворі дошкільного віку були у 80 % щепленими, у тому числі у 37,5 % з них від останньої імунізації минуло не більше 3 років, 62,5 % отримали вакцинацію 4–5 років тому. Питома вага захворілих школярів, які мали в анамнезі 2 протикорових щеп-

рактизується значно нижчими показниками. Але зниження захворюваності можна розцінювати як дійсне, тому що рівень підйому в 2002 р. (інтенсивний показник 0,94) в 1,8 рази нижчий за попередній підйом у 1999 р. (інтенсивний показник 1,7). Однак ми не виключаємо можливість наступного періодичного підйому корової інфекції. Прогнозуючи його через короткий час необхідно впроваджувати додаткові заходи боротьби з кором.

В області виділяються території, на яких захворюваність на кір не зустрічалась 5 і більше років — 7 міських (33,3 %) та 9 сільських (50 %). Населення у великих містах, де значно вища щільність проживання, більш розвинені економічні, соціальні, міграційні стосунки, значно активніше залучається до корового епідемічного процесу.

Контингентами епідемічного ризику відносно кору на сьогодні є особи 10–14 та 15–19 років, які хворіють у 2,6–3,2 рази частіше сукупного населення.

Таблиця 2. Стан щепленості захворілих на кір у Донецькій області в 2000–2003 рр.

Вікові групи, роки	Всього захворіло	Вакциновані		Ревакциновані		Не щеплені		Відомості відсутні	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
0–2	2					2	100		
3–6	10	8	80,0	–	–	2	20,0	–	–
7–14	20	–	–	14	70,0	3	15,0	3	15,0
15–19	19	3	15,8	13	68,4	–	–	3	15,8
20 і більше	38	7	18,4	4	10,5	5	13,2	22	57,9
Всього	89	18	20,2	31	34,8	12	13,5	28	31,5

лення, становила 70 %. Інтервал між вакцинацією та ревакцинацією у 37,5 % з них був скорочений до 3–4 років, у 64,3 % він склав 5 років. Строк від останнього щеплення до захворювання менше трьох років був у 21,4 %, 4–5 років — у 35,7 %, 6 та більше років — у 42,9 % цієї групи.

Питома вага захворілих 15–19-річних підлітків, котрі одержали 2 щеплення, становила 68,4 %. Лише одну вакцинацію в дитинстві (16–18 років тому) отримали 15,8 % захворілих на кір даного віку. Такою самою була питома вага осіб, в яких відсутні дані щодо щепного анамнезу.

Серед захворілих дорослих 57,9 % дорослих не мали відомостей про щеплення, 13,2 % були не імунізованими за документами, 18,4 % були вакциновані ще в дитинстві, 12,1 % були вакциновані та ревакциновані 12–14 років тому.

Обговорення результатів. Початковий етап запровадження заходів з елімінації кору в Донецькій області охоплює 2 роки періодичного спаду захворюваності, тому й ха-

У вікових групах з низьким рівнем захворюваності кір зустрічався лише в містах, а з високим — і в містах, і в сільських районах. Така тенденція залучення міських та сільських мешканців характерна для всіх проаналізованих років. Незважаючи на низькі абсолютні значення захворюваності на кір сільських мешканців (12 випадків — 14,3 % від всіх зареєстрованих у 2001–2003 рр.), інтенсивний показник захворюваності, особливо у віці 15–19 років, досить високий (табл. 1).

Епідеміологічний аналіз показав, що необхідні додаткові заходи щодо зниження захворюваності серед підлітків як міської, так і сільської місцевості. Впровадження додаткової ревакцинації проти кору серед старшокласників загальноосвітніх шкіл спільно з ревакцинацією проти краснухи та епідемічного паротиту в 15 років не буде викликати організаційних труднощів щодо її планування та проведення. А епідеміологічна та імунологічна ефективність комбінованих тривакцин проти кору, краснухи

та епідемічного паротиту на території України при вакцинації та ревакцинації у 6 років вже підтверджена [4].

Серед захворілих підлітків, щеплених згідно з календарем, інтервал між вакцинацією та ревакцинацією 3–4 роки (тобто скорочений інтервал) відмічено у 15,4 %, 5–9 років — у 53,8 %, 10 років і більше — 30,8 %. Від останнього щеплення до захворювання минуло не більше 3 років у 23,1 %, 4–5 років — у 15,4 %, 6 років і більше — у 61,5 % захворілих на кір осіб. Це свідчить про зниження штучного імунітету з віком і необхідність підкріплити його додатковою ревакцинацією в 15 років.

Відзначена в Донецькій області значна задіяність в епідемічному процесі щепленого населення (54 %) має місце і в цілому по Україні [5], тому що більше 90 % дитячого населення охоплено протикоровою імунізацією. Причини зниження штучного імунітету та виникнення кору у раніше щеплених осіб потребують більш детального вивчення. Можна припустити, що ними можуть бути нестандартність окремих серій вакцинних препаратів, або їх часткова інактивація при порушеннях умов транспортування, зберігання та використання, помилки в процесі щеплень, недотриманням регламентованого віку та інтервалів між щепленнями, зниженням штучного протикорового імунітету з плином часу, пригні-

чення імунологічної реактивності дитячого населення, особливо в такому екологічно несприятливому регіоні як Донбас. У зв'язку з цим, на нашу думку, необхідно удосконалити діючу систему епідеміологічного нагляду за кором, підвищувати ефективність моніторингу за здійсненням профілактичних щеплень та імунологічною структурою населення проти кору.

Висновки

1. Захворюваність на кір в Донецькій області має тенденцію до зниження, їй притаманна циклічність в 2–3 роки, тому не можна виключити можливість виникнення наступного епідемічного підйому в найближчі роки.

2. Віковий розподіл захворілих, висока інтенсивність залучення підлітків міської та сільської місцевості до епідемічного процесу дає змогу розцінювати їх як групу ризику.

3. Виникнення кору у щеплених осіб молодого віку, в яких інтервал між ревакцинацією та захворюванням склав 6 років та більше (43,0–61,5 % з них) свідчить про зниження штучного імунітету з віком.

4. Визначення 4 груп ризику в розвитку епідемічного процесу кору в Донецькій області на сучасному етапі вказує на необхідність впровадження чергової ревакцинації проти кору підлітків 15 років і в місті, і в селі.

Список літератури

1. Бектимиров Т.А. Вакцинопрофилактика кори на современном этапе. Новости вакцинопрофилактики 2001; 1 (13): 23–29.
2. Руководство по организации эпидемиологического надзора за корью и врожденной краснушной инфекцией в Европейском регионе. ВОЗ: Женева, 2003. 80 с.
3. Клименко Е.П., Попов В.Ф., Степанов Г.П. и др. Эпидемиологический анализ. М.: Медицина, 1983. 192 с.
4. Беломеря Т.А. Епідеміологічна характеристика кору, епідемічного паротиту, краснухи в умовах урбанізованого регіону та ефективність імунізації вакциною Тримовакс: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. К., 2002. 19 с.
5. Бобильова О.О., Бережнов С.П., Мухарська Л.М. та ін. Актуальність проблеми інфекційної захворюваності залишається. Сучасні інфекції 2003; 1: 3–8.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ЭПИДЕМИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА КОРИ В ДОНЕЦКОЙ ОБЛАСТИ

И.П. Колесникова, Т.А. Романенко, Т.А. Беломеря, О.О. Демкович

Эпидемиологический анализ заболеваемости корью в Донецкой области за 2000–2003 гг. выявил снижение заболеваемости в 4,8 раза по сравнению с 1994–1999 гг., более выраженное в сельской местности, высокую интенсивность поражения корью лиц 10–14 и 15–19 лет, вовлечение в эпидемический процесс привитых лиц в 54 % случаев. Это свидетельствует о необходимости введения очередной ревакцинации против кори подросткам 15 лет.

Ключевые слова: эпидемический процесс кори, группы риска, ревакцинация.

MODERN DISPLAYS OF EPIDEMIC PROCESS OF MEASLES IN DONETSK REGION

I.P. Kolesnikova, T.A. Romanenko, T.A. Belomerya, O.O. Demkovich

The epidemiology analysis of measles on the Donetsk region after 2000–2003 exposed the decline of morbidity in 4,8 times as compared to 1994–1999, more shown in rural locality, high intensity of defeat to measles of persons 10–14 and 15–19 years, involving in epidemic process persons in 54 %. It testifies to the necessity of introduction of next revaccination against a measles to the teenagers 15 years.

Key words: epidemic process of measles, risk group, revaccination.

Поступила 25.10.04

ГІГІЄНА

ВПЛИВ ВИРОБНИЧОГО СТАЖУ НА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ
З ТИМЧАСОВОЮ ВТРАТОЮ ПРАЦЕЗДАТНОСТІ РОБІТНИКІВ
У ВИРОБНИЦТВІ НАТУРАЛЬНОЇ ШКІРИ*І.В. Завгородній**Харківський державний медичний університет*

Оцінений вплив виробничого стажу працюючих у сучасному виробництві натуральної шкіри на основні показники захворюваності з тимчасовою втратою працездатності. Установлено, що провідними показниками, що характеризують вплив виробничого стажу, є показники випадків і днів непрацездатності. До декретованих груп працюючих слід віднести шкіряників зі стажем роботи від 5 до 9 років та від 10 до 14 років, тоді як при тривалості стажу від 1 до 4 років у працюючих формується стан адаптаційної стійкості до впливу комплексу несприятливих чинників шкіряного виробництва.

Ключові слова: виробництво натуральної шкіри, захворюваність з тимчасовою втратою працездатності, виробничий стаж.

Захворюваність з тимчасовою втратою працездатності (ЗТВП) є одним із критеріїв, що свідчить про вплив несприятливих професійних чинників на стан здоров'я працівників. Поглиблене вивчення рівня захворюваності та її структури за основними показниками з урахуванням професійної належності, віку, стажу та статі дає змогу, з одного боку, встановити групи (професійні, стажові, вікові, статеві) робітників з найвищим ризиком виникнення виробничо-обумовлених зрушень у стані здоров'я, з іншого боку, розробити адекватні заходи профілактики [1–3].

Матеріал і методи. Програма медико-статистичних досліджень з оцінки стану ЗТВП передбачала збір, аналіз та обробку первинних матеріалів (листоків непрацездатності) з наступним розрахунком показників захворюваності робітників виробництва натуральної хромової та підшовної шкіри на Харківському виробничому шкіряному об'єднанні. Вивчення ЗТВП проводилося за період часу з 1990 по 1995 рр. на масиві цілорічних осіб відповідно до методичних підходів [3, 4, 6]. Стандартизація показників ЗТВП проводилася за прямим методом [4].

Розрахунки показників ЗТВП (за 6 років) проводилися на масиві цілорічних осіб

основної виробничої групи, які безпосередньо знаходяться в умовах дії тих чи інших виробничих чинників (усього 5216 осіб), а також контрольної групи (усього 1156 осіб) відповідно з Міжнародною статистичною класифікацією хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я [7].

До основної виробничої групи були віднесені особи, праця яких пов'язана з виконанням провідних технологічних операцій в процесі оброблення натуральних шкір та отримання готового продукту в умовах впливу комплексу несприятливих виробничих чинників, а саме хімічних чинників, елементів важкої фізичної та напруженої праці, шкіряної пилуки. До контрольної групи були віднесені особи, виробнича діяльність яких не пов'язана з впливом несприятливих чинників шкіряного виробництва (економісти, інженери, програмісти і ін.).

Результати та їх обговорення. Перш за все, при вивченні впливу стажу роботи робітників в шкіряному виробництві на показники ЗТВП підлягав вивченню та аналізу показник осіб, що хворіли. Встановлено, що показник осіб основної групи, що хворіли, становив $(35,20 \pm 0,66)$ на 100 працюючих, у тому числі серед чоловіків $(33,70 \pm 0,84)$ та серед жінок $(37,50 \pm 1,07)$. Його рівень був вірогідно вищим за рівень показника осіб

контрольної групи, що хворіли, який становив усього ($24,40 \pm 1,26$) на 100 працюючих, у тому числі серед чоловіків ($16,1 \pm 1,9$) та жінок ($28,40 \pm 1,61$), що може переконливо свідчити про певний вплив умов праці шкіряників на стан здоров'я за критерієм цього показника ЗТВП (рис. 1).

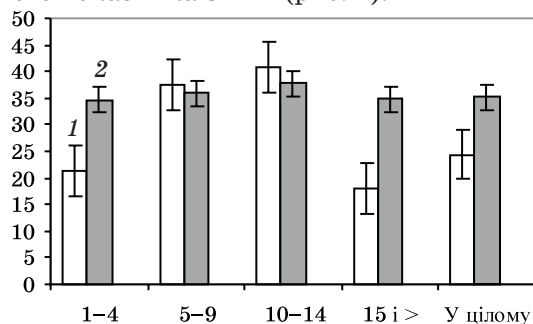


Рис. 1. Показник осіб, що хворіли, з урахуванням стажу:
1 — контрольна група; 2 — основна

Аналіз рівня показника осіб основної групи, що хворіли, з урахуванням виробничого стажу не дозволив встановити ніяких особливостей впливу тривалості стажу в шкіряному виробництві на цей показник.

На відміну від цього, серед осіб контрольної групи найвищий рівень цього показника були встановлені в стажових підгрупах від 5 до 9 років ($37,40 \pm 2,78$) усього та від 10 до 14 років ($40,70 \pm 2,61$) усього, а найнижчі значення були притаманні особам зі стажем 15 років і більше ($17,90 \pm 2,19$) усього. Слід відзначити, що вказані особливості були обумовлені зрушеннями цього показника лише в жінок відповідних стажових підгруп.

Іншим основним показником, який був використаний під час аналізу ЗТВП контингентів робітників, які працювали цілий рік, був показник випадків непрацездатності. Встановлено, що його рівень серед осіб основної групи становив ($63,5 \pm 1,1$), що вірогідно перевищувало такий в контрольній групі ($41,40 \pm 1,89$).

Якісна оцінка показника випадків непрацездатності за шкалою Е.Л. Ноткина [8] дозволяє кваліфікувати його рівень у осіб основної групи як нижче середнього, а у осіб контрольної групи — як дуже низький. При цьому рівень показника випадків непрацездатності у жінок основної групи ($70,90 \pm 1,86$) був вірогідно вищим у порівнянні з чоловіками ($58,60 \pm 1,36$). Аналогічна тенденція просліджувалась і серед осіб контрольної групи, а саме: жінки ($49,30 \pm 2,51$) та чоловіки ($24,90 \pm 2,58$) при умові, що рівні цього показника серед осіб контрольної групи були суттєво нижчими за показник осіб основної групи.

Аналіз залежності числа випадків непрацездатності з урахуванням виробничого стажу (рис. 2) довів, що особи основної групи з виробничим стажем від 10 до 14 років за період часу 1990–1995 років мали найвищий ($74,80 \pm 3,84$) рівень показника випадків непрацездатності у порівнянні з іншими стажовими підгрупами, а також з рівнем у цілому переважно за рахунок осіб жіночої статі ($85,7 \pm 5,76$). Найнижчим цей показник був у працюючих у даному виробництві 15 років та більше [($59,20 \pm 2,13$) у цілому; ($56,6 \pm 3,0$) чоловіки; ($61,60 \pm 3,01$) жінки].

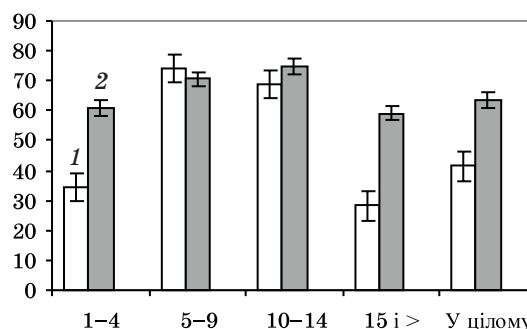


Рис. 2. Показник випадків непрацездатності з урахуванням стажу:
1 — контрольна група; 2 — основна

Особі контрольної групи характеризувалися найвищим рівнем показника випадків непрацездатності в стажовій підгрупі від 5 до 9 років ($74,20 \pm 6,39$). Найнижчі рівні цього показника ЗТВП реєструвалися в осіб контрольної групи зі стажем 15 років та більше ($28,20 \pm 2,97$).

Порівняльний аналіз рівня показника випадків непрацездатності в осіб основної групи з таким серед осіб контрольної групи (рис. 2) свідчив про те, що його рівень вірогідно перевищував контрольний у стажових підгрупах від 1 до 4 років [основна група ($60,90 \pm 1,56$); контрольна група ($34,30 \pm 2,46$)] та 15 років та більше [основна група ($59,20 \pm 2,13$); контрольна група ($28,20 \pm 2,97$)] як у цілому, так і окремо по чоловікам та жінкам. У інших стажових підгрупах основної виробничої групи лише особи чоловічої статі мали вірогідно вищий рівень показника випадків непрацездатності [стажова підгрупа від 5 до 9 років — основна група ($63,60 \pm 3,71$), контрольна ($28,60 \pm 9,04$), а також стажова підгрупа від 10 до 14 років — основна група ($63,50 \pm 5,05$), контрольна ($16,7 \pm 16,7$)].

Іншим показником загального характеру, який характеризує стан здоров'я шкіряників за критерієм ЗТВП є показник числа днів непрацездатності. Його розрахунок свідчить про те, що особи основної групи в

цілому мали (893 ± 78) дні втрати непрацездатності, у тому числі чоловіки (841 ± 97) та жінки (973 ± 130). Аналогічний показник у осіб, які віднесені до групи порівняння, знаходився на рівні в цілому (629 ± 140), у тому числі — чоловіки (400 ± 197) та жінки (738 ± 184), що вірогідно не відрізняється від рівня показника днів непрацездатності осіб основної групи завдяки досить великому значенню помилки показника. Якісна оцінка показника днів непрацездатності за шкалою Е.Л. Ноткина [8] свідчить про належність цього показника осіб основної групи до середнього рівня показників, у той час коли його рівень у осіб контрольної групи знаходився на рівні нижче середнього.

Залежність рівня показника днів непрацездатності від стажу в даному виробництві (рис. 3) свідчить про те, що найвищі рівні захворюваності (усього) працівників основної групи за критерієм цього показника були притаманні особам зі стажем від 10 до 14 років (1019 ± 267) та від 5 до 9 років (990 ± 199). Що стосується статі працюючих основної групи, то дещо вищими були рівні цього показника днів непрацездатності осіб жіночої статі в порівнянні з чоловіками по всіх стажових підгрупах.

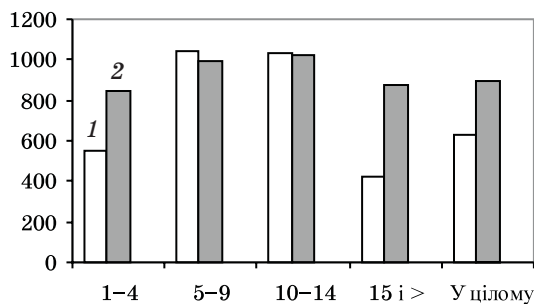


Рис. 3. Показник днів непрацездатності з урахуванням стажу:
1 — контрольна група; 2 — основна

Особи контрольної групи всього мали значно нижчий показник днів непрацездатності в стажових підгрупах від 1 до 4 років (550) та 15 років та більше (424) в порівнянні з таким у осіб основної групи. Прослідкувалась тенденція до більш високих рівнів показника днів непрацездатності в стажових підгрупах від 5 до 9 років та від 10 до 14 років (1044 та 1033 відповідно), які були навіть вищими, ніж такі у осіб основної групи. Як і серед осіб основної групи, у контрольній групі рівень показника днів непрацездатності був дещо вищим у жінок, крім стажової підгрупи 15 років та більше, де спостерігалась протилежна тенденція.

Похідним від показників кількості випадків та днів непрацездатності є показник

середньої тривалості одного випадку захворювань, який також був врахований при аналізі стану ЗТВП. Його розрахунок стосовно осіб основної групи дозволив встановити, що середня тривалість одного випадку захворювання всього складає ($14,1 \pm 0,01$), у тому числі в чоловіків ($14,3 \pm 0,03$) та жінок ($13,7 \pm 0,02$). Рівень показника серед осіб контрольної групи складає ($15,2 \pm 0,04$), у тому числі в чоловіків ($16,1 \pm 0,05$) та жінок ($15,0 \pm 0,03$), що вірогідно перевищує відповідні рівні серед осіб основної групи.

Залежність рівня показника середньої тривалості одного випадку захворювань від виробничого стажу наведена на рис. 4. Стосовно осіб основної групи можна відзначити, що вірогідно найвищий рівень показника реєструвався в стажовій підгрупі 15 років та більше [усього ($14,8 \pm 0,06$); чоловіки ($16,3 \pm 0,06$); жінки ($13,5 \pm 0,09$)]. У осіб, що віднесені до групи порівняння, найвищим був показник у стажовій підгрупі 1–4 роки ($16,0 \pm 0,09$). Показник середньої тривалості одного випадку захворювань осіб основної групи знаходиться на вірогідно більш низьких рівнях по всіх стажових групах, крім групи 5–9 років, у порівнянні з особами контрольної групи.

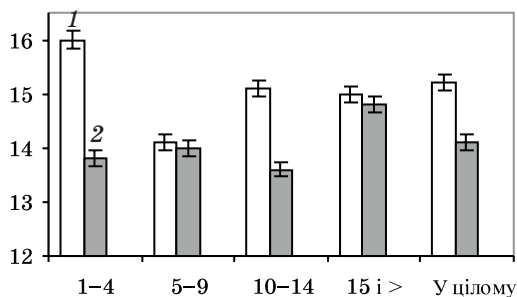


Рис. 4. Показник середньої тривалості одного випадку захворювань з урахуванням стажу:
1 — контрольна група; 2 — основна

Висновки

Таким чином, аналіз залежності ЗТВП робітників від виробничого стажу в умовах впливу комплексу несприятливих чинників виробництва натуральної шкіри дозволив встановити, що:

1. До показників ЗТВП, які характеризують залежність захворюваності робітників від тривалості стажу у виробництві натуральної шкіри слід віднести показники випадків непрацездатності та днів непрацездатності.

2. Декретованими групами робітників шкіряного виробництва слід вважати робітників зі стажем від 5 до 9 років та від 10 до 14 років виходячи з найвищих значень показників випадків непрацездатності та днів

непрацездатності у осіб основної групи саме у ці періоди виробничої діяльності, які співпадають з процесами становлення виробничо-обумовлених станів.

3. З урахуванням вірогідно нижчих значень показника середньої тривалості одного випадку захворювань осіб основної групи у

порівнянні з контролем при тривалості виробничого стажу від 1 до 4 років та від 10 до 14 років можна припустити наявність стану адаптаційної стійкості, що формується вже протягом перших чотирьох років праці в умовах впливу комплексу несприятливих чинників виробництва натуральної шкіри.

Список літератури

1. Еремеева Л.А., Сеницына Е.Л., Фишер Р.Т. Профессиональные заболевания кожи и сигмы у рабочих кожевенных заводов: Научные труды института. Ленинград: Ленинградский институт усовершенствования врачей, 1971; 98: 104–109.
2. Гарина М.Г., Мостипака Л.К., Оборнев Л.Е., Дорохова Е.Т., Коваленко А.И. Методика изучения влияния социально-гигиенических факторов на здоровье трудящихся промышленных предприятий. Лікарська справа 1993; 5–6: 47–51.
3. Чеботарев А.Т., Наумова А.П. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности рабочих при подземной и открытой добыче руд. Медицина труда и промышленная экология 1998; 2: 21–26.
4. Догле Н.В., Юркевич А.Я. Заболеваемость с временной утратой трудоспособности. М.: Медицина, 1984. 183 с.
5. Кучерин Н.А. Снижение временной нетрудоспособности на промышленных предприятиях. Л.: Медицина, Ленинградское отделение, 1991. 256 с.
6. Шахгельдянц А.Е. Лечебно-профилактическая помощь рабочим промышленных предприятий. М: Медицина, 1978. 168 с.
7. Міжнародна статистична класифікація хвороб та споріднених проблем охорони здоров'я. Десятий перегляд. Всесвітня організація охорони здоров'я, Женева. Український інститут громадського здоров'я та видавництво «Здоров'я». 1998. 817 с.
8. Ноткин Е.Л. Об углубленном анализе данных заболеваемости с временной нетрудоспособностью. Гигиена и санитария 1979; 5: 40–46.

ВЛИЯНИЕ ПРОИЗВОДСТВЕННОГО СТАЖА НА ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ С ВРЕМЕННОЙ УТРАТОЙ ТРУДОСПОСОБНОСТИ РАБОТАЮЩИХ В ПРОИЗВОДСТВЕ НАТУРАЛЬНОЙ КОЖИ

И.В. Завгородний

Оценено влияние производственного стажа работающих в современном производстве натуральной кожи на основные показатели заболеваемости с временной утратой трудоспособности. Установлено, что ведущими показателями, которые характеризуют влияние производственного стажа, являются показатели случаев и дней нетрудоспособности. К декретированным группам работающих следует отнести кожевников со стажем работы от 5 до 9 лет и от 10 до 14 лет, тогда как при длительности стажа от 1 до 4 лет у работающих формируется состояние адаптационной устойчивости к воздействию комплекса неблагоприятных факторов кожевенного производства.

Ключевые слова: производство натуральной кожи, заболеваемость с временной утратой трудоспособности, производственный стаж.

THE INFLUENCE OF THE DURATION OF WORK IN MODERN MANUFACTURE OF NATURAL LEATHER ON THE BASIC PARAMETERS OF MORBIDITY WITH TEMPORARY LOSS OF WORK ABILITY

I.V. Zavgorodniy

The influence of the duration of work in modern manufacture of natural leather on the basic parameters of morbidity with temporary loss of work ability is evaluated. It was established that the leading parameters characterizing this influence are the number of cases and days of invalidity. The tanners working from 5 to 9 years and from 10 to 14 years should be regarded as groups of special adaptation where as in those working 1 — 4 years. The state of adaptation stability to the influence of the complex of unfavorable factors of tanning production is formed.

Key words: manufacture of a natural leather, morbidity with temporary loss of work ability, duration of work.

Поступила 12.10.04

СОЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА

ІННОВАЦІЙНІ ПЕРЕТВОРЕННЯ — ШЛЯХ ДО ЯКІСНИХ ЗМІН У СИСТЕМІ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

Д.В. Карамішев, В.А. Огнєв

Національна академія державного управління при Президенті України

Харківський регіональний інститут

Харківський державний медичний університет

Значна роль у процесі інноваційних перетворень системи охорони здоров'я повинна приділятися новим методам якісної оцінки результатів діяльності на усіх відповідних рівнях надання медичної допомоги. Єдино правильним кроком до стандартизації охорони здоров'я є зміна історичних стереотипів і перехід до домінуючих принципів доказової медицини. Доказова медицина, формулярна система та інші інноваційні напрямки являють собою єдину об'єктивну інформаційно-методологічну доктрину, здатну підняти вітчизняну охорону здоров'я на якісно новий рівень. Обговорюються державні соціальні стандарти, державні соціальні гарантії та базовий державний соціальний стандарт.

Ключові слова: *інноваційні перетворення, охорона здоров'я, стандартизація охорони здоров'я, доказова медицина.*

Метою інноваційних перетворень в системі охорони здоров'я слід вважати перш за все створення ефективних механізмів державного регулювання якості медичної допомоги, шляхом системної перебудови галузі, формування єдиного нормативно-правового простору та інформаційно-методологічної доктрини розвитку охорони здоров'я. Пошук відповіді на питання про те, яку ж медичну допомогу можна назвати якісною приведе до схем формалізованих стандартів медичної допомоги.

Грунтуючись на підходах, що прийняті для оцінки якості медичної допомоги, медичні стандарти класифікують у такий спосіб:

- стандарти структури, за якими визначаються стандарти на ресурси охорони здоров'я: матеріально-технічне забезпечення, кадри; стандарти організації медичних служб й установ;

- стандарти процесу, за якими визначають технологію лікування й діагностики [1]. Медико-технологічні стандарти регламентують власне процес надання медичної допомоги; стандарти програм медичної допомоги — проведення комплексу медичних заходів визначеним групам пацієнтів; медико-економічні стандарти — стандарти програм із закладенням розрахункової вартості комплек-

су послуг, пропонованих для надання пацієнтам; стандарти медикаментозного забезпечення — формуються шляхом розробки спеціального формуляра, тобто формулярного списку лікарських засобів за кожним захворюванням в розрізі клініко-фармакологічних груп.

Упровадження галузевих уніфікованих стандартів медичних технологій лікувально-діагностичного процесу стаціонарної допомоги спрямоване на забезпечення хворому гарантованого рівня й обсягу медичної допомоги відповідної якості, нижче якого надання медичної допомоги в лікувально-профілактичних установах України є неприпустимим.

Структура стандартів лікувально-діагностичного процесу включає: найменування нозологічних форм та їхніх груп відповідно до Міжнародної класифікації хвороб десятого перегляду; перелік і кратність обов'язкових досліджень з урахуванням відповідного рівня надання медичної допомоги в лікувально-профілактичних закладах; перелік лікувальних заходів відповідно до рівня надання медичної допомоги в лікувально-профілактичних закладах; вимоги до результатів лікування; середню тривалість лікування.

Охорона здоров'я, як галузь народного господарства, повинна фінансуватися за розрахованими соціально-економічними нормативами, що умовно поділяються на 3 групи: стандарти, які у кількісному вираженні відображають рівень необхідної медичної допомоги (наприклад, число повторних електрокардіографічних обстежень, аналізів крові протягом перебування в стаціонарі); нормативи ресурсного забезпечення, розраховані на 1 000 відвідувань, на 10 000 тис. мешканців (кількість ліжок в лікарні, кількість лікарів і т. ін.); нормативи трудовитрат медичного персоналу [2].

Система відомчого контролю якості медичної допомоги покликана здійснювати:

- оцінку стану й використання кадрових і матеріально-технічних ресурсів лікувально-профілактичних закладів (тобто контроль структурної якості допомоги, що надається медичними установами в цілому);

- оцінку професійної якості медичних працівників шляхом здійснення атестації персоналу;

- експертизу процесу надання медичної допомоги конкретним пацієнтам (тобто контроль технологічного компонента якості медичної допомоги);

- виявлення й обґрунтування дефектів, лікарських помилок й інших факторів, що спричинили негативну дію й потягли за собою зниження ефективності медичної допомоги;

- підготовку рекомендацій для керівників лікувально-профілактичних закладів й органів управління охороною здоров'я, спрямованих на попередження лікарських помилок і дефектів у роботі й сприяє підвищенню якості та ефективності медичної допомоги;

- вивчення задоволеності пацієнтів від їхньої взаємодії із системою охорони здоров'я (контроль якості результату);

- розрахунок й аналіз показників, які характеризують якість й ефективність медичної допомоги;

- вибір найбільш раціональних рішень стосовно управління, проведення оперативних коригувальних впливів і контроль реалізації управлінських рішень [2].

Певну роль у забезпеченні стабільності діяльності системи та підвищенні якості медичної допомоги можуть надати стандарти медичної допомоги, особливо за системою управління якістю на основі міжнародних та вітчизняних стандартів, тому що вони сприяють значному зростанню єдиного підходу до тактики лікарів при окремих захворюваннях та лікувально-діагностичного процесу в цілому, послідовності в роботі ам-

булаторно-поліклінічних і лікарняних закладів на етапах лікування пацієнтів та їх реабілітації, а також дозволяють відпрацювати цілісну систему технологічних процесів в Міністерстві охорони здоров'я [3].

Законодавством визначені такі загальні поняття, як державні соціальні стандарти, державні соціальні гарантії та базовий державний соціальний стандарт [4].

Державні соціальні стандарти — встановлені законами, іншими нормативно-правовими актами соціальні норми й нормативи або їх комплекс, на базі яких визначаються рівні основних державних соціальних гарантії.

Державні соціальні гарантії — встановлені законами мінімальні розміри норм праці, доходів громадян, пенсійного забезпечення, соціальної допомоги, розміри інших видів соціальних виплат, установлені законами та іншими нормативно-правовими актами, які забезпечують рівень життя не нижчий від прожиткового мінімуму.

Базовим державним соціальним стандартом є прожитковий мінімум, установлений законом, на основі якого визначаються державні соціальні гарантії та стандарти в сферах доходів населення, житлово-комунального, побутового, соціально-культурного обслуговування, охорони здоров'я та освіти.

До державних соціальних нормативів у сфері охорони здоров'я включаються:

- перелік та обсяг гарантованого рівня медичної допомоги громадянам у державних і комунальних закладах охорони здоров'я;

- нормативи надання медичної допомоги, що включають обсяг діагностичних, лікувальних та профілактичних процедур;

- показники якості надання медичної допомоги;

- нормативи пільгового забезпечення окремих категорій населення лікарськими засобами та іншими спеціальними засобами;

- нормативи забезпечення стаціонарною медичною допомогою;

- нормативи забезпечення медикаментами державних і комунальних закладів охорони здоров'я;

- нормативи санаторно-курортного забезпечення;

- нормативи забезпечення харчуванням у державних і комунальних закладах охорони здоров'я [4].

Система стандартизації медичної допомоги все більше орієнтується на розробку алгоритмів, протоколів і клінічних посібників, які допомагають лікарю ефективно діяти в конкретних клінічних ситуаціях, уни-

каючи неефективних і помилкових втручань [5]. Клінічний протокол на сучасному етапі є ефективною формою стандартизації медичної допомоги. Це порядок лікування, що охоплює весь комплекс необхідних елементів медичної допомоги. Основна вимога до клінічного протоколу полягає в тому, що запропонований клініцистами метод повинен бути не лише терапевтично ефективним, безпечним, фінансово раціональним, але й доказовим [6].

Найперспективнішим методом розробки клінічних посібників в економічно розвинутих країнах є використання досягнень медицини, заснованих на доказах. Такий принцип був зумовлений швидким збільшенням обсягу наукової інформації й отримав назву «науково обґрунтована медична практика», або «доказова медицина» (evidence based medicine) [7]. Протягом століть медицина керувалася рекомендаціями найвідоміших і найавторитетніших лікарів, які були напрацьовані ними на основі особистого професійного досвіду. Напевне, на той час, з відповідним йому рівнем розвитку науки, це був правильний, адекватний підхід. Нині, в еру складних медичних технологій, впровадження новітніх методів і способів лікування, розмаїття лікарських засобів, медична практика має бути обґрунтованою, науково виваженою та побудованою на принципах доказової медицини.

Єдино правильним кроком до стандартизації охорони здоров'я є зміна історичних стереотипів і перехід до домінуючих принципів доказової медицини. Під поняттям «доказова медицина» мається на увазі сумлінне, чітке й розумне використання доведених положень, результатів систематичних клінічних досліджень під час прийняття рішень щодо лікування хворих у шкідливому конкретному випадку. Доказова медицина — це новий підхід, напрямок або технологія збору, аналізу, узагальнення й інтерпретації наукової інформації. Основна мета впровадження принципів доказової медицини в практику охорони здоров'я — оптимізація якості надання медичної допомоги з погляду безпеки, ефективності, вартості й ін. значимих факторів. Термін «evidence-based medicine» уперше був запропонований в 1990 р. групою канадських учених з Торонто [8]. Жоден практичний лікар не має достатнього досвіду, який дозволяє вільно орієнтуватися у всьому різноманітті клінічних ситуацій. Можна покладатися на думки експертів, авторитетні керівництва й довідники, однак це не завжди надійно через так називаний ефект запізнювання.

Основні тенденції розвитку медицини визначають наступні фактори: глобалізація інформаційних процесів; велика кількість проведених медичних досліджень; широкий спектр лікарських засобів на фармацевтичних ринках; збільшення потоку медичної інформації (видається близько 40 000 медичних журналів, що публікують приблизно 2 млн статей щорічно); надмірні витрати засобів у системі охорони здоров'я. Ці основні тенденції визначають наступні потреби практичної медицини: необхідність критичної оцінки інформації, призначеної для практичних лікарів і керівників охорони здоров'я; вибір системних підходів для прийняття рішень у медицині (лікувальних, діагностичних, управлінських та ін.) [9].

Значна роль у процесі інноваційних перетворень системи охорони здоров'я повинна приділятися новим методам якісної оцінки результатів діяльності на усіх відповідних рівнях надання медичної допомоги. Метааналіз — це метод, що дозволяє об'єднати результати незалежних досліджень. Якісний метааналіз припускає вивчення всіх досліджень, присвячених відповідній проблемі, оцінку неоднорідності й визначення інформативності основних результатів [10]. У цей час органи керування охороною здоров'я й страхові організації промислово розвинених країн, приймаючи рішення, керуються висновками й рекомендаціями отриманими в результаті метааналіза, від спеціальних формулярних комітетів, які є складовою частиною національних формулярних систем. Формулярна система — якісно новий підхід до рішення проблеми раціонального використання ліків, що повинен стати елементом державної політики в сфері обігу ліків. Формулярна система містить у собі низку компонентів, а саме: формулярну комісію, формулярний список ліків (формуляр), стандарти (протоколи) якості лікування, програму оцінки використання ліків. Основним завданням формулярної системи є гарантія забезпечення хворих якісним лікуванням; заснована на визначенні й розробці проблемно-орієнтованих і зроблених методів раціональної фармакотерапії розповсюджених захворювань. В основі формуляра лежать погоджені й прийняті на міжнародному й державному рівні практичні рекомендації (стандарти) лікування, доказово обґрунтований підхід до ведення раціональної фармакотерапії, дані дослідження рівня споживання ліків і вартості лікування кожного захворювання. Формуляр носить обмежувальний характер і заохочує використання тільки тих лікарських засо-

бів, які включені в нього. Цим досягається значне скорочення номенклатури ліків, підвищується терапевтична віддача й спрощується процес лікарського забезпечення. На рівні міста (області) мається на увазі створення формулярного терапевтичного комітету, відповідального за розробку обмеженого списку лікарських засобів, затверджених для використання й закупівель місцевими лікувальними установами. В ідеалі такий список складається шляхом ретельного аналізу структури захворюваності (по кожній окремії нозології) з урахуванням регіональної специфіки. По закінченні формування формулярного списку він затверджується формулярним комітетом і видається наказ про обов'язковість використання формуляра лікарями й особами, відповідальними за закупівлю лікарських препаратів. Таким чином формуляр стає документом обов'язковим для виконання. Формулярний список переглядається формулярним комітетом не менш, ніж один раз на рік.

Національна формулярна система є багаторівневою структурою: національний формуляр, регіональний формуляр, формуляр лікувального закладу. Розвиток соціально-орієнтованої охорони здоров'я в умовах ринкової економіки диктує порядок із впровадженням нових медичних технологій і створення Національного формулярного комітету. Формулярний комітет — робоча група компетентних фахівців, відповідальних за всі аспекти роботи формулярної системи. Національний формуляр може бути основою політики раціонального використання лікарських засобів. Перехід до доказової медицини й прийняття національної формулярної системи можна зрівняти з визначенням «чітких правил гри» і введенням «єдиної валюти» в охороні здоров'я.

Держава повинна чітко контролювати інноваційну діяльність паралельно розвиваючи всілякі програми підтримки стратегічно важливих і перспективних проєктів, які можуть сприяти переходу системи охорони здоров'я на якісно новий рівень розвитку. Наприклад, доцільним було б створення галузевої комп'ютерної мережі «Укрмеднет», що повинна була б віртуально з'єднати регіональні органи й Міністерство охорони здоров'я у єдину інформаційну систему зі створенням умов ефективного менеджменту [11]. Тим більше, що законодавство останнім часом достатньо просунулось у цьому напрямку. А саме, йде мова про міжгалузеву комплексну програму «Здоров'я нації» [12]. У програмі говориться про створення єдиної системи інформаційного забез-

печення охорони здоров'я, розвитком інформаційних мереж, використанням системи наукової медичної інформації, удосконаленням медико-статистичної служби. Програма має на увазі поліпшення медикаментозного й матеріально-технічного забезпечення галузі відповідно до стандартів і з урахуванням необхідності досягнення гарантованого державою обсягу безоплатної медичної допомоги громадянам у державних і комунальних закладах охорони здоров'я.

З метою поліпшення забезпечення населення й закладів охорони здоров'я якісними, високоефективними, безпечними та доступними лікарськими засобами й виробами медичного призначення, створення сприятливих умов для розвитку вітчизняної фармацевтичної промисловості, а також удосконалення механізму реалізації державної політики в цій сфері необхідно визначити забезпечення доступності для населення лікарських засобів і виробів медичного призначення, стимулювання розвитку їх виробництва в Україні та підвищення ефективності державного контролю якості зазначених засобів і виробів одним із пріоритетних напрямів реалізації державної політики в сфері охорони здоров'я [13].

Найбільш важливою на сьогоднішній день проблемою є проблема формування ефективного науково-виробничого комплексу, здатного вивести систему охорони здоров'я зі стану стагнації шляхом проведення структурної й функціональної політики в цьому напрямку, створенні діючих організаційно-економічних механізмів реформування галузі. Медична наука повинна мати свій вихід у виробництво вітчизняної конкурентноспроможної медичної техніки, лікарських засобів і виробів медичного призначення. У зв'язку з цим першорядним завданням держави є максимальне сприяння кооперації науки—освіти—наукомісткого виробництва, для того, щоб дослідження носили прикладний характер і були дійсно потрібними. А поки, на жаль, ми маємо великий розрив між цими трьома складовими, а звідси й нерозуміння й відсутність зацікавленості науки в перспективних кадрах з вузів, а виробництва в талановитих учених, здатних зробити його наукомістким, що приносить прибуток і конкурентноспроможним на світовому ринку.

Таким чином, доказова медицина, формулярна система та інші інноваційні напрямки являють собою єдину об'єктивну інформаційно-методологічну доктрину, здатну підняти вітчизняну охорону здоров'я на якісно новий рівень. Ось чому не-

обхідно створити та сформувавши єдиний нормативно-правовий простір з консолідацією сил та засобів при дотриманні принципів їх цільового призначення, наукової

обґрунтованості, територіальної доступності та соціальної справедливості і тим самим сприяти інтеграції України у Європейське співтовариство [14].

Список літератури

1. Наказ Міністерства охорони здоров'я України від 27 липня 1998 р. № 226 «Тимчасові галузеві уніфіковані стандарти медичних технологій діагностично-лікувального процесу стаціонарної допомоги дорослому населенню в ЛПУ України». К.: МОЗ, 1998.
2. *Голяченко О.М., Сердюк А.М., Приходський О.О.* Соціальна медицина, організація та економіка охорони здоров'я. Тернопіль–Київ–Вінниця: Джура, 1997. 327 с.
3. *Журавель В.В., Мегедь В.М., Гаврилова Т.П.* Соціально-економічна політика як напрямок реформування системи охорони здоров'я: Мат. наук.-практич. конф. «Формування та реалізація регіональної політики в галузі охорони здоров'я», 25–26 квітня 2002 р. Одеса, 2002. 350 с.
4. Закон України «Про державні соціальні стандарти та державні соціальні гарантії» від 5 жовтня 2000 р. № 2017-III. ВВР. 2000; 48: 409.
5. *Степаненко А.* Сучасні принципи стандартизації в медицині. Ліки України 2003; 4: 57–58.
6. *Лехан В., Гук А.* Методичні підходи до розробки медичних стандартів. К., 2000. 24 с.
7. *Sackett D.L., Haynes R.B., Guyatt G.H.* Clinical Epidemiology: a Basic Science for Clinical Medicine. V. Edn., Little, Brown & Co., 1991: 305–306.
8. *Alain Li Wan Po.* Evidence-Based Pharmacotherapy. The Pharmaceutical. 1996; March 2, 256: 308–312.
9. Аналіз можливостей працевлаштування медичних працівників в Україні. К.: Академпрес, 2004: 48–49.
10. *Юрьев К.Л., Логановский К.Н.* Доказательная медицина. Кокрановское сотрудничество. Укр. мед. часопис 2000; 6: 20.
11. *Яблунчанский М.Г.* Фантазії на тему радника. Харків: Основа, 2000. 80 с.
12. Міжгалузєва комплексна програма «Здоров'я нації» на 2002–2011 рр.: Затверджена Постановою Кабінету Міністрів України від 10 січня 2002 р. № 14. К.: МОЗ України, 2002.
13. Указ Президента України «Про заходи щодо поліпшення забезпечення населення лікарськими засобами і виробами медичного призначення, а також підвищення ефективності державного управління у цій сфері» від 7 лютого 2003 р. № 91/2003. Офіц. вісн. України. 2003; 7, 277.
14. *Карамышев Д.В.* Концепція інноваційних перетворень: міжгалузєвий підхід до реформування системи охорони здоров'я (державно-управлінські аспекти): Моногр. Харків: Вид-во ХарПІ НАДУ «Магістр», 2004. 304 с.]

ИННОВАЦИОННЫЕ ПРЕОБРАЗОВАНИЯ — ПУТЬ К КАЧЕСТВЕННЫМ ПЕРЕМЕНАМ В СИСТЕМЕ ОХРАНЫ ЗДОРОВЬЯ

Д.В. Карамышев, В.А. Огнев

В процессе инновационных преобразований системы охраны здоровья важная роль принадлежит новым методам качественной оценки результатов деятельности на всех уровнях оказания медицинской помощи. Единственно правильным шагом до стандартизации охраны здоровья является смена исторических стереотипов и переход к доминирующим принципам доказательной медицины. Доказательная медицина, формулярная система и другие инновационные направления представляют собой единую объективную информационно-методологическую доктрину, способную поднять отечественную охрану здоровья на качественно новый уровень. Обсуждаются государственные социальные стандарты, государственные социальные гарантии и базовый государственный социальный стандарт.

Ключевые слова: инновационные преобразования, охрана здоровья, стандартизация охраны здоровья, доказательная медицина.

INNOVATIVE TRANSFORMATIONS ARE THE WAY TO QUALITATIVE CHANGES IN THE SYSTEM OF HEALTH PROTECTION

D.V. Karamyshev, V.A. Ognev

During innovative transformations of health protection system, the important role belongs to new methods of quality standard of activity at all levels of rendering medical care. It is unique correct step before standardization of health protection is the changing of historical stereotypes and transition to dominating principles of evidence based medicine. The evidence based medicine, formular system and other innovative directions represent uniform objective informational-methodological doctrine, capable to lift health protection system in qualitatively new level. The state social standards, the state social guarantees and the base state social standard are discussed.

Key words: innovative transformations, health protection, standardization of health protection, evidence based medicine.

Поступила 01.12.04

СИСТЕМА БАГАТОКАНАЛЬНОСТІ ФІНАНСУВАННЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я В КОНТЕКСТІ ЗАПРОВАДЖЕННЯ В УКРАЇНІ ДЕРЖАВНО-КОМУНАЛЬНОЇ МОДЕЛІ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

В.В. Рудень

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Обговорюється питання необхідності створення системи багатоканальності у фінансуванні охорони здоров'я в контексті запровадження в Україні державно-комунальної моделі надання медичної допомоги населенню. Запропоновані основні концептуальні підходи, напрямки та шляхи до системи багатоканальності фінансування галузі, виходячи, власне, із багатосекторності медичної допомоги, яка базувалася б на таких принципах організації як доступність, соціальна рівність, справедливість та солідарність, що відповідає б європейському стандарту в цьому питанні.

Ключові слова: система охорони здоров'я, медична допомога, фінансування, державно-комунальна модель, безоплатність, багатоканальність фінансування

Сьогодні, в своїй більшості — медична громадськість, політики, державні діячі законодавчих та виконавчих органів влади різних рівнів та пересічні громадяни України є свідомі того, що наша суверенна і незалежна держава, аж ніяк не в стані реально забезпечити нашим громадянам конституційну норму в питанні «...безоплатності медичної допомоги в державних та комунальних закладах охорони здоров'я» [7]. Адже відомим є той факт, що будь-яка країна з ринковими перетвореннями на це не має та ніколи не матиме в достатньому обсязі бюджетних грошей і, як правило, така країна перекладає через відповідні механізми, в своїй більшості, вирішення соціальних питань (пенсії, медична допомога, нещасні випадки та інше — страхування; навчання, житло і т. д. — кредити, тощо) за кошти як фізичних, так і юридичних осіб.

Зокрема, для вирішення проблеми достатності фінансування охорони здоров'я, у більшості економічно розвинутих країнах світу на законодавчому рівні реалізується принцип «солідарності у фінансуванні та отриманні медичних послуг». Це дозволяє їм до системи охорони здоров'я, окрім фінансових коштів держави, додатково залучати кошти працюючого населення, працівників, фізичних та юридичних осіб, різноманітні благодійні пожертви тощо і створити, тим самим, доволі ефективну та дієву систему багатоканальності щодо фінансування медичної допомоги у різноманітних її модифікаціях. Необхідно при цьому зауважити, що в усіх країнах з ринковими перетвореннями збережена гарантія держави в на-

данні кожному громадянину «відповідного» обсягу медичних послуг, тобто збережена загальна доступність населення до певного переліку медичних послуг.

Щодо питання вирішення додаткових джерел фінансування у діючій системі охорони здоров'я України, то тут необхідно визнати той факт, що в незалежній нашій країні обіцянки та конституційні зобов'язання держави в питаннях збереження та зміцнення здоров'я нації на кшталт «безоплатності медичної допомоги» — в країні яка стала на шлях ринкових перетворень, та нерішучість в цьому питанні уряду носить декларативний характер, а не послідовну державну політику в галузі охорони здоров'я, тоді як ряд наукових напрацювань фахівців лишаються тільки «на папері».

Не дивлячись вже на дванадцятирічний період «реформування чи реорганізації» системи охорони здоров'я в країні так і не було досягнуто «бажаного» та «реального».

До числа невдач при «проведенні реформ» доречно віднести і те, що відсутня орієнтація системи охорони здоров'я на профілактику і ранню діагностику хвороб; кількість хворих серед населення України щорічно збільшується; зростає хронізація різних видів захворюваності, що робить такі хвороби більш складними і дороговартісними в лікувально-діагностичному процесі; морально застарілі медичні технології та неналежний розвиток медичної науки; не проведено системної реструктуризації галузі з акцентом на первинний рівень надання медичної допомоги, де основною дійовою особою повинен стати лікар загальної практи-

ки (сімейний лікар); низький рівень ефективності медичних закладів та якість управління ними; непроведення денаціоналізації частини державних та комунальних медичних закладів; значна централізація фінансових коштів на всіх рівнях управління; перекладання витрат на лікарські засоби на плечі хворих (сім'ї, родини); розрахунок фінансування медичних закладів різних рівнів з бюджету відбувається на число відвідувань та ліжко-день; з державного бюджету так і фінансується ряд відомчих медичних закладів, що в своїй більшості дублюють процес надання медичної допомоги в державних і комунальних закладах охорони здоров'я, робить медичну допомогу затратною.

Окрім того, добровільне медичне страхування та суспільно-солідарний принцип фінансування медичної допомоги роблять в Україні перші кроки і в загальній структурі фінансування медичних послуг становлять мізерну частину тощо.

Все це, та багато чого іншого, засвідчують, що бюджет держави не в стані забезпечити належне фінансування охорони здоров'я і, власне, така ситуація в системі медичного забезпечення вимагає на сьогодні пошуку та опрацювання в Україні безальтернативних шляхів залучення до фінансування охорони здоров'я додаткових коштів.

Наша думка в цьому наступна: якщо не будуть позитивно вирішені в системі охорони здоров'я фінансові питання, ніяка реорганізація чи реформа галузі не буде ефективною, оскільки рушійною силою в процесі ринкових перетворень галузі є достатнє фінансове забезпечення для отримання медичної допомоги як самого населення (принцип фінансування на одного мешканця), так і медичних закладів/медичного персоналу.

Шлях ефективних фінансових перетворень в системі охорони здоров'я в нашій країні на сьогодні є заблокований відомою всім нам статтею 49 Конституції України (1996 рік) в частині «...безоплатності медичної допомоги у державних та комунальних закладах охорони здоров'я» [7] та рішенням Конституційного суду України з приводу офіційного трактування положення частини третьої статті 49 Конституції України від 29 травня 2002 року за № 10-рп/2002, справа № 1-13/2002, де сказано, що «... медична допомога надається всім громадянам незалежно від її обсягу без попереднього, поточного чи наступного розрахунку, а позабюджетні джерела визначаються законодавчо» [6]. Це заставляє нас сьогодні вишукувати інші правові шляхи та механізми як для створення системи багатоканальності в пи-

таннях фінансування охорони здоров'я, так і цивілізованого та конкурентноспроможного ринку медичних послуг, щоб в кінцевому результаті порятувати здоров'я нації.

Тому ми цілком і повністю підтримуємо авторів законопроектів, внесених до Верховної Ради України, «Про державне замовлення в охороні здоров'я щодо надання населенню України медичних послуг за рахунок Державного та бюджетів місцевих органів самоврядування», «Про фінансування охорони здоров'я та медичного страхування» та «Загальнообов'язкове державне соціальне медичне страхування» [4–6] щодо спроби реалізації на найвищому рівні законодавчої влади нашої країни своїх задумів та планів в питанні додаткових джерел фінансування в системі медичного забезпечення. І тут є, на нашу думку, цілком логічна та реальна пропозиція народного депутата України, члена Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я, материнства та дитинства Ігоря Михайловича Шурми під час обговорення 4 січня 2004 року порядку денного на п'яту сесію Верховної Ради, до якої ми приєднуємося — подані «... законопроекти ... розглядати Верховною Радою одночасно». Але ми при цьому побоюємося, щоб це не стало, через політичну заангажованість Верховної Ради України, черговою «спробою» нардепів вирішити таке нагальне для галузі і всього українського люду питання ... і не більше.

Ми не ставимо за мету аналізувати напрацювання авторів поданих до Верховної Ради України законопроектів, а в світлі пошуку реальності в додаткових джерелах фінансування системи охорони здоров'я ми подаємо своє бачення вирішення такої важливої як для галузі, так і всього люду України проблеми.

Говорячи про проблему фінансування діючої системи охорони здоров'я, на перший погляд, галузь вкрай потребує фінансових вливань. Постає риторичне запитання: скільки нам потрібно грошей? Тут, на нашу думку, будь-яке трактування щодо частки достатності фінансів для забезпечення ефективного функціонування системи медичного забезпечення є свого роду нормативним, тобто таким, що не передбачає чіткої відповіді «так чи ні».

Зміст достатності фінансування галузі, на наше переконання, абстрагується в обов'язковому порядку зі станом здоров'я людинності та рівнем економічного розвитку країни, ресурсною базою галузі, ступенем розвитку медичних наукоємких технологій, платіжоспроможністю та віковим скла-

дом населення. Світовий досвід в цьому питанні стверджує, що навіть у економічно розвинутих державах (США, Німеччина, Франція), котрі витрачають на охорону здоров'я понад 10 % від ВВП, цих коштів явно не вистачає на задоволення всіх існуючих потреб в системі медичного забезпечення.

Ми вважаємо, за необхідне, говорити сьогодні не про саму достатність грошей для галузі, а про їх лише порівняльну достатність, тобто коли ситуація зі здоров'ям людності в даній країні порівнюється з іншими країнами, що не робить честі для України.

Вирішення проблеми фінансування галузі через механізми порівняльної достатності грошей на медичне забезпечення, на нашу думку, ніколи не дасть позитивного успіху в Україні.

У цьому контексті ми повинні всі зрозуміти, що розмова повинна йти не стільки про необхідність збільшення обсягів фінансових асигнувань на охорону здоров'я, скільки, в першу чергу, про механізми їх ефективного використання.

І ще ми хочемо з акцентувати увагу всіх тих, хто в тій чи іншій мірі причетний чи займається питаннями реорганізації функціонуючої системи охорони здоров'я або законодавчою роботою, на таке проблемне питання в нашій державі, як «...безоплатність медичної допомоги у державних та комунальних закладах охорони здоров'я».

В контексті цього доречним є зазначити, що сьогодні, ми, в своїй більшості, є свідомі того, що конституційне право, в колишній радянській державі, для тодішнього громадянина на «безоплатність» медичного забезпечення носило в той час не стільки соціальний, як політичний характер та слугувало методом пропаганди прогресивності самої соціалістичної системи в світі, а одночасно популістське та декларативно символізувало турботу тодішньої держави про людину та її «світле майбуття», в тому числі і про її здоров'я.

У світовій медичній практиці, згідно до законів ринкової економіки та у відповідності до політики та рекомендацій ВООЗ, принцип «безоплатності» медичної допомоги полягає у відсутності прямого розрахунку пацієнта за медичну допомогу в момент її надання (отримання). Це дає можливість будь-якому громадянину країни, де діють закони ринкової економіки, отримати медичну послугу за умови його участі в системі солідарного фінансування медичної допомоги. Тобто, медична допомога, у різних її видах, на момент її отримання безпосередньо пацієнтом не оплачується, проте ним опла-

чується через його участь у формуванні різноманітних солідарних фондів фінансування системи охорони здоров'я чи медичного забезпечення.

При такому підході людина завжди має можливість отримати необхідну медичну допомогу незалежно від того чи є у неї на даний час необхідна сума грошей для оплати вартості медичної допомоги чи ні. Проте, людина ніколи не отримує медичної допомоги в країні «безоплатно» чи за державний кошт, якщо вона не приймає участі у солідарній системі фінансування медичної допомоги.

Сьогодні ми є вже свідомі того, що в основу формування державного бюджету України також покладений солідарний принцип фінансування — бюджетно-податковий, в тому числі і на утримання системи охорони здоров'я за державний кошт. Наші громадяни сьогодні аж ніяк не «безоплатно», в разі необхідності отримують медичну допомогу, адже за неї заплатили в тій чи іншій мірі платники податків. І ніхто цю медичну послугу нікому «безоплатно» не дає, в тому числі і наша суверенна Україна. За це хтось платить, хоча навіть і мізерні кошти. І будь-яка медична послуга потребує в умовах ринкової економіки коштів на її оплату.

Принципу «безоплатності» в медичному забезпеченні населення у високорозвинутих демократичних країнах світу відповідають такі форми солідарної участі населення в оплаті медичної допомоги, як податково-бюджетна система країни, каси хворих, лікарняні каси, страхові організації, страхові фонди, кредитні спілки тощо, що дозволяє розподіляти витрати у випадку захворювання окремої особи поміж усіма учасниками солідарних платежів.

Етімологічний зміст слова «безоплатність» в українській мові також заперечує «реалії» конституційної норми в отриманні громадянами безкоштовної медичної допомоги [2, 9, 12].

Проте, як би це не розходилося з міжнародними нормами, на превеликий жаль, всім нам сьогодні потрібно визнати в незалежній Україні той факт, що в більшості випадків сама хвора людина, не дивлячись на конституційну гарантію «безоплатності» медичної допомоги, залишається один на один зі своєю хворобою: має гроші — лікується, але змушена при цьому нести такі витрати, що ставлять її сім'ю на межу фінансового краху. Особливо це стосується найменш забезпечених прошарків населення нашого суспільства, тобто більшості української людності, де в разі потреби на медичну допомогу витра-

чається основна частка власних сімейних бюджетів. Але найстрашнішим і соціально недопустимим при цьому є те, коли люди змушені відмовлятися від лікування та придбання медикаментів.

За 12 років незалежності доволі «напряцьованим» медичними закладами та лікарями є принцип «індивідуальної відповідальності пацієнтів за покриття витрат на медичну допомогу». Це означає, що участь у фінансуванні медичного забезпечення пацієнта, в разі його хвороби, у значній мірі приймає неофіційно його сім'я/родина, але вже безпосередньо та персоналізовано на конкретного пацієнта — як користувача медичних послуг (власна постіль, харчування, догляд, транспортування, виклики консультантів, купівля медикаментів та інших виробів медичного призначення для забезпечення процесу діагностики та лікування, «подяка» лікареві чи іншим медичним працівникам, тощо).

То дозвольте поставити всім нам просте риторичне запитання: скільки ми будемо безпідставно говорити та стверджувати про «безоплатність» в системі медичного забезпечення для людності України, якщо це не відповідає реаліям часу та вимогам ринкової системи економіки країни і міжнародним стандартам? Може досить владним та законодавчим структурам нашої України займатися деклараціями, а пора перейти до конкретних справ і сказати про «безоплатність» в системі охорони здоров'я правду і лише правду? І, на нашу думку, люд це в своїй більшості зрозуміє, і позитивно відгукнеться на реалізацію принципу «солідарності» у фінансуванні та отриманні медичної допомоги країни, якщо влада України їм це запропонує.

Але ми не будемо, як фахівці чекати, поки законодавча та виконавча влада країни реально запропонують реалізації принципу «солідарності» у фінансуванні та отриманні населенням медичної допомоги, а в черговий раз, зробимо спробу запропонувати тій же владі свій варіант концептуального бачення вирішення проблеми щодо достатності коштів для медичної допомоги населенню через механізм створення дієвої системи багатоканальності в фінансуванні медичної допомоги.

У Концепції розвитку охорони здоров'я населення України, затверджена Указом Президента України від 7.12.2000 року за № 1313/2000 «...передбачається розвиток державно-комунальної моделі надання медичної допомоги», що призведе до «...створення двох секторів медичної допомоги:

сектора загальнодоступної медичної допомоги та сектора додаткових можливостей у сфері охорони здоров'я» [8].

Тому і запропоновані нами концептуальні підходи до багатоканальної системи фінансування галузі виходять, власне, із багатосекторності медичної допомоги та базуються на таких основних принципах організації і наданні медичних послуг з охорони здоров'я як доступність, соціальна рівність, справедливість і солідарність [13, 14]. Саме реалізація такого концептуального підходу до системи фінансування дала змогу європейським країнам досягти високих показників у стані здоров'я своїх громадян.

Ми повністю погоджуємося з В.Г. Черненко та В.М. Рудим (2002 рік) [3], що основними фундаментальними цілями запропонованої системи фінансування охорони здоров'я повинні бути:

1. *Рівний та справедливий доступ громадян країни до медичних послуг*, шляхом запровадження реального та об'єктивного гарантованого державою мінімального рівня послуг, в межах якого медична допомога повинна надаватися залежно від потреби хворого в ній, а не від здатності хворого за неї платити.

2. *Мікроекономічна ефективність медичних послуг*, яка досягається якістю медичної допомоги та ступенем задоволення пацієнтів нею при мінімально можливих затратах ресурсів.

3. *Макроекономічний контроль за витратами в сфері охорони здоров'я* — це коли державна політика в охороні здоров'я і досконалість фармацевтичного ринку та ринку медичних послуг країни дозволяють галузі щорічно поглинати власну «розумну» частку ВВП, тобто не йдеться про перепродукцію чи недовиробництво медичних послуг.

У зв'язку з цим, нами і зроблена спроба окреслення основних концептуальних напрямків та шляхів реорганізації системи фінансування охорони здоров'я України в контексті запровадження державно-бюджетної моделі надання медичної допомоги населенню.

А. Фінансування сектора загальнодоступної медичної допомоги доцільно здійснювати лише за рахунок коштів державного бюджету та бюджетів місцевих органів самоврядування, що потребуватиме формування на законодавчому рівні:

1. *Державного замовлення на охорону здоров'я, де передбачається:*

• забезпечення державою права людини на збереження здоров'я, отримання медичних послуг у стані, що загрожує життю та

здоров'ю на гарантованій та доступній для кожного громадянина країни основі, у відповідності до затверджених медико-технологічних стандартів, які визначаються Державною програмою медичного забезпечення і фінансуються за рахунок бюджетних коштів;

- укладання угоди поміж органами виконавчої влади всіх рівнів та закладами охорони здоров'я чи окремо практикуючими лікарями, що дозволить врегулювати правові, економічні та організаційні комунікації поміж суб'єктами договірної угоди;

- зміна економічно-правового статусу надавачів медичних послуг на державному рівні: лікувальні заклади та лікарі виступатимуть суб'єктами господарської діяльності з правом укладання контрактів, здатності самостійно розпоряджатися бюджетними та заробленими коштами, отримувати позики тощо.

2. *Опрацювання переліку надання громадянам гарантованої державою медичної допомоги шляхом опрацювання Державної програми медичного забезпечення [10].*

При цьому дана Програма повинна складатися з переліку медичних послуг, у відповідності до медико-технологічних стандартів, котрі б надавалися людині країни в разі необхідності як на первинному рівні медичного забезпечення — первинна медико-санітарна допомога, вторинному рівні — спеціалізована медична допомога і третинному рівні — високоспеціалізована медична допомога, так і на життєзабезпечуючому (збереження життєвих функцій людини) та здоров'язберігаючому (збереження здоров'я пацієнтів) рівнях чи в повному обсязі.

Проте основним при цьому повинно бути обов'язкове врахування норм Бюджетного Кодексу України щодо видатків на охорону здоров'я, а також реалій бюджетів органів місцевого самоврядування та державного бюджету України.

3. *Доопрацювання єдиної методики фінансування охорони здоров'я з розрахунку на одного мешканця.* При цьому в методиці розрахунків необхідно врахувати не тільки фінансові нормативи бюджетної забезпеченості території та такі корегуючі коефіцієнти до них, як кількість мешканців території та індекс відносної податкоспроможності території, але і статеву-вікову структуру населення території та особливості її стану здоров'я, що зробить подушне фінансування більш об'єктивним.

4. *Законодавче визнання на державному рівні положення, що первинний та вторинний рівень медичної допомоги складають*

основу в секторі загальнодоступної медичної допомоги, де головною дійовою особою та фондотримачем бюджетних коштів має бути дільничний лікар/лікар загальної практики (сімейний лікар).

При цьому основна частина бюджетних коштів буде виділятися замовником (державою та органами місцевого самоврядування) амбулаторно-поліклінічним закладам з розрахунку на одного прикріпленого мешканця, а в них дільничним/сімейним лікарям.

При цьому дільничні/сімейні лікарі повинні мати статус підприємців і тоді вони стануть господарями коштів, призначених для оплати за надання медичної допомоги своїм пацієнтам.

Всі інші підрозділи поліклініки та всі інші медичні заклади — стаціонари, діагностично-консультативні центри, швидка медична допомога заробляють собі кошти, отримуючи від дільничних/сімейних лікарів плату за надані їм пацієнтам медичні послуги.

Таким чином медичні заклади та підрозділи, що надають медичну допомогу лише на певних етапах, будуть знаходитися в прямій економічній залежності від дільничних/сімейних лікарів, на яких покладена відповідальність за стан здоров'я їх пацієнтів. Це дозволяє дільничному/сімейному лікарю мати по-справжньому реальний доступ до всіх ресурсів діючої системи охорони здоров'я, а серед медичних закладів та їх підрозділів створити здорову конкуренцію поміж собою за надання якісної медичної допомоги, оскільки від цього буде залежати їх існування.

5. *Опрацювання механізмів руху фінансових коштів за пацієнтом і здійснення оплати наданих пацієнтам медичних послуг у відповідності до опрацьованих стандартів надання медичної допомоги в залежності від кінцевих результатів: обсягів та якості.*

Для цього необхідно створити систему фінансових взаєморозрахунків як поміж медичними закладами/окремо практикуючими лікарями, а також всередині них, що стане стержнем нової системи управління здоров'ям людини, заснованої на економічних методах.

6. *Здійснення процесу ліцензування, акредитації медичних закладів/лікарів та стандартизації* — як інструменту забезпечення якості надання медичної допомоги.

7. *Запровадження системи обов'язково-го медичного страхування, що створить гарантію рівного доступу для всіх громадян країни до певного обсягу та якості медичного забезпечення, ефективність якого бу-*

де зростати шляхом поступового переходу до системи персоніфікованих рахунків.

8. *Роздержавлення частини медичних закладів різних рівнів* шляхом приватизації при умові, що це буде засобом покращення медичного забезпечення.

Б. Створення сектора додаткових можливостей у сфері охорони здоров'я, на нашу думку, поєднує в собі використання фінансових технологій, які не стосуються фінансування підсистеми загальнодоступної медичної допомоги.

У цьому питанні ми цілком і повністю погоджуємося з С.А. Батечко, В.В. Загороднім та іншими (2002 рік) щодо організації в галузі суспільно-солідарного сектору додаткової медичної допомоги у вигляді лікарняних кас, що доцільно трактувати як використання накопичених безповоротних добровільних персоніфікованих фінансових внесків юридичних та фізичних осіб для оплати додаткових медичних послуг за окремими медичними програмами [1].

Подальшого, більш ефективного, розвитку вже існуючої системи добровільного медичного страхування при умові додаткових медичних послуг, що не входять до переліку Державної програми медичної допомоги та Програми обов'язкового медичного страхування.

В. При умові, коли пацієнта не влаштовує рівень, обсяг чи якість медичної допомоги в двох перших секторах медичного забезпечення, ми рахуємо за необхідне в нашій моделі запропонувати отримання медичної допомоги пацієнтом в приватних структурах за особисті кошти чи кошти юридичних осіб (гонорари).

Г. Опрацювати механізм перерахування частини коштів обов'язкового соціального

страхування, зекономлених за рахунок зниження захворюваності з тимчасовою втратою працездатності до органів управління охороною здоров'я на місцях з метою стимулювання медичних працівників та оновлення матеріально-технічної бази закладів охорони здоров'я.

Д. Залучити до додаткових джерел фінансування амбулаторно-поліклінічних та лікувально-профілактичних закладів виручені кошти від їх госпрозрахункової діяльності. Для прикладу, оренда в лікувально-профілактичних закладах наявних величезних площ, що нерационально на сьогодні використовуються тощо.

Таким чином, сформована та в подальшому опрацьована, на запропонованих нами основних концептуальних напрямках та шляхах фінансування державно-бюджетна система надання медичної допомоги населенню України, дозволить сформувати багатоканальну систему фінансування медичної допомоги для конкретного пацієнта, що забезпечить: економічну ефективність використання наявних фінансових та матеріальних ресурсів системи охорони здоров'я; підвищить відповідальність органів та закладів системи медичного забезпечення за раціональне використання фінансових коштів; соціальну справедливість шляхом вирівнювання доступу громадян країни до отримання якісної медичної допомоги не залежно від місця їх помешкання; єдність державної і комунальної систем охорони здоров'я на основі єдиних підходів до формування, розподілу та використання фінансових засобів, що в кінцевому результаті все це позитивно відобразиться на процесах збереження та зміцнення здоров'я людності нашої незалежної України.

Список літератури

1. Батечко С.А., Загородній В.В., Дарієнко С.І. та ін. Лікарняна каса: суспільно-солідарний механізм фінансування та забезпечення додаткової медичної допомоги. К., 2002. 320 с.
2. Великий тлумачний словник сучасної української мови. Укладач і головний редактор В.Т. Бусел. К.: Ірпінь, вид. «Перун», 2002: 43.
3. Досвід країн Європи у фінансуванні галузі охорони здоров'я: Уроки для України. За ред. В.Г. Черненко, В.М. Рудого. К.: Академпрес, 2002. 112 с.
4. Закон України (проект) «Загальнообов'язкове державне соціальне медичне страхування». Франчук, Р. Богатирьова, Л. Григорович. 2003. 16 с.
5. Закон України (проект) «Про державне замовлення в охороні здоров'я щодо надання населенню України медичних послуг за рахунок державного та бюджетів місцевих органів самоврядування». І.М. Шурма, М.М. Гапочка, Т.С. Прошкуратова, О.І. Борзих, М.Є. Поліщук. 2003. 11 с.
6. Закон України (проект) «Про фінансування охорони здоров'я та медичне страхування». М.Є. Поліщук, О.І. Ремарук, Т.Д. Бехтеева, Бондаренко В.Д., М.В. Лобода, М.Л. Сятинья. 2003. 18 с.
7. Конституція України. Прийнята на п'ятій сесії Верховної Ради України 28 червня 1996 року. К.: «Просвіта». 1996. 80 с.
8. Концепція розвитку охорони здоров'я населення України: Указ Президента України від 7 грудня 2000 року № 1313/2000. К., 2001. 29 с.
9. Новий тлумачний словник української мови у 4-х томах. Укладачі В.В. Яременко, О.М. Сліпущко. К.: Аконіт, 1999; Т. 1, А–Е: 111.

10. Про затвердження Програми подання громадянам гарантованої державою безоплатної медичної допомоги: Постанова Кабінету Міністрів України за № 955 від 11.07.2002 року. К., 2002. 2 с.
11. Рішення Конституційного суду України від 29 травня 2002 року за № 10-рп/2002. Справа № 1–13/2002.
12. Словник української мови. К., 1970; Т. 1: 137.
13. *Dahlgren Goran, Whitehead Margaret*. Политика и стратегия обеспечения справедливости в вопросах охраны здоровья. ВОЗ, Копенгаген. 1992. 56 с.
14. *Whitehead Margaret*. Концепции и принципы равенства в вопросах охраны здоровья. ВОЗ, Копенгаген. 1992. 29 с.

СИСТЕМА МНОГОКАНАЛЬНОСТИ ФИНАНСИРОВАНИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ В КОНТЕКСТЕ ВНЕДРЕНИЯ В УКРАИНЕ ГОСУДАРСТВЕННО-КОМУНАЛЬНОЙ МОДЕЛИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

В.В. Рудень

Обсуждается вопрос необходимости создания системы многоканальности в финансировании здравоохранения в контексте внедрения в Украине государственно-коммунальной модели предоставления медицинской помощи населению. Предложены основные концептуальные подходы, направления и пути реализации их к системе многоканальности финансирования отрасли исходя, собственно, с многосекторности медицинской помощи, которая базировалась бы на таких принципах организации — как доступность, социальное равенство, справедливость и солидарность, что отвечало бы европейскому стандарту в этом вопросе.

Ключевые слова: система здравоохранения, медицинская помощь, финансирование, государственно-коммунальная модель, бесплатность, многоканальность финансирования.

SYSTEM OF MULTICHANNEL FINANCING OF HEALTH CARE SYSTEM IN CONDITIONS OF INITIATION OF STATE — MUNICIPAL MODEL OF MEDICAL AID IN UKRAINE

V.V. Ruden

The problem of necessity to make the system of multichannel financing of health care system in conditions of innovation of state — municipal model of medical aid in Ukraine is discussing now. We suggest the main conceptual approaches for financing of health care system taking into consideration multisectors of medical aid (that based on principles of accessibility, equal social rights, equitableness and solidarity). All these together give the possibility to fit to all european bills in this question.

Key words: health care system, medical aid, multichannel financing, state-municipal model, free of charge

Поступила 02.03.04

СТОМАТОЛОГИЯ

ОПЫТ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
С ИНОРОДНЫМИ ТЕЛАМИ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ*Г.П. Рузин, Д.С. Демяник, Ю.М. Энтина**Харьковский государственный медицинский университет*

Представлены материалы наблюдений больных с инородными телами челюстно-лицевой области различной локализации и давности повреждений. Затронуты вопросы трудностей диагностики и лечения таких пострадавших, а также многообразие этиологических факторов и клинических проявлений с точки зрения профилактики их возникновения и развития осложнений.

Ключевые слова: инородное тело, челюстно-лицевая область, диагностика.

Инородные тела челюстно-лицевой области встречаются значительно реже других травматических повреждений. По данным А.А. Тимофеева [1] подобные больные составляют до 1 % всех пострадавших с различными ранениями так называемого мирного времени.

Большинство авторов описывают показания и технику удаления инородных тел в разделах, посвященных вопросам хирургической обработки боевых повреждений мягких тканей и костных структур [2, 3]. В литературных источниках содержатся рекомендации по удалению из раны, как правило, всех инородных тел, так как они длительно поддерживают воспалительные процессы в тканях. В то же время авторы советуют не предпринимать попыток к удалению инородных тел, расположенных в труднодоступных местах при опасности повреждения крупных сосудов, нервов, дыхательных путей, когда доступ к инородному телу становится опаснее оставления его в ране: нередко осколки снарядов, пули могут оставаться на своем месте в течение многих лет и даже всей жизни раненого, не вызывая при этом никаких нарушений [3].

Случаи обнаружения инородных тел различного вида неогнестрельного происхождения, в литературе почти не освещены и приводятся в виде казуистических наблюдений.

Однако в последнее время участились случаи обращения в нашу клинику пострадавших с инородными телами челюстно-лицевой области разной давности. Поэтому, мы посчитали целесообразным подробнее остановиться на данных клинических наблюдений подобных больных.

Материал и методы. За 2004 год и истекший период 2005 года в челюстно-лицевой стационар обратились 14 пострадавших с инородными телами значительной давности. Срок с момента получения травмы колебался от 1,5 до 6 лет. В ряде случаев по месту жительства проводились первичные хирургические обработки ран, а также оперативные вмешательства по поводу гнойно-воспалительных процессов. Основаниями для обращения в нашу клинику служили болевые ощущения, функциональные нарушения (затруднение приема пищи, ухудшение речеобразования — связанные с ограничением движений нижней челюсти), косметические дефекты, а также воспалительные осложнения различного характера, появившиеся по истечении значительных промежутков времени с момента повреждения. Больные были обследованы клинически и лабораторно. Во всех случаях использовались различные методы дополнительного исследования (рентгенологическое, компьютерная томография, УЗИ и т. д.). По полу больные в возрасте от 24 до 56 лет распределялись следующим образом: мужчин — 10, женщин — 4. Инородными телами являлись: осколки металла, дробь, картечь, стекло, щепки дерева, перчаточные дренажи («резинома»).

Предоперационный диагноз — «инородное тело» — был поставлен в 12 наблюдениях, один больной оперировался по поводу хронического остеомиелита нижней челюсти, другая — по поводу фибромы щеки. В обоих случаях обнаружен перчаточный дренаж. Больные, в зависимости от размеров и локализации инородного тела, оперировались под местной или сочетанной анестезией.

Ниже приводим наиболее интересные и показательные случаи наших наблюдений.

Больной С., 31 год, госпитализирован в стоматологическое отделение ХОКБ с диагнозом: гранулема инородного тела правой щечной области. Травма получена при распиливании древесины циркулярной пилой около 6 лет назад, за помощью не обращался. Со слов больного, он самостоятельно извлек щепку из щеки. В последние годы появилось болезненное уплотнение, увеличивающееся в размерах.

В ходе клинического обследования больного С. Определялось нарушение конфигурации лица за счет болезненного при пальпации образования правой щечной области, округлой формы ($d=2,5$ см). На кожных покровах имелся предположительно след входного отверстия в виде рубца длиной около 0,8 см. Открывание рта свободное, слизистая без видимых патологических изменений. Нижний полюс образования (гранулемы) непосредственно граничил с выводным протоком правой околоушной слюнной железы.

При проведении УЗИ выявлено полостное округлое образование ($d=1,5$ см) правой щечной области больного С. (рис. 1).

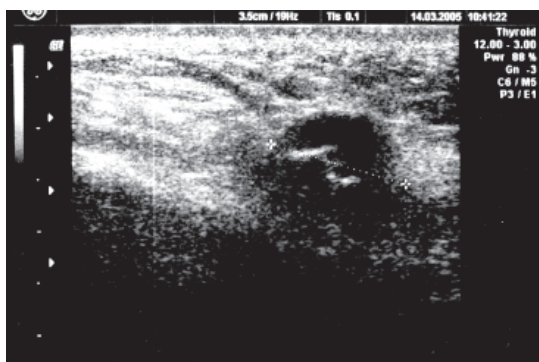


Рис. 1. Данные УЗИ правой щечной области больного С.

Больному внутривидеоскопическим доступом проведена операция: «Удаление гранулемы инородного тела правой щечной области», в ходе которой нами определялся выраженный спайчатый процесс в толще щечной мышцы в непосредственной близости от выводного протока околоушной железы, что обуславливало некоторые технические трудности (рис. 2).

Любопытным на наш взгляд является еще и то обстоятельство, что помимо давности повреждения и длительного бессимптомного течения, больной не имел представления о характере инородного тела.

Больная Б., 53 года, госпитализирована с диагнозом: фиброма левой щечной области. Около двух лет назад находилась на стационарном лечении по поводу одонтогенной

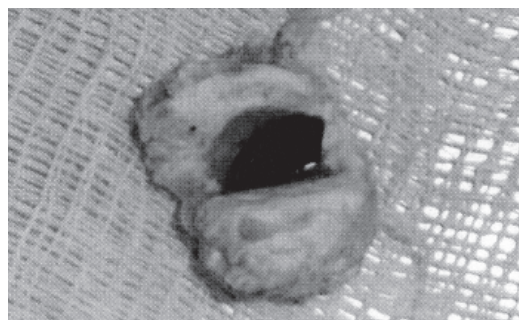


Рис. 2. Гранулема инородного тела больного С., содержащая металлический зубец циркулярной пилы

флегмоны левых околоушно-жевательной, щечной и поднижнечелюстной областей. Со слов больной, по истечении года после оперативного вмешательства появилось новообразование округлой формы, которое увеличивалось в размерах.

При объективном обследовании определялось нарушение конфигурации лица пациентки за счет наличия округлого новообразования ($d=2$ см) левой щечной области, безболезненного при пальпации, неспяянного с окружающими тканями, плотно-эластичной консистенции.

Данные дополнительных методов исследования не являлись информативными и не давали четкого представления о характере процесса.

В ходе операции «Удаление фибромы левой щечной области» нами было выявлено образование округлой формы, состоящее из тонкой фиброзной капсулы с невыраженными признаками рубцевания по периферии, содержащее перчаточный резиновый дренаж, смотанный в плотный клубок ($d=2$ см) (рис. 3). Его нижний полюс проецировался на уровне угла рта и носогубной складки.

На основании полученных информационных данных диагноз больной Б. изменен: инородное тело левой щечной области.

Следует подчеркнуть отсутствие в анамнезе характерной для подобных пациентов

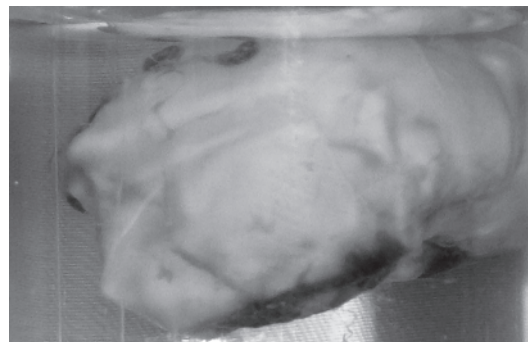


Рис. 3. Инородное тело левой щечной области больной Б. (перчаточный резиновый дренаж)

травмы челюстно-лицевой области и неинформативность данных дополнительных методов исследования.

Больная К., 36 лет, госпитализирована в клинику с диагнозом: инородное тело левой околоушно-жевательной области. Около 2,5 лет назад была травмирована в результате ДТП осколками лобового стекла автомобиля. По месту жительства произведена первичная хирургическая обработка раны челюстно-лицевой области. Обратилась с целью консультации и лечения прогрессирующего функционального нарушения (ограничение движений нижней челюсти).

В ходе объективного исследования больной К. выявлено незначительное нарушение конфигурации лица за счет гипертрофии левой жевательной мышцы и рубца неправильной формы в проекции левого угла нижней челюсти (в месте сухожильного прикрепления *m. masseter*). При пальпации определялась незначительная болезненность по ходу мышечных волокон, предположительно рубцовая контрактура II–III степени (ограничение открывания рта до 1,5 см).

При проведении рентгенологического исследования нижней челюсти в левой боковой проекции выявлено инородное тело, по форме приближающееся к прямоугольнику с приблизительными размерами сторон 1,2×3,5 см и с наложением контуров последнего на изображение в левой ветви нижней челюсти.

В ходе операции: «Удаление инородного тела левой околоушно-жевательной об-

ласти» — извлечен осколок лобового стекла указанных размеров и формы, который длительно находился в толще жевательной мышцы, незначительно смещаясь при ее сокращениях. Целостность капсулы околоушной слюнной железы и сосудисто-нервных пучков не нарушена. Иссечены рубцово измененные ткани.

Обращает на себя внимание факт проведения первичной хирургической обработки раны, одной из задач которой является удаление инородных тел. Тем более примечательно, что на момент ее осуществления имелись входное отверстие и раневой канал, содержащий осколок стекла указанных значительных размеров.

Представленный материал наших наблюдений свидетельствует о разнообразии этиологических факторов и клинических проявлений, связанных с длительным нахождением различных инородных тел челюстно-лицевой области. Кроме того частота встречаемости данной патологии, на наш взгляд, будет расти пропорционально увеличению роста ДТП, случаев несоблюдения правил техники безопасности при работе с современными мощными механизмами, техническими устройствами и т. д.

Наше сообщение носит в большей степени информационный характер и связано с желанием поделиться опытом клинических наблюдений таких пострадавших, а также еще раз подчеркнуть определенные трудности диагностики и лечения больных с инородными телами челюстно-лицевой области.

Список литературы

1. Тимофеев А.Л. Руководство по челюстно-лицевой хирургии и хирургической стоматологии. К.: ООО «Червона Рута-Турс», 2004: 408–529.
2. Клиническая оперативная челюстно-лицевая хирургия: руководство для врачей; Под ред. Н.М. Александрова. Л.: Медицина, 1985: 423–431.
3. Клиническая оперативная челюстно-лицевая хирургия: руководство для врачей; Под ред. проф. В.Н. Балина и Н.М. Александрова. СПб.: Специальная литература, 1998: 561–580.

ДОСВІД ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З ЧУЖОРІДНИМИ ТІЛАМИ ЩЕЛЕПНО-ЛИЦЬОВОЇ ДІЛЯНКИ

Г.П. Рузін, Д.С. Демяник, Ю.М. Ентіна

Наведено матеріали спостережень за хворими з чужорідними тілами щелепно-лицьової ділянки різної локалізації та давнини ушкоджень. Порухнені питання труднощів діагностики і лікування таких постраждалих, та різноманіття етіологічних факторів і клінічних проявів з точки зору профілактики їх виникнення та розвитку ускладнень.

Ключові слова: чужорідне тіло, щелепно-лицьова ділянка, діагностика.

EXPERIENCE OF DIAGNOSTICS AND TREATMENT OF FOREIGN BODIES IN MAXILLO-FACIAL AREA

G.P. Ryzin, D.S. Demyanik, Yu.M. Entina

Material of observing patients with foreign bodies in maxillo-facial area of various localization and term of lesion is described in the article. Issue of difficulty in diagnosis and treatment of these patients, and variety of etiologic factors and clinical phenomena concerning prevention of complication are under discussion.

Key words: maxillo-facial area, foreign bodies, diagnostics, treatment.

Поступила 14.12.04

ПИТАННЯ ВИКЛАДАННЯ

ОПЫТ ИЗУЧЕНИЯ МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ В США

IV. УЧЕБНЫЕ СТАНДАРТЫ

*Н.А. Клименко**Харьковский государственный медицинский университет*

Совет по переводу. Соответствие успехов студента учебным стандартам в медицинском колледже Университета Цинциннати оценивается тремя Советами по переводу на следующий курс (Promotion Boards): для первого, второго и третьего—четвертого курсов. Советы для первого и второго курсов состоят из председателей комиссии, директоров учебных курсов или назначенными вместо них лицами, вовлеченными в учебные курсы, по которым требуется оценка, декана по делам студентов (по должности), декана по медицинскому образованию (по должности) и двух студенческих представителей с третьего и/или четвертого курсов, назначенных деканатом из числа хорошо успевающих студентов.

Совет для третьего—четвертого курсов состоит из председателя комиссии, шести директоров основных учебных курсов (внутренняя медицина, педиатрия, хирургия, акушерство и гинекология, психиатрия и семейная медицина) и директора учебного курса по интернатуре. Чтобы были представлены спецкурсы (т.е. узкие специальности), Комиссия по учебному плану отбирает одного из директоров этих курсов для работы в Совете на двухлетний срок. В Совет также входят декан по делам студентов (по должности), декан по медицинскому образованию (по должности) и два студенческих представителя с четвертого курса, назначенных деканатом из числа хорошо успевающих студентов.

В каждом из трех советов голосуют только представители учебных курсов и студенты. Председатель совета голосует только в случае ничьей, члены по должности не голосуют.

Выдвижение в председатели совета или его заместители делается преподавателями колледжа, кандидатуры окончательно одаб-

риваются деканом. Номинанты отбираются из числа директоров курсов, бывших или нынешних, служащих в соответствующем совете. Они работают в течение 3-летнего срока с возможностью переназначения.

Состав советов по переводу*I курс*

Председатель (из основных наук)

Анатомия

Гистология

Физиология

Мозг и поведение I

Биохимия

Введение в клиническую практику I (2)*

Студенты (2, III или IV курса).

Ассоциированный декан по делам студентов (по должности).

Помощник декана по медицинскому образованию (по должности; является исполнительным секретарем совета)

II курс

Председатель (из основных наук)

Микробиология

Патология

Фармакология

Мозг и поведение II

Введение в клиническую практику II (2)*

Студенты (2, III или IV курса).

Ассоциированный декан по делам студентов (по должности).

Помощник декана по медицинскому образованию (по должности; является исполнительным секретарем совета)

III–IV курсы

Председатель (из клинических наук)

Внутренняя медицина

Педиатрия

Хирургия

Акушерство и гинекология

Психиатрия

Семейная медицина

* Делят один голос

Спецкурс (1)

Интернатура (внутренняя медицина) (1)
Студенты (2, IV курс)

Ассоциированный декан по делам студентов (по должности).

Помощник декана по медицинскому образованию (по должности; является исполнительным секретарем совета)

Решения совета основываются на информации, предоставляемой директорами курсов, студентами и, при необходимости, другими лицами, после ее рассмотрения. Студент может оспаривать решение в соответствии с процедурой, определенной в Руководстве для советов по переводу.

Советы для первого и второго курсов заседают регулярно в конце каждой четверти и перед началом следующего учебного года, чтобы предоставить перевод студентам, участвовавшим в летнем исправлении (т. е. пересдаче и досдаче). Совет для третьего–четвертого курсов заседает каждую четверть, чтобы оценить прогресс в клиническом двухлетии. Он также заседает в июне, чтобы оценить учебный прогресс за первый и второй годы всех студентов, переходящих на третий курс. Материалы, представленные на июньском заседании, передаются для пользования директорам курсов — для помещения студентов в оптимальное учебное окружение в соответствии с индивидуальными учебными потребностями.

Все обсуждения совета являются конфиденциальными. Решения совета, касающиеся каждого студента, направляются в письме к этому студенту с копией к наставнику студента.

Следует сделать ударение на том, что обсуждения совета позитивны в подходах, направлены на помощь студенту. Совет исходит из того, что колледж должен придерживаться принципа тщательного отбора студентов, чтобы свести к минимуму трения. Совет верит, что студент, несмотря на неприятности, все же соответствует минимальным учебным стандартам.

При оценке студенческих успехов совет принимает во внимание такие вопросы как запас знаний, способность организовывать и логически представить информацию, умение сдать тесты, понимание и суждение, а также такие качества как познавательные способности, коммуникативные, поведенческие и общественные умения, гуманистические черты, физические способности и психомоторные/сенсорные умения. Все эти

личностные качества существенны для медицинской практики и должны быть соответственно продемонстрированы. Вопросы несоответствующего поведения направляются в Совет чести*.

Студент, чье продвижение или учебные успехи находятся под вопросом, может быть приглашен на заседание совета.

Система оценок. Медицинский колледж использует следующую систему оценок: Honors (H, почести, т. е. отлично), High Pass (HP, высокопроходной балл, т. е. хорошо), Pass (P, прохождение, т. е. удовлетворительно), Remediate (R, исправить, без повторения всего курса, т. е. досдать), Failure (F, провал, например, несдача экзамена, непосещение без предварительного уведомления; исправление требует повторения всего курса). Все оценки вносятся в компьютер и в официальную копию дела студента (компьютерную распечатку), и используются для подсчета class rank/grade point average (GPA, ранг в классе/средняя оценка, т. е. место на курсе). В копию также вносятся, но не используются при подсчете GPA, Withdrawal (W, уход с курса, если студент уходит до первой оцениваемой активности по курсу), Withdrawal Passing (WP, уход с прохождением, если студент проходит курс ко времени ухода), Withdrawal Failing (WF, уход с провалом, если студент не проходит курс ко времени ухода). Студент может уйти (W, WP, WF) с курса в любое время до последнего экзамена по данному курсу, если до этого он не провалил курс или не ушел с курса. Если студент до этого провалил или ушел с курса, второй уход записывается как провал (F).

W, WP, WF должны быть исправлены в том же колледже (до перехода в другой колледж, если таковой предполагается). Для первого и второго курсов исправление не может быть разрешено в летнюю четверть, только в течение учебного года.

Обозначение Incomplete (I, неполный), записывается, когда студент не выполнил всю требуемую работу по курсу по уважительным причинам, таким как болезнь. Оно не является оценкой. Совет по переводу может определить, к какому сроку требуемая работа должна быть выполнена; невыполнение ее в срок приводит к оценке F.

Студент может быть освобожден от какого-то курса на первом или втором году обучения директором курса за курсовую работу в аккредитованном колледже или университете. В студенческой копии запи-

* См. Клименко Н.А. Опыт изучения медицинского образования в США. III. Общие профессиональные стандарты. Медицина сегодня и завтра 2004; 2: 189–194.

сывается Exempt (Е, освобожден) и не подсчитывается при определении GPA. По всем вопросам, касающимся освобождения от курса, окончательное решение принимает Совет по переводу.

Кафедра по своему собственному усмотрению может написать похвальное письмо дополнительно к оценке, которую получает студент, о качестве работы, выполненной студентом. Оно помещается в дело студента и может быть отражено в письме декана.

Оценочная система для всех элективных курсов, взятых студентом, чтобы выполнить образовательные требования, такая же.

По незначительным (некредитным) элективным курсам, по которым никакая оценка не присуждается, инструктор (т. е. преподаватель) может написать оценочное письмо, т. е. характеристику, чтобы поместить его в дело студента. Студент может получить копию этого письма.

Колледж обеспечивает каждого студента оценочным письмом, так называемым Письмом декана, в дополнение к распечатке, для подачи заявки на постдипломное обучение.

Колледж разработал ранговую систему, позволяющую определить место студента на курсе. Студент помещается в одну из пяти категорий на основании его GPA за первый — третий курсы (табл. 1). При этом $H = 4$, $HP = 3$, $P = 2$, $R = 1$, $F = 0$ баллов. GPA подсчитывается на основании начальных оценок. Оценки, полученные при исправлении или повторении, вносятся в таблицу наряду с начальными оценками, но не учитываются при подсчете GPA.

Годичный GPA подсчитывается путем умножения кредитных часов по каждому курсу (табл. 2) на балл, суммирования производных и деления суммы на общее число кредитных часов, которые студент попытался получить (табл. 3). Общий GPA, определяющий место на курсе, подсчитывается путем сложения сочетанного за первый и второй курсы GPA и GPA за третий курс

и деления суммы на два. Ранги подсчитываются два раза в год.

В письме декана указывается принадлежность студента к Alpha Omega Alpha (АОА), обществу медицинской чести (т. е. обществу отличников учебы, имеющих также дополнительные достижения). Отбор в АОА, производимый два раза в год Комиссией АОА колледжа, осуществляется в конце третьего и в начале четвертого курсов.

Совет по переводу может предписывать включение в письмо декана специальностей резидентуры, которые, по мнению совета, не соответствуют способностям студента.

Учебный минимум. Совет по переводу определяет минимальные учебные требования для каждого учебного года. Несоответствие любому из этих требований приводит к рекомендации к отчислению за плохую учебу.

Требования для всех лет обучения:

1. Любой повторный курс должен быть пройден, т. е. F, сопровождающая второй F, WF или R при повторном курсе, приводит к рекомендации к отчислению. Любой повторяемый ранее пройденный курс должен быть сдан.

2. Студент должен выполнить всю учебную работу не более чем за шесть лет, исключая время Leave of Absence (академотпуска). Не более, чем три года, может быть посвящено курсам основных наук (первому и второму годам обучения) и не более, чем три года, — клиническим курсам (третьему и четвертому годам обучения).

3. Несоответствие профессиональным/непознавательным требованиям может привести к рекомендации к отчислению.

Специфические требования для I курса:

1. По крайней мере 4 из 6 учебных курсов первого года обучения должны быть пройдены с оценкой P или выше до последнего дня экзаменов в весенней четверти. Исправление или повторение курсов первого года обучения разрешается только после сдачи экзаменов весенней четверти.

Таблица 1. Ранговая система

Категория	Приблизительный процентный балл	Описание
Выдающийся	80–99	Студенты, получившие 13–21 H и HP. Почти все являются АОА.
Отличный	60–79	Студенты, получившие 8–14 H и HP. Некоторые могут быть АОА.
Очень хороший	30–59	Студенты, получившие 4–11 H и HP и последовательно рассматривавшиеся как выше среднего при клинических оценках.
Хороший	10–29	Студенты, твердо проходящие и эффективно работавшие как грамотный служащий в клинике.
Рекомендованный	1–9	Студенты, прошедшие все учебные курсы. Большинство из них получили 1 или 2 HP. Некоторые, возможно, имели случай повторения экзамена или учебного курса. Они оценены как клинически компетентные.

Таблица 2. Кредиты по учебным курсам

Учебный курс	Четверти или кол-во недель	Кредиты
<i>I год</i>		
Анатомия	О, 3, В	14
Гистология	О, 3	12
Медицинская физиология	О, 3	12
Медицинская биохимия и генетика	О, 3	12
Мозг и поведение I	В	14
Введение в клиническую практику I	О, 3, В	8
		72
<i>II год</i>		
Патология	О, 3, В	24
Фармакология	О, 3, В	12
Микробиология	О, 3	10
Введение в клиническую практику II	О, 3, В	16
Мозг и поведение II	3	10
		72
<i>III год</i>		
Внутренняя медицина	8	16
Хирургия	8	16
Педиатрия	8	16
Акушерство и гинекология	8	16
Психиатрия	6	12
Семейная медицина	4	8
Радиология (обязательный спецкурс)	2	4
Спецкурс I	2	4
Спецкурс II	2	4
Введение в клиническую практику III: эффективная и денежно обоснованная (т. е. страховая) медицина	*	1
	48	97
<i>IV год</i>		
Интернатура по внутренней медицине	8	24
Избранный курс по клиническим нейронаукам	4	8
Элективные курсы	min 24	48
	36	80

Примечания. 1. О — осенняя, З — зимняя, В — весенняя четверти.

2. * Часы точно определены в расписании курса.

2. Чтобы перейти на второй год обучения, все 6 учебных курсов первого года (72 кредита) должны быть пройдены к определенной дате августа.

Специфические требования для II курса:

1. По крайней мере 3 из 5 учебных курсов второго года обучения должны быть пройдены с оценкой Р или выше до последнего дня экзаменов в весенней четверти.

2. Чтобы перейти на третий год обучения, 5 учебных курсов второго года (73 кредита) должны быть пройдены к определенной дате августа.

3. Чтобы перейти на третий курс, United State Medical Licensing Examination (USMLE) Step 1 (т. е. медицинский лицензионный экзамен «Крок-1») должен быть сдан и полученный результат зарегистрирован в деканате.

а) Студент, выполнивший всю учебную работу за второй курс, к концу весенней четверти должен запросить администрацию Step 1 о дате и сдать экзамен до первого дня ежегодной Ориентационной программы к третьему курсу, которая предшествует клинической учебе (ориентационная программа обычно начинается в последний четверг или пятницу июня), т. е. в течение мая–июня.

б) Студент, выполнивший учебную работу в летней четверти, должен запросить о дате сдачи Step 1 на июнь–август.

в) Все повторные сдачи Step 1 должны быть осуществлены только в течение одного года после даты получения студентом первого неудовлетворительного результата (см. далее).

Специфические требования для III курса:

1. Учебные курсы третьего года обучения включают 6 основных дисциплин, одну обязательную специальную (т. е. узкую) дисциплину, две избранные специальные дисциплины и обязательный семинар/курсовую работу — в целом 97 кредитов. Студент должен выполнить следующее:

а) Заработать минимум 24 кредита с проходными оценками за первые шесть месяцев учебного года.

б) Заработать минимум 56 кредитов с проходными оценками к последнему дню последнего курса за 12 месяцев.

2. Студент, заработавший начальную F по любым двум учебным курсам, рекомендуется к отчислению.

3. Студент, заработавший начальные две R и одну F, или три R по любым отдельным курсам, рекомендуется к отчислению.

4. Все основные дисциплины должны быть пройдены не позже, чем 1 января последнего (четвертого) года обучения и до начала интернатуры на четвертом курсе.

5. Любая не сданная своевременно за третий курс не основная дисциплина должна быть завершена до 1 мая последнего года обучения.

Таблиця 3. Підсчет GPA (приклад для першого курсу)

Учебные курсы	Кредитные часы	Курсовой балл, %	Оценка	Показатели качества
Биохимия	12	91	3.455	41.460
Мозг и поведение I (оценка F)	14	54	1.543*	21.602
Мозг и поведение I (повторный)	14	98	3.867*	54.138
Анатомия	14	74	2.267	31.738
Введение в клиническую практику I	8	P	2.000	16.000
Гистология	12	82	2.800	33.600
Физиология (оценка R)	12	64	1.910 [#]	22.920
Физиология после исправления (оценка P)	—	—	— [#]	—
Общее	86			221.458

Примечания. 1. Годичный GPA = $221.458 \div 86 = 2.575$. При подсчете GPA за весь период обучения используется комбинированный GPA за I–II курсы.

2. *Если весь учебный курс должен быть повторен (в связи с оценками F или WF), то используются обе, оригинальная и повторная, цифровые оценки.

3. [#] Если только часть учебного курса должна быть повторена (оценка R), то используется только оригинальная исправленная цифровая оценка (меньше чем 2.000).

4. Процентный балл студента за каждый учебный курс I и II года обучения конвертируется в цифровую оценку по шкале от 0 до 4.000. Минимальный проходной уровень курса (обычно около 67 %) конвертируется в цифровую оценку 2.000, а максимально возможный балл (обычно 100 %) конвертируется в 4.000. Все процентные баллы по пройденным курсам интерполируются между 2.000 и 4.000, а процентные баллы ниже проходных — между 0 и 1.999. Введение в клиническую практику I является зачетным (т. е. зачтено/не зачтено) курсом и использует только три оценки: P, R и F. Эти оценки конвертируются в цифровые оценки 2.000, 1.000 и 0, соответственно. Показатель качества — это результат умножения цифровой оценки на кредитные часы. Показатели качества складываются, сумма делится на общее количество кредитных часов (не включая I), и итоговый коэффициент и есть GPA. Правила подсчета GPA для III года обучения являются такими же, как и для I–II лет, исключая то, что буквенные оценки H, HP, P, R и F конвертируются в дискретные цифровые оценки для III года: 4, 3, 2, 1 и 0, соответственно. Нет никакого интерполирования между 0 и 4.000, основанного на курсовом процентном балле.

Специфические требования для IV курса:

Учебные курсы четвертого года состоят из интернатуры по внутренней медицине, избранного курса по клиническим нейронаукам и как минимум 24 недель элективных курсов — в целом 80 кредитов. Интернатура, состоящая из двух одномесячных ротаций, рассматривается как два отдельных курса. Следующие требования применяются на четвертом году:

1. Студент должен сдать в колледже Clinical Competency Exam (CCE, экзамен по клинической компетентности) — в июле–августе, до начала четвертого курса.

2. Студент, заработавший начальную F по любым двум курсам, рекомендуется к отчислению.

3. Студент, заработавший начальные две R и одну F, или три R по любым отдельным курсам, рекомендуется к отчислению.

4. Студент должен сдать USMLE Step 2. Рекомендуется сдать экзамен в августе, т. е. к началу четвертого курса. Если студент задержался со сдачей Step 2 до марта и затем не прошел, выпуск откладывается до декабря (вместо июня).

Специфические требования к клиническому двухлетию (третий и четвертый кур-

сы) в целом: студент, заработавший в любой комбинации четыре начальных R, рекомендуется к отчислению.

Профессиональные/непознавательные требования для всех лет обучения:

1. Студент должен взять на себя личную ответственность за свое медицинское образование. Он должен быть пунктуальным, заслуживающим доверия и сознательным в выполнении профессиональных обязанностей, включая посещение требуемых учебных курсов, экзаменов и клинических ротаций.

2. Студент должен обращаться за соответствующими консультациями к преподавателям, штату и другим поддерживающим источникам касательно своих обязанностей в учебе и медицинской практике, тогда когда предписано Советом по переводу, директорами курсов и/или администрацией.

3. Ожидается, что студент будет ответственным за связь и доступ к преподавателям по вопросам помощи студенту в выполнении учебных требований.

4. Студент должен поддерживать профессиональную манеру поведения, гигиену и внешний вид в местах медицинской помощи, представляя себя как студента-медика или

как либо иначе представляя колледж. Медицинские студенты должны соблюдать форму одежды принятую там, где они ротируются.

Любое несоответствие указанным стандартам должно быть записано в личном деле студента и рассмотрено на регулярной основе Советом по переводу.

Отдельные требования существуют для программы индивидуального продвижения.

Требования для выпуска:

1. Успешно закончить четырехлетнюю программу медицинского образования не более чем за шесть лет, т. е. возможно не более одного дополнительного учебного года для основных наук и одного — для клинического двухлетия (академический отпуск не считается, за исключением первого и второго курсов, если он начинается во время или после седьмой недели осенней четверти).

2. Сдать USMLE Step 1 и Step 2 и представить результаты в деканат. Step 1 сдается в июне до начала третьего курса. Разрешает-

ся только один перенос экзамена на более поздний срок. Студенту, который переносит экзамен, не разрешаются занятия на третьем курсе, пока он не сдаст Step 1. Step 2 рекомендуется сдать в августе (в начале четвертого курса).

3. Поддерживать удовлетворительную успеваемость.

4. Выполнить все финансовые обязательства перед университетом по меньшей мере за четыре недели до Commencement Day [актовый день, день присуждения степени (MD)].

При успешном выполнении учебного плана колледжа студент рекомендуется советом попечителей университета к степени доктора медицины. Выпуск происходит в июне для всех студентов, за исключением тех, кто выполнил требования после даты июньского выпуска. Такие студенты могут выпускиться при августовском или декабрьском выпусках.

СТУДЕНЧЕСКИЙ НАУЧНЫЙ КРУЖОК
КАФЕДРЫ АНАТОМИИ ЧЕЛОВЕКА
ХАРЬКОВСКОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО УНИВЕРСИТЕТА
(К 200-ЛЕТИЮ СО ДНЯ ОСНОВАНИЯ ХГМУ)

*С.Н. Калашникова, В.В. Бобин, Л.В. Измайлова,
Г.И. Андреев, В.И. Андреева*

Харьковский государственный медицинский университет

С момента организации кафедры анатомии медицинского факультета Харьковского университета (1805) профессора-анатомы стремились воспитать своих молодых помощников-прозекторов. Однако штаты кафедры на протяжении первой половины XIX ст. были очень ограничены (кроме профессора был обычно один, реже два молодых прозектора). В конце XIX ст. кафедрой руководили известные ученые М.А. Попов, а в дальнейшем А.К. Белоусов начал привлекать к прозекторской работе студентов I и II курсов.

Широко известно, что студент Владимир Петрович Воробьев уже с первой лекции А.К. Белоусова решил стать анатомом. Несколько ранее к работе на кафедре А.К. Белоусов привлек к исследовательской работе студента Г.М. Иосифова. Известно, что Г.М. Иосифов в дальнейшем стал выдаю-

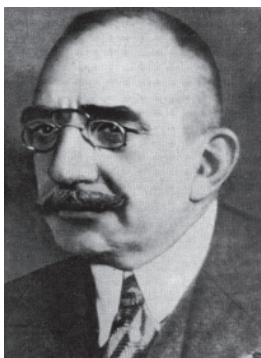
щимся ученым—основоположником учения о лимфатической системе у нас в стране.

Более подробно осветим деятельность студента В.П. Воробьева в первый период его научной деятельности. В.П. Воробьев разработал ряд новых методов исследования сосудистой системы. За свою первую студенческую работу «Сосуды и нервы стопы человека» В.П. Воробьев был удостоен золотой медали университета. Следует отметить, что награду обычно вручал губернатор, однако, зная о революционных настроениях В.П. Воробьева, губернатор поручил присвоить награду студенту второстепенному чиновнику. Другая работа В.П. Воробьева была посвящена уже новой теме «Вывихи костей запястья». Эта работа студента 5 курса получила также премию им. М.М. Алексеена. С 1910 по 1917 г. Владимир Петрович руководил кафедрой анатомии в Харьковском женском

медицинском институте. К работе над изготовлением препаратов В.П. Воробьев широко привлекал курсисток, а также молодых препараторов Виктора Владимировича Бобина и Алексея Алексеевича Немыкина.

С приходом в 20-х годах XX ст. к руководству кафедрой анатомии в Харьковском медицинском институте В.П. Воробьева началась интенсивная исследовательская работа студентов и молодых сотрудников (Р.Д. Синельников, Викт.В. Бобин, Н.С. Кондратьев, А.П. Лаврентьев, А.Н. Натиев, А.Л. Шабадаш, Ф.А. Волынский и др.). В дальнейшем эти студенты и молодые научные работники стали известными учеными Украины и возглавили кафедры во многих вузах — Харькове, Одессе, Киеве, Симферополе, Днепропетровске и др.

Продолжая научные традиции своего учителя В.П. Воробьева, Рафаил Давыдович Синельников активно привлекал к научным исследованиям студентов. В это время студенческий научный кружок кафедры весьма многочисленным (20–30 студентов).



В.П. Воробьев



Р.Д. Синельников

Кружковцы готовили анатомические препараты, выступали с научными докладами. В этот период два студента М.П. Бурых и Г.Н. Олейник за свои научные работы получили золотые медали Министерства здравоохранения СССР. Р.Д. Синельников был также организатором специальных научных студенческих конференций, посвященных памяти В.П. Воробьева.

Студенты-кружковцы, вместе со своим руководителем — Р.Д. Синельниковым участвовали в ряде научных конференций анатомов Украины, а также других государств. Студенты принимали участие в создании учебных экспозиций в учебных музеях кафедры. Студент Г. Олейник подготовил большую экспозицию для биологического кабинета подшефной школы.

Научные традиции по подготовке студентов кружковцев продолжались и в последую-

щем. Ряд студентов-энтузиастов создали технические устройства, прообраз будущих компьютеров для самоподготовки студентов (В. Кузнецов, В. Крупеня, В. Поляков и др.).

Кафедра анатомии ежегодно проводила и проводит научные конференции в которых участвуют кружковцы с лучшими докладами. Анатомическая секция Студенческого научного общества университета всегда особо отмечала деятельность студентов кружковцев кафедры анатомии.

Известные ученые нашего университета, руководители морфологических кафедр (А.Ф. Яковцова, Н.А. Клименко, С.Ю. Масловский, С.Н. Калашникова и многие др.) начинали свои первые научные исследования на кафедре анатомии. С.Ю. Масловский участвовал в студенческой научной конференции Курского медицинского института и получил почетный диплом за работу «Нервы мышц передней конечности обезьян».

Научные традиции кафедры успешно продолжают. Так, на ежегодных студенческих конференциях кафедры многие студенты I, II и старших курсов успешно выступают с научными докладами, а также демонстрируют изготовленные ими анатомические препараты и муляжи. Ежегодно студенты ряд докладов посвящают богатым событиями истории кафедры. Так, на студенческой конференции 2002 года, посвященной 200-летию истории нашего университета выступали с докладами о жизни и научной деятельности академика В.П. Воробьева студенты С. Посохов, О. Москаленко, М. Лупырь. Большой интерес вызвали научные доклады студ. Н. Сичко (научный руководитель докт. мед. н. С.Н. Калашникова) «Формы изменчивости во внешнем строении щитовидной железы», студ. А. Лесовой «Аномалии развития мочевыделительной системы» (рук. — проф. В.В. Бобин), студентов Г. Андреева и В. Андреевой «Формы изменчивости и морфометрическая характеристика малых и больших чашек почки человека» (рук. — доц.



В.В. Бобин



С.Ю. Масловский

Л.В. Измайлова). Неизменный интерес всегда вызывают стендовые доклады студентов. Лучшие препараты, изготовленные студентами, помещают в витрины музея. В 2002 г. с демонстрацией препаратов выступали студенты И. Клименко, О. Тихоненко, В. Бого-

Особое внимание в настоящее время кафедра уделяет подготовке научных работ студентов на английском языке. На итоговой студенческой конференции на секции иностранных языков выступали наши кружковцы («Сравнительная анатомия го-



Заведующий кафедрой С.Н. Калашникова со студентами

молова, Т. Кулик, Д. Розов «Макропрепараты по мочевыделительной системе», с демонстрацией препаратов по анатомии сердца — студенты В. Цодиков и И. Прокофьева.

С научными докладами и демонстрациями выступают и студенты иностранцы, которые в дальнейшем совершенствуют свою работу на клинических кафедрах.

Большое значение придает кафедра интеграции студенческой научной работы с другими кафедрами (латинский язык, иностранный язык, кафедра клинической анатомии).

ловного мозга», студ. И. Гапунин; «Кровообращение стопы», студ. О. Карнаук и др.).

Другую работу по подготовке студентов кружковцев проводят преподаватели кафедры доцент Л.В. Измайлова и доцент А.А. Цивковский.

В последнее время кафедра расширяет научную деятельность студенческого научного кружка. Большое внимание этой работе кафедра анатомии человека придает в связи с положениями Болонской программы по подготовке студентов, будущих врачей, до общеевропейского уровня обучения.

РІЗНЕ

К ВОПРОСУ О ЛИНИЯХ
В ЛАБОРАТОРНОМ ЖИВОТНОВОДСТВЕ*Ю.Е. Шкарбут**Харьковский государственный медицинский университет*

Раскрыты понятия заводская линия в сельскохозяйственном животноводстве и инбредная линия в лабораторном животноводстве. Показано влияние инбредного возраста линии на ее биологическую активность. Определен реальный период мутации инбредной линии. Подтверждены различия между сублиниями одноименной линии. Для оценки биологической активности линии предлагается использовать специальные формулы. Крупным питомникам необходимо регулярно публиковать в научной периодике стандартные биологические и биохимические характеристики разводимых линий и сублиний для облегчения коррекции экспериментальных данных.

Ключевые слова: инбредная линия, инбредный возраст, мутация линии, оценка биологической активности линии.

В сельскохозяйственном животноводстве понятие линии формулируется следующим образом. К заводской линии относятся группа животных происходящих от одного выдающегося родоначальника, имеющих одинаковый тип конституции, обладающих высокой продуктивностью и стойко передающих эти признаки потомству. Реальную силу заводская линия имеет в течение 6–7 поколений. В случае появления в этот период производителя, обладающего выдающимися качествами, его и его потомство выделяют в заводскую ветвь, которая формируется в продолжение 2–3 поколений. Со временем заводская ветвь превращается в полноценную заводскую линию, а спустя 8–9 поколений преобразуется в генеалогическую линию, когда само понятие линии приобретает формальный характер [1].

Основным методом разведения в сельскохозяйственном животноводстве является межлинейное скрещивание. Применяется также внутрелинейное разведение, инбридинг при этом не должен превышать степень 1–111.

В лабораторном животноводстве понятие линии кардинально отличается от выше приведенного, как по механизму формирования, так и по своей сути.

Инбредные линии лабораторных животных, крыс и мышей, выведены и поддерживаются скрещиванием родных братьев и сес-

тер. При использовании данной системы разведения процент гетерозиготных особей в каждом последующем поколении уменьшается примерно на 19. Степень гетерозиготности в последующих поколениях выражается таким рядом дробных значений как $3/8$, $5/16$, $8/32$, $13/64$ и т. д., в которых числитель каждой последующей дроби получается суммированием числителей двух предыдущих, а знаменатель — удвоением знаменателя предыдущего поколения. Понятно, что чем больше инбредных поколений прошла данная линия, тем больший в ней процент гомозигот. Предполагалось, что после 20 поколений братско-сестринских скрещиваний гомозиготность линии приближается к 100%.

Однако существует множество факторов, которые могут влиять на степень возрастания гомозиготности инбредной линии по сравнению с теоретической.

Чтобы исключить эти факторы, принимается, что для достижения стопроцентной степени гомозиготности инбредная линия должна пройти не менее 40 поколений инбридинга. Число поколений, в течение которых линия размножается путем братско-сестринских скрещиваний, обозначается термином инбредный возраст [2].

Линии имеющие общих предков, но разделенные при передаче животных из одной лаборатории в другую на ранней стадии ин-

бридинга (менее 10 поколений) и поддерживаемые раздельно в течение 10-12 последующих поколений братско-сестринских скрещиваний принято называть сублиниями. Сублинии образуются также при передаче племенных животных полноценных инбредных линий (более 20 поколений) в другие научно-исследовательские учреждения. Для обозначения инбредных линий принято пользоваться заглавными латинскими буквами, при обозначении сублинии используют дробную черту. Строчные буквы или цифры, следующие сразу за косой чертой, показывают, что сублинии разделены на ранней стадии инбридинга (C57BR/a). В том случае, когда после дробной черты первая буква идет заглавная, последующие строчные, сублиния образовалась путем передачи животных инбредной линии в другую лабораторию. Например, C3H/ВiNe обозначает, что данная сублиния поддерживается Хестоном (Heston), который получил ее от Биттнера (Bittner) [2].

Немаловажное значение имеет оценка качества используемой в опытах линии животных. В сельскохозяйственном животноводстве это решается довольно просто. Существует инструкция, утвержденная Министерством сельского хозяйства, так называемая Бонитировочная ведомость, согласно которой проводится комплексная оценка продуктивных и племенных качеств животных. Чем выше показатели у животного, тем выше его суммарный класс. Чем больше высококлассных животных имеет испытываемая линия, тем выше ее качество [1].

В лабораторном животноводстве проводить оценку испытываемой инбредной линии значительно сложнее.

Для поддержания высокой активности линий директор Английского центра лабораторных животных William Lane-Petter еще в 1961 году предлагал следующую схему разведения. Во избежание генетического расхождения сублиний, их размножение следует ограничить небольшим числом поколений, достаточным для обеспечения внутренних потребностей лаборатории. Если расхождение сублиний считать допустимым в пределах 10 поколений от общих предков, а число поколений в пределах десяти ограничить тремя, то три поколения существования сублиний надо считать максимально допустимым пределом. При расширенном воспроизводстве необходимо использовать схему так называемого светового кода. При этом животные выведенные из состава племенного ядра инбредной линии поступают в питомник для расши-

ренного воспроизводства в качестве производителей. Им присваиваются белые этикетки. Потомство от животных с белыми этикетками получает зеленые этикетки. Животные второго поколения получают желтые этикетки. Последние в свою очередь также используются как производители, а их потомство получает красные этикетки. Заканчивается расширенное воспроизводство получением потомства F4 от животных с красными этикетками, которые предназначены только для опытов и не используются для дальнейшего разведения. Максимальное удаление потомства F4 от основного ствола племядра линии при данной системе размножения составляет не более семи поколений. Следовательно, утверждает W. Lane-Petter, полученных животных можно рассматривать как полноценных представителей данной инбредной линии.

Однако возникает вопрос, правомерно ли сравнивать четырехмесячных животных F7 с 32-месячными прародителями основного ствола племядра линии, если они вообще еще живы. Экспериментаторы, как правило, сравнивают животных ровесников. Но в таком случае, максимальное удаление животных F7 от своих ровесников из основного ствола племядра линии составит не менее 12 поколений.

Исследователи [1, 3–5] отмечают постоянно возникающие спонтанные мутации внутри инбредных линий. Мутации могут элиминироваться или остаться в линии и, перейдя в гомозиготное состояние накапливаться в течение 10–11 поколений, что в итоге приводит к изменению линии. Это подтверждают исследования [6], установивших, что при одинаковом гаплотипе H-2 сублиния CBA/J негистосовместима с сублинией CBA/Ca. Велика вероятность различий не только у давно отошедших ветвей исходной линии — сублиний, но и собственно у самого основного ствола инбредной линии. Инбредная линия на протяжении своего существования непрерывно эволюционирует, изменяясь при этом каждые 10–11 поколений.

Изучая, например, действие препарата на животных F75 данной инбредной линии мы убеждены, что получим такой же результат и от группы животных F70–F80. Принимая среднегодовой темп смены поколений как 3,7 находим, что реальная мутация инбредной линии имеет период около 3-х лет. Таким образом, сопоставление экспериментальных данных полученных в период более 3-х лет вряд ли правомерно, т.к. опыты проводились на животных с разной степенью мутации.

Вопросы возникают также при описании биологической характеристики инбредных линий. Так, например, авторы [7] описывая биологическую характеристику инбредной линии мышей А/He J, приводит на стр. 44 перечень работ следующих авторов: Staats, 1964; Dagg, 1966; Бландова, Лобанов, 1967; Badr et al., 1968; Грунтенко, Беляев, 1972; Staats 1972; Каледин, Поляченко, 1974; Staats, 1976. Судите сами, насколько корректно объединение экспериментальных показателей полученных на изолированных сублиниях разных научно-исследовательских учреждений, в разные годы и на разных континентах.

Отметим, что 14–16 января 1992 года в г. Ирвин, штат Калифорния, США, была проведена международная научно-практическая конференция с участием Института ресурсов лабораторных животных (ILAR), Комиссии по естественным наукам, Совета по национальным исследованиям и Комитета по номенклатуре крыс. Был рассмотрен ряд вопросов, касающихся проблем обеспечения высокого генетического качества лабораторных животных путем нахождения критериев, позволяющих определить подходящие технологии генетического мониторинга. Предложено проводить мониторинг генотипа инбредных линий на хромосомном уровне, с указанием конкретного генного комплекса или названия отдельного локуса, аллели и т.д. с использованием стандартной номенклатуры. Предложенная система характеристики инбредных линий являясь безусловно прогрессивной, имеет несколько существенных недостатков. Во первых, это дороговизна предлагаемого метода. Во вторых, указанные характеристики несут качественный характер, что не позволяет сопоставить данные экспериментов полученных на представителях одноименных сублиний из разных питомников [8].

Проанализировав современные методики проведения экспериментов с использованием лабораторных животных приходим к выводу о необходимости применения обязательных стандартных исследований при характеристике различных линий лабораторных животных. Это должны быть достаточно дешевые, рутинные исследования характеризующие, что очень важно, количественные биологические и биохимические особенности развития отдельных линий.

Мы предлагаем в виде стандартных исследований использовать количественные показатели состава крови и костного мозга.

В экспериментах, как правило, используются в основном крысы в возрасте 4 мес. и

живой массой 180–200 г. Поэтому мы предлагаем при определении относительного веса органов (в г на кг живой массы) использовать как стандартных именно 4 мес животных, в ином случае необходимо обязательно указывать возраст. Взвешивают: мозг, щитовидную железу, тимус, сердце, селезенку, почки, надпочечники, лимфоузел. Определяют также живую массу у животных в возрасте 1–6 месяцев в граммах. Необходимо фиксировать возраст самки при 1–3 помете, а также количество новорожденных и отсаженных животных при 1–3 помете.

Для оценки биологической активности апробируемой линии мы предлагаем использовать следующие формулы:

$$\begin{aligned} V_1 &= (10(R+P)100)/T & V_1 &= (10(6+6)100)/120 \\ V_2 &= (10(R+P)100)/T & V_2 &= (10(7+7)100)/140 \\ V_3 &= (10(R+P)100)/T & V_3 &= (10(8+8)100)/160, \end{aligned}$$

где V — биологическая активность линии при 1–3 помете; R — количество новорожденных в помете (голов); P — количество отсаженных в помете (голов); T — возраст самки при родах (дней).

Как видно из формулы за 100 % биологической активности принимается возраст самки при первом помете в 120 дней, при шести новорожденных и шести отсаженных животных. При втором помете соответственно в 140, 7 и 7. При третьем помете соответственно в 160, 8 и 8.

Предлагаемые формулы можно использовать также при апробации линий мышей с определенной корректировкой — $V_1=100$, 5 и 5; $V_2=120$, 6 и 6; $V_3=140$, 7 и 7.

Сегодня возникла настоятельная необходимость просить региональные питомники, крупные НИИ и вузы, имеющие свои питомники, регулярно публиковать в научной периодике приведенные выше стандартные биологические и биохимические характеристики разводимых у себя линий лабораторных животных. Опубликованные показатели безусловно понадобятся ученым проводящим исследования, для облегчения коррекции и сопоставления экспериментальных данных полученных на разных сублиниях, например, «угасающей» сублинии и биологически активной сублинии одноименной линии из другого питомника.

Нами затронута в статье лишь небольшая часть бесконечного мира злободневных вопросов касающихся линейного разведения. Приглашаем к обсуждению данной темы всех неравнодушных к проблемам развития лабораторного животноводства на Украине.

Список литературы

1. Копыл А.М., Кромин С.С. Свиноводство. Справочник зоотехника. Под. ред. Землянского В.Н. К., Урожай, 1977. 528 с.
2. Медведев Н.Н. Линейные мыши (справочное руководство). Л. Медицина, 1964. 180 с.
3. Snell G.D. Note on results of Linder and Kleine with coisogenic resistant lines of mice. J. Nat. Cancer Inst., 1960; 25: 1191–1193.
4. Lane-Petter W. Provision of laboratory animals for research a practical guide. Elsevier publishing company. Amsterdam–London–New York–Princeton, 1961. 172.
5. Bailey D.W. Kohn H.I. Inherited histocompatibility changes in progeny of irradiated and unirradiated inbred mice. Genet. Res., 1965; 6: 330–340.
6. Бландова З.К. Генетическая однородность мышей инбредных линий питомника «Столбовая» в опытах с трансплантацией кожи. В кн.: Генетика лабораторных животных и эксперимент: Материалы конф. науч.-исслед. лаб. эксперим. биол. моделей. М.: Медицина, 1974. с. 28–29.
7. Бландова З.К. Линии лабораторных животных для медико-биологических исследований. М., Наука, 1983. 192 с.
8. Definition Nomenclature and Conservation of Rat Strains. Reprinted from ILAR News, National academi press. Washington, D. C. 1993; 34, 4: 9–21.

ДО ПИТАННЯ ПРО ЛІНІЇ В ЛАБОРАТОРНОМУ ТВАРИННИЦТВІ

Ю.Є. Шкарбут

Розкрито поняття заводська лінія в сільськогосподарському тваринництві та інбредна лінія в лабораторному тваринництві. Показаний вплив інбредного віку лінії на її біологічну активність. Визначений реальний період мутації інбредної лінії. Підтверджено різницю між сублініями однойменної лінії. Для оцінки біологічної активності лінії пропонується використовувати спеціальні формули. Великим розплідникам конче необхідно регулярно публікувати в науковій періодиці стандартні біологічні та біохімічні характеристики розплоджуваних ліній та субліній для полегшення корегування експериментальних показників.

Ключові слова: *інбредна лінія, інбредний вік, мутація лінії, оцінка біологічної активності лінії.*

TO QUESTIONS ABOUT LINE IN LABORATORY ANIMAL HUSBANDRY

Yu.E. Shkarbut

The present study explains the notions of industrial line in animal husbandry and inbred strain in laboratory animal husbandry. The research shows the influence of inbred strain age on its biological activity, determines the total period of inbred strain mutation, explains the differences between sublines of the same line. A special formula is proposed to evaluate biological activity of line. The large animal nurseries are recommended to regularly publish standard biological and biochemical characteristics of breeding lines and sublines in scientific periodical prese to facilitate correction of experimental data.

Key words: *inbred strain, inbred age, line mutation, line biological activity in influence.*

ОСОБЕННОСТИ ПОИСКА МЕДИЦИНСКОЙ ИНФОРМАЦИИ В ИНТЕРНЕТЕ ЧАСТЬ 1.

И.В. Киричок

Харьковский государственный медицинский университет

Современная вузовская библиотека сегодня немислима без использования новых информационных технологий и неразрывно связанных с ними новых форм информационного обслуживания.

Обеспечение свободного и неограниченного доступа к национальным, а также международным информационным ресурсам является одной из важнейших задач вузовской библиотеки.

Медицина является одной из сфер человеческой деятельности, в которой информация о достижениях коллег и возможность связи с ними не только желательна, но и просто необходима как для успешной работы отдельного врача, так и для развития медицинской науки в целом. Своевременно полученная информация о новейших достижениях в этой области дает возможность определить новые направления развития науки и практической деятельности врача.

К наиболее часто используемым документам относят отечественные и зарубежные медицинские научные журналы, книги, диссертационные работы, реферативные журналы, научные отчеты, методические рекомендации, сборники рефератов НИР, реестр нововведений и т. д.

Электронные научные медицинские и патентные базы данных (БД), электронные версии медицинских журналов, электронные каталоги научных библиотек составляют информационные электронные ресурсы, которые могут быть представлены как на CD-ROM, так и в сети Internet.

Доступ к медицинским журналам в режиме on-line сегодня является актуальной проблемой как для научного сотрудника, так и для студента и работника практического здравоохранения. В настоящее время финансирование вузовских библиотек не всегда позволяет подписать все необходимые научные медицинские журналы, тем более количество новых наименований журналов неуклонно растет с каждым годом. Получение доступа к огромному числу уда-

ленных информационных ресурсов и возможность пользования ими повышает эффективность информационной деятельности и оказывает значительное влияние на содержание информационно-библиографической работы. За счет использования собственных электронных информационных ресурсов и удаленных решаются в определенной степени проблемы недостаточности комплектования и площадей для хранения фондов, улучшается качество справочно-библиографического обслуживания, появляется возможность доступа к полнотекстовым ресурсам, в том числе и зарубежным. Важным преимуществом для пользователей является удобная точка доступа к информационным ресурсам, которая может быть расположена как в общественном учреждении (на работе, в библиотеке и т. д.), так и дома с персонального компьютера.

Научная библиотека Харьковского государственного медицинского университета (ХГМУ) ведет информационно-библиографическую работу, направленную на регулярное обеспечение наших читателей (профессорско-преподавательский состав, аспиранты, магистры, интерны, клинординаторы, студенты, сотрудники нашего вуза и других вузов Харькова, а также врачи города) информацией о новых достижениях в области медицины, изобретениях, научных исследованиях, приоритетных направлениях в учебно-воспитательной работе, инновациях в образовательном процессе и т. п.

Сотрудники отдела научно-информационной работы организуют работу зала электронной информации. Квалифицированные библиографы-консультанты знакомят пользователей с информационными ресурсами, консультируют по вопросам поиска необходимой информации в сети Internet и БД на CD-ROM, а также работе с электронными приложениями к медицинским изданиям.

Нами создан и постоянно пополняется «Указатель адресов сайтов» по различным отраслям знаний. При выполнении инфор-

мационных запросов сохраняются адреса необходимых сайтов, найденные с помощью поисковых систем. Это облегчает и упрощает в последующем алгоритм поиска и библиографу, и читателю. Поскольку финансирование не всегда дает возможность выписать нужные журналы, альтернативным выходом из этой ситуации являются электронные версии журналов или реферативная информация на журнальные статьи в свободном доступе в сети Internet.

Медицинские журналы, представленные в режиме on-line, можно разделить на: полнотекстовые; частично полнотекстовые; рефераты статей; информация о содержании.

Предлагаем познакомиться с некоторыми ссылками из «Указателя адресов сайтов», составленного в научной библиотеке ХГМУ.

Большая часть электронных медицинских журналов в русскоязычном секторе Internet представлена на WEB-сайтах издательств.

Издательство «Медицина» на сайте <http://www.medlit.ru> представляет следующие журналы:

- Акушерство и гинекология
- Анестезиология и реаниматология
- Анналы хирургии
- Архив патологии
- Вестник офтальмологии
- Вестник Российской академии медицинских наук
- Вестник травматологии и ортопедии им. Н.Н. Приорова
- Вопросы вирусологии
- Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии
- Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физкультуры
- Гематология и трансфузиология
- Гигиена и санитария
- Грудная и сердечно-сосудистая хирургия
- Детская хирургия
- Журнал Вопросы нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко
- Здравоохранение Российской Федерации
- Иммунология
- Клиническая лабораторная диагностика
- Клиническая медицина
- Медико-социальная экспертиза и реабилитация
- Медицинская помощь
- Медицинская техника
- Молекулярная генетика, микробиология и вирусология
- Молекулярная медицина
- Неврологический журнал
- Патологическая физиология и экспериментальная терапия

Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины

Проблемы туберкулеза

Проблемы эндокринологии

Российский журнал кожных и венерических болезней

Российский медицинский журнал

Российский онкологический журнал

Российский педиатрический журнал

Российский психиатрический журнал

Российский стоматологический журнал

Социология медицины

Судебно-медицинская экспертиза

Терапевтический архив

Урология

Физиотерапия, бальнеология и реабилитация

Эпидемиология и инфекционные болезни

На сайте представлены содержание номеров, реферативная информация о статьях, возможен поиск.

Издательство «Медиа Медика» представляет на сайте <http://www.consilium-medicum.com> следующие журналы:

Consilium medicum (журнал доказательной медицины)

Consilium provisorum (Журнал последипломного образования для провизоров)

Артериальная гипертензия

Гинекология

Инфекции и антимикробная терапия

Психиатрия и психофармакотерапия

Сердечная недостаточность

Современная онкология

Популярная медицина (Образовательный медицинский журнал Viva)

Справочник поликлинического врача

Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева

Системные гипертензии (Прил. к журн. Consilium medicum)

Гастроэнтерология (Прил. к журн. Consilium medicum)

Пульмонология (Прил. к журн. Consilium medicum)

Педиатрия (Прил. к журн. Consilium medicum)

Хирургия (Прил. к журн. Consilium medicum)

Информация представлена полными текстами статей, возможен поиск.

Издательство «МедиаСфера» на своем сайте <http://mediasphera.ru> представляет следующие журналы:

Вестник дерматологии и венерологии

Вестник оториноларингологии

Доказательная кардиология

Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова

Инсульт (Stroke/Ru)
Кардиология
Международный журнал медицинской практики

Проблемы репродукции
Профилактика заболеваний и укрепление здоровья

Российский вестник акушера-гинеколога
Российский вестник перинатологии и педиатрии

Стоматология
Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова
Эндоскопическая хирургия
Кокрановская библиотека

Доказательная медицина: Ежегодный справочник

Информация представлена рефератами статей, возможен поиск.

Информационно-издательское агентство «МедМассМедиа» на сайте <http://www.mmm.spb.ru> представляет журналы:

Аллергология
Цитокины воспаление
Информация представлена полными текстами статей и рефератами, возможен поиск.

Издательство «Атмосфера» на сайте <http://www.atmosphere-ph.ru> предоставляет следующие полнотекстовые электронные журналы:

Атмосфера. Кардиология
Атмосфера. Пульмонология и аллергия
Астма и Аллергия
Лечебное дело

Нервы
Издательский дом «Видар-М» на сайте <http://www.vidar.ru> представляет после регистрации свободный доступ к полнотекстовым журналам:

Ультразвуковая и функциональная диагностика

Ультразвуковая диагностика
Медицинская визуализация
Радиология-практика

Издательский дом «М-Вести» на сайте <http://www.m-vesti.ru> представляет полные тексты статей следующих медицинских журналов:

Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии

Клиническая микробиология и анти-микробная химиотерапия

Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии

Российские медицинские вести

Украинские медицинские периодические издания в сети Internet представлены в меньшем объеме.

Издательство «Морион» на своем сайте <http://www.morion.kiev.ua> представляет следующие журналы:

Еженедельник АПТЕКА
Укр. мед. журн. УКРАЇНСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЧАСОПИС

Український хіміотерапевтичний журнал
Український ревматологічний журнал
Український терапевтичний журнал
Охорона здоров'я України

Онкологія
Дерматологія та венерологія
Международный журнал радиационной

медицины
Экспериментальная онкология
Компендиум 2003

Информация представлена полными текстами статей, возможен поиск.

Большое количество полезных ссылок, в том числе на медицинскую периодику в on-line, представлено на сайте <http://www.medi.ru>

Общемедицинская периодика
Лечащий врач
Медицинская картотека
Московские аптеки
Новая медицинская газета

Медицинская кафедра
Materia Medica
Международный медицинский журнал
Медицинский вестник

Региональные журналы
Врач и аптека XXI века
Журнал «МТ» — медицина, техника, стоматология Урала

Медицина — Челябинск
Южно-Российский медицинский журнал
Экономико-административные
Главная медицинская сестра
Здравоохранение

Новая аптека
Справочник фельдшера и акушерки

Фармацевтика
Фармацевтический вестник
Фармацевтический бюллетень
Фармацевтическое обозрение

Онкология
Вопросы онкологии
Современная онкология

Журналы для врачей-специалистов
Кардиология

Российский кардиологический журнал
Разные

Вопросы наркологии
Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология

Гепатология

Психиатрия

Качественная клиническая практика

Визуализация в клинике

Медицинская визуализация

Радиология-практика

- Тромбоз, гемостаз и реология
Ультразвуковая и функциональная диагностика
Вакцинация. Новости вакцинопрофилактики
Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы
Пульмонология
Архивы на *medi.ru*
Новые лекарства [2003]
Terra Medica Nova [1996–2001]
Врач [2000–2001]
Вопросы наркологии [2002–2002]
Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология [2002–2003]
Гепатология [2003]
Психиатрия [2003]
Качество жизни. Профилактика [2000–2001]
Медицина для всех [1998–2001]
Медицинский экспресс [1999–2001]
Международный медицинский журнал [1999–2003]
Южно-Российский медицинский журнал [1998–2003]
Медицинский курьер [2001]
Медицинский вестник [1999–2001]
Сестринское дело [1995–2001]
ЛитМед [1998–2001]
Медицинская картотека [1998–1999]
Астма и Аллергия [1999–2000]
Большой Целевой Журнал о туберкулезе [1998–2000]
Вестник интенсивной терапии [1998–2000]
Визуализация в клинике [1992–2002]
Научно-практическая ревматология [2001]
Дезинфекционное дело [1998–2000]
Медицинская сестра [2000–2001]
Профилактика старения [1998–2001]
Российский кардиологический журнал [1997–2003]
Качественная клиническая практика [2001–2002]
Бюллетень экспериментальной биологии и медицины [1998–2003]
Вопросы медицинской химии
Биомедицинская химия [1999–2001]
Проблемы управления здравоохранением [2001]
Главная медицинская сестра [2000–2001]
Экономика здравоохранения [1998–2001]
Новая аптека [1998–2001]
Здравоохранение [1998–2001]
В мире лекарств [1998–2001]
Мир медицины [1998–2001]
Вестник Российской Ассоциации акушеров-гинекологов [1998–1999]
Российский гастроэнтерологический журнал [1997–2001]
Детский доктор [1999]
Представлены ссылки на полнотекстовые журналы, рефераты статей, а также ссылки на медицинские сайты.
Таким образом, использование Internet-технологий позволяет осуществлять быстрый и качественный поиск, знакомиться с изданиями, которые часто недоступны в печатном варианте. Вышеуказанные адреса помогут пользователю в поиске научной информации, а также всегда быть в курсе последних достижений медицинской науки и техники.